

# DEBAT E-BÜLTEN

@dokuzeylulbat

www.debat.com.tr

## YAZARLAR

Melikşah Dünder  
Aslı Yılmaz  
Zeynep Ayaydın  
Muhammet Mustafa Dursun  
Cemresu Yeniceli  
İrem Üner  
Şiir Ekin Atalay  
Heval Şeker  
Sena Korucu



## EKİBİMİZDEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Topluluğu olarak ilk bültenimizi yayınlamanın haklı gurur ve mutluluğunu yaşıyoruz. Bizler tıp öğrencileri olarak; bilimin ışığında, iyi birer hekim olmanın yanı sıra bilimsel araştırmalar ile dünyaya ve meslektaşlarımıza birer rehber olmayı arzuluyoruz.

Öğrenmenin zamandan bağımsız olduğunu ve her istediğimizde öğrendiklerimizi uygulamayı da başarabileceğimizi biliyoruz. Farklı dönemlerden öğrenci arkadaşlarımızın yazılarından oluşan bu bültenin gelecekteki meslektaşlarımıza yeni bilgiler kazandıracağını umuyor, araştırma duygusunun sizden hiç eksik olmamasını diliyoruz.

# BAŞLIKLAR

<b>Kişiselleştirilmiş Tıp mı, Hassas Tıp mı?</b>	<b>3-7</b>
<b>Alzheimer Hastalığında Amiloid PET Görüntüleme</b>	<b>8-12</b>
<b>Beyin Sinyallerini Konuşmaya Çeviren Yapay Zeka</b>	<b>13-18</b>
<b>CRISPR Dünyası</b>	<b>19-24</b>
<b>Psikiyatri ile Hasbihal</b>	<b>25-28</b>
<b>Dans Eden Moleküller</b>	<b>29-32</b>
<b>Da Vinci Robotik Cerrahi Sistemi</b>	<b>33-36</b>
<b>Derin Beyin Stimülasyonu</b>	<b>37-42</b>
<b>Psikiyatride Yeni Teknolojilerin Kullanımı</b>	<b>43-47</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>48</b>



# KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP MI, HASSAS TIP MI?

MELİKŞAH DÜNDAR

Tıp tarihinde insanlığın ilk olarak odaklandığı unsurlar salgınlar ve hastalıklar olmuştur. Bir tedavinin her birey için uygulanabileceği düşünülmüştür. Sonraki zamanlarda ise bir hastalığın insandan insana farklılıklar gösterdiği, bazı hastalıkların belli başlı gruplarda ortaya çıktığı görülmüştür. Artık günümüzde kişilerin semptom gösterip göstermemesi değil hasta olup olmaması dikkate alınmaktadır. Bu gelişmelerin sonucunda kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) ya da hassas tıp (precision medicine) kavramları ortaya çıkmış olup tıp anlayışı daha bireysel ve komplike bir yöne doğru evrilmeye başlamıştır.

## Kavramlar Nasıl Açıklanmalı?

İnsan Genom Projesi'nin önderliği sonucunda gündeme gelen ve son zamanlarda oldukça popüler olan kişiselleştirilmiş tıp ve hassas tıp kavramları birbirlerinin yerine kullanılabilen kavramlar olmasının yanı sıra aslında anlam olarak çok farklı olmayıp birtakım yanlış anlaşılmalara sebebiyet vermemek adına anlam farkları ortaya konmaya çalışılmıştır.

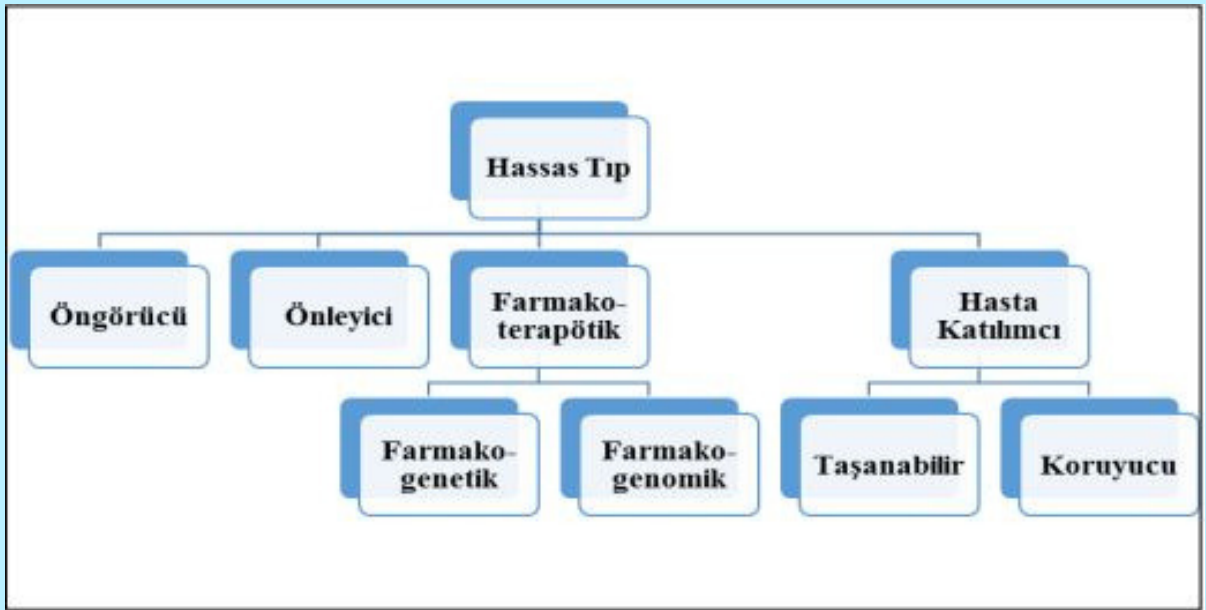
2004 yılında kurulan Kişiselleştirilmiş Tıp Koalisyonu'nun yaptığı tanım "hekimlerin, bir hasta için en uygun tıbbi sonuçları elde etmek için moleküler analiz kullanarak hasta veya hastalık yatkınlığının yönetimi" şeklinde olmuştur. Kişiselleştirilmiş tıpta bireylerin fizyolojik, genetik, moleküler farklılıklarının yanında davranış özellikleri, etkilendiği çevre ve daha nice eşsiz özelliklerinin niteliğine ve niceliğine göre birey özelinde müdahale yapılması inancı vardır.

Hassas tıp kavramı, ilk olarak Clayton Christensen'in 2009 yılında yayınladığı "The Innovator's Prescription: A Disruptive Solution For Health Care" isimli kitabında görülmektedir. Bu kavram, 2011 yılında ABD Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) tarafından raporlarında yayınlanana kadar büyük bir kabul görmemiş, kullanımı tercih edilmemiştir. Bu raporda hassas tıbbın ilk olarak odaklandığı unsurun hastalığın genetik ve genomik temelleri olduğu belirtilmiştir [Tekpınar ve ark., Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 22(4): 843-862, 2019].



Aynı raporda hassas tıbbın hem kişiselleştirilmiş tıptan hem de geleneksel tıptan farkları vurgulanmıştır. Geleneksel tıp, ilk zamanlardan beri var olan bir kavram olup tedavi yöntemleri yıllar içinde gelişmiştir. NRC raporunda geleneksel tedavi yöntemlerinden ve ilaçlardan farklı olarak hassas tıbbın; bir hastanın tüm genomunu inceleyerek hastalığı ortaya çıkarıp onu yönlendiren, şekil veren spesifik genetik değişiklikleri tespit ettiği açıklanmıştır. Ayrıca geleneksel tıpta halihazırda kullanılan model “popülasyon karşılaştırma” modelidir. Bu modelde hastalığın başlama noktasından sonrası için tedaviler amaçlanmaktadır. Hassas tıpta ise detaylı bir genotip incelemesi sonrası potansiyel olarak her türlü oluşabilecek hastalıkların önlenmesi asıl amaçtır.

Raporda hassas tıp ile kişiselleştirilmiş tıp kavramları da ayırt edilmek istenmiştir. Hassas tıp, tıbbi tedavilerin her hastanın kendi kişisel özelliklerine göre uyarlanmasını amaçlar. Böylece hastaya özgü olan ilaçların ve tıbbi cihazların üretilmesi anlamından ziyade kişilerin belirli bir hastalığa yatkınlıkları, biyolojik hastalıkları veya prognozlarında farklı olan alt popülasyonlara sınıflandırabilme anlamına gelir. Kişiselleştirilmiş tıp kavramı bu anlamı iletmek için de kullanılabilmesine rağmen her birey için eş benzeri olmayan tedavilerin tasarlanabileceği anlamı çıktığı için bu raporda Kişiselleştirilmiş Tıp yerine P-Tıp (personalized, precision, preventive, predictive, participative) kavramının kullanıldığı belirtilmiştir.



Naylor (2015)

Hassas tıpta bireylerin tedavisine yön verirken her birey için oldukça büyük veriler toplanır. Bu verilerin toplanmasının farklı yolları vardır ve bunlardan bir tanesi “Derin Fenotipleme” yöntemidir. Derin fenotipleme ile bireyin hastalık geçmişi, yaşam tarzı, fizik muayenesi, laboratuvar sonuçları, immunolojisi, histolojisi gibi çokça unsur veri olarak toplanır. Sonrasında bu veriler çeşitli işlemlerden geçerek tanı ve prognoz için kullanılır. Tanı ve prognozdan sonra tedaviye yanıt yaklaşık olarak tahmin edilir. Hassas tıbbın önemli yöntemlerinden olan derin fenotipleme, her ne kadar büyük yarar sağlasa da bu kadar büyük veriyi kaydetmek zor ve gereksizdir. Asıl kaydedilmesi gereken verilerin biyolojik, klinik ve istatistiksel kanıta dayandırılması gereklidir. Bu şekilde seçici bir şekilde ilerlemek verilerin değerlendirilmesine yardımcı olacaktır [König ve ark., *Eur Respir J* 50:1700391, 2017].

Tüm tedavilerin başlangıcında ortak bir hedef olan “Biyobelirteçlerin (Biomarkers)” en ideal tedaviyi bulmak için çok önemli olduğuna araştırmalarda dikkat çekilmiştir [Kosorok ve ark., *Annu. Rev. Stat. Appl.* 6:263–86, 2019]. Biyobelirteç terimi, hastanın mevcut bilgilerinden oluşturulan skaler bir özelliği temsil eder. Bu yüzden bir biyobelirteç, hastanın geçmişindeki bir veya birden fazla bileşenden oluşabilir. Bir biyobelirteç çeşitli konularda yardımcı olabilir. Prognostik Biyobelirteç, İlimli (Moderating) Biyobelirteç ve Kuralcı (Prescriptive) Biyobelirteç olarak 3 tane kategori ortaya çıkmıştır.

Prognostik olması, hastanın ortalama sonucunu tahmine etmede yararlıdır. İlimli olması, farklı hastalar arasındaki ortalama sonucun birbirine zıtlıklarını tahmin etmek için kullanışlıdır. Kuralcı olması ise maksimum faydayı sağlayacak tedaviyi seçmede yarar sağlar. Ancak unutulmamalıdır ki bu üç biyobelirteç türü de iç içe geçmiş gibidir ve birbirinin özelliklerini gösterebilirler.

Hassas tıbbın hazırlığı ve uygulaması konusunda bazı kişi, kurum ve kuruluşların da gerekli adımları atması gerektiği vurgulanmıştır [Mirnezami ve ark., *N Engl J Med* 366;6 2012]. Bazı örnekleri şu şekilde sıralayabiliriz:

Devlet; yeni yasaların ya da mevcut yasaların düzenlenmesi, halkı davet etme stratejileri, sosyoekonomik öncelik alanlarının belirlenmesi,





**Araştırma ve ilaç endüstrisi; hedeflenen hassas ilaç alanlarında veri toplama için uygun pilot çalışmaların oluşturulması ve yürütülmesi, elektronik sağlık kayıtlarına entegrasyon için destek araçlarının geliştirilmesi,**

**Biyomedikal topluluğu; hastalıkla ilgili moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamak için lisans eğitiminde değişiklikler yapılması, yeni tekniklerin de içinde olduğu yeni bir hastalık sınıflandırma sistemi,**

**Hasta grupları; yapılan girişimlere katılımların artması, veri toplamaya yardımcı olmak için yeni yolların kullanımı,**

**Düzenleyici kurumlar; bilimsel ilerlemenin yanı sıra hasta güvenliğini sağlayacak yeni yürürlüklerin olması.**

## **Etik Yönden İnceleyelim**

**İlk akla gelen konuların başında maddi kaygılar vardır. Bu kadar yoğun verilerin depolanmasının elbette bir değeri olacaktır. Çoğu hassas tıp uygulamasının daha iyi sonuçla ve daha yüksek maliyetle sonuçlandığı gösterilmiştir. Fakat bu uygulamaların maliyet ve etkililiği ile ilgili net bilgiler yoktur. Ayrıca insanların genomunun saklanması ve bunun iyi bir şekilde korunması da ayrı bir sorun teşkil edebilmektedir. Bu yüzden bu konu halen daha tartışılmaktadır.**

**Oluşabilecek sorunlar sadece genom üzerinden ortaya çıkmayabilir. Hastalıklar kendini göstermeden hastalığa sebebiyet verebilecek genin ya da genetik değişikliklerin saptanması; halk arasında panik, endişe veya hayal kırıklığına neden olabilmektedir. Bu bağlamda mahremiyet hakkının çiğnendiğini savunanlar olmuştur. Diğer bir endişe ileride ebeveyn olmayı düşünen partnerlerde ya da hamile kadınlarda yapılan testlerin sonucuna göre bebeği etkileyip etkilememesi partnerleri büyük bir endişeye sokabilir. Bunun doğal sonucu olarak kürtaj sayısında artış olabilir. Nüfus sayısında, toplum yapısında değişiklikler meydana gelebilir.**



Hassas tıp temelini genomik, proteomik, epigenetik gibi çeşitli alanlardan almaktadır. Bu terimlerin sürekli olarak geliştiği, yenilendiği bir bilim dünyası olduğu için bazı lisans eğitimlerinin verilmesi yararlı olabilir. Günümüzde bu tür stratejiler geliştirmek için daha uygun bir ortam oluşturulmuştur. Ancak klinik uygulamalarda henüz yaygın olarak benimsenmemiştir. Bu nedenle gelecekte sağlık hizmetlerinin hassas tıba entegre bir biçimde yeniden düzenlenmesi gerekecektir.



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**

# ALZHEİMER HASTALIĞINDA AMİLOİD PET GÖRÜNTÜLEME

ASLI YILMAZ

Demans vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturan Alzheimer hastalığı; hafıza, düşünce ve davranış problemlerine sebep olan nörodejeneratif bir hastalıktır.

Yaş, cinsiyet, ekonomik durumlar, fiziksel ve mental aktivitelerde bulunma, sosyal çevre ile ilişkiler, sağlık durumları, meslek ve ailevi yatkınlık Alzheimer hastalığını etkileyen faktörler arasındadır. Yaş, Alzheimer için en önemli risk faktörüdür ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her 5 yılda bir katlanarak artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 70 yaş üzerinde AH prevalansı %10 olarak bulunmuştur [Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H., ... & Harmanci, H. (2008). *The prevalence of dementia in an urban Turkish population. American journal of Alzheimer's disease and other dementias*,23(1), 67-76.].

Alzheimer'ın tarihçesine bakacak olursak ilk kez Alois Alzheimer'ın 1901 yılında Almanya'nın Frankfurt eyaletinde çalıştığı dönemde, 51 yaşındaki Auguste Deter'in semptomlarını gözlemlemesi ile fark edildi. Yönelim ve bellek bozukluğu ile yazma ve okuma zorluğu gibi semptomları olan hasta, 1906 yılında vefat etti. Auguste Deter'in vefatından sonra Alzheimer ve arkadaşları, hastanın klinik kayıtları ile otopsi yaptı. Hastanın beyninin mikroskopik incelemesinde, nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar gibi anormal bulgular ortaya çıktı. Alzheimer, 1906 yılında Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresi'nde bu olguyu "Serebral Korteksin Tuhaf Bir Hastalığı" adıyla sundu. Dr. Alzheimer bir yıl sonra 1907'de, sunduğu bu olguyu "Genel Psikiyatri ve Adli Tıp Dergisi'nde "Serebral Korteksin Özgün Bir Hastalığı" başlığı ile yayınladı. Dr. Alzheimer'ın klinik şefi Dr.Emil Kraepelin 1910'da yayımlanan Klinik Psikiyatri kitabının 8.baskısının 627. sayfasında, "Senil Beyin Hasarı" başlığından sonra "Alzheimer Hastalığı" terimini kullandı ve bu hastalık literatüre "Alzheimer Hastalığı" olarak geçti.





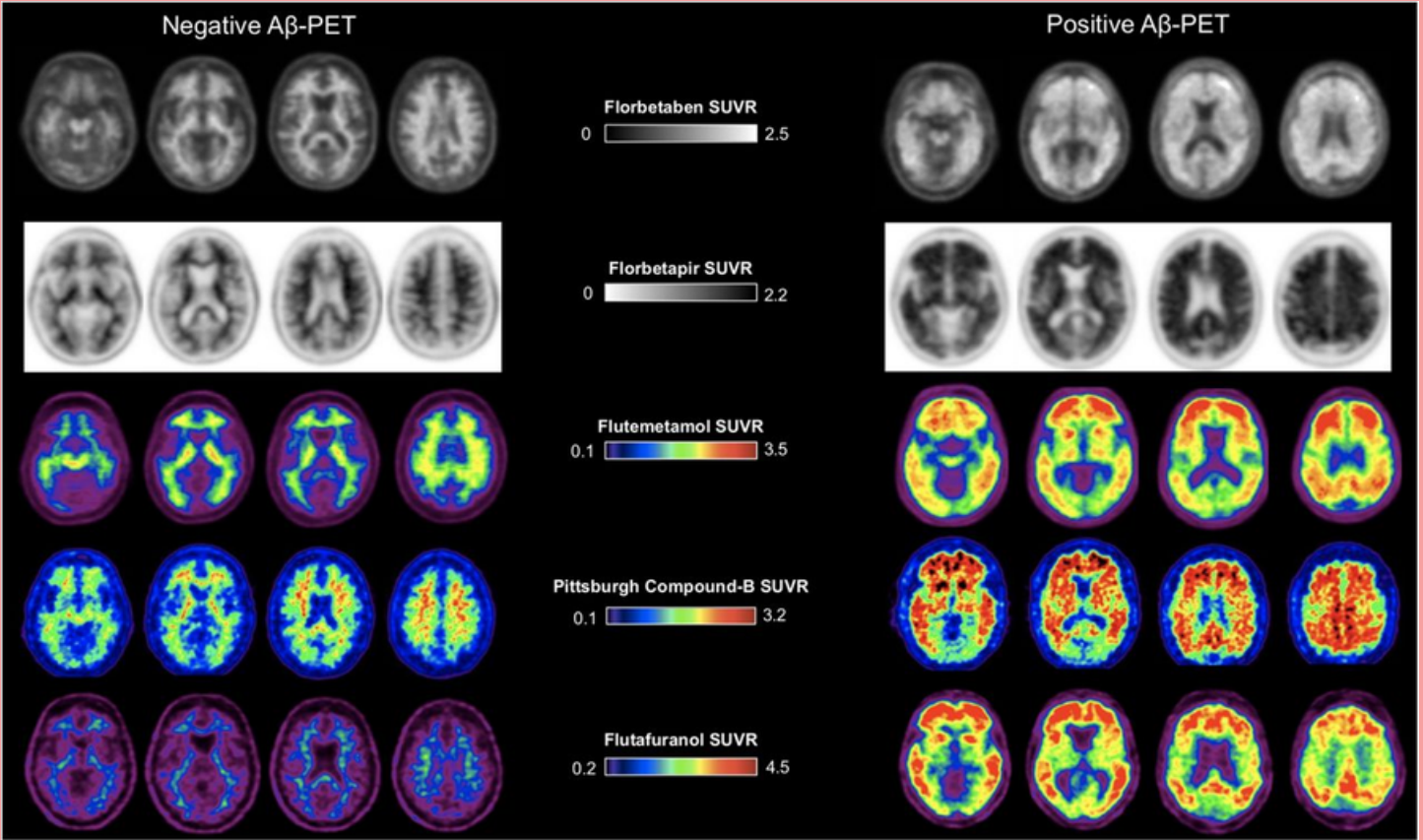
Geçmişten bugüne Alzheimer hastalığı ile ilgili birçok araştırma yapılmış, tanı koyulmasında ve tedavi aşamasında yeni gelişmeler olmuştur. Alzheimer tanısını koymak için görüntüleme yöntemlerinden genel olarak MR veya bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır ancak bu görüntüleme yöntemleri spesifik olmayıp dejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında sınırlı bir kanıt sunmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel MR, perfüzyon MR, difüzyon traktografi (DTI), EEG, Amiloid PET gibi görüntüleme çalışmaları Alzheimer tanısında daha çok tercih edilen yöntemlerdir. AH'de en güncel konulardan birisi, moleküler bazlı görüntüleme yani amiloid ve tau görüntülemeleridir. Bu görüntülemeler, PET aracılığı ile radyoligandlar kullanılarak yapılmaktadır. Yöntemlerin en önemli ayrıcalığı; hastalar yaşarken, tıpkı bir patoloğun ölmüş beyinlerde yaptığı gibi, patolojik değişikliklerin izlenmesine ve beyindeki yayılımın tespit edilmesine olanak sağlamasıdır. PET aracılıklı amiloid görüntüleme, tau görüntülemeye göre daha oturmuş bir yöntemdir. Dördüncü kuşak ligandlar geliştirilmiş ve yöntemin avantajlı ve dezavantajlı durumları öğrenilmiştir [Bilgiç B. Nörogörüntüleme ve Demans. Arch Neuropsychiatry 2018; 55:1-2].

Amiloid PET görüntülemesine daha yakından bakacak olursak; bu görüntüleme yöntemi, Alzheimer hastalığının patolojisinde görülen amiloid beta peptidinin ( $A\beta$ ) patolojik katlanması sonucu oluşan amiloid plaklar ve threonine 217, threonine 181 bölgelerinde artmış fosforlanma gösteren tau proteinin (p-tau 217 ve p-tau 181) patolojik katlanması ve çökmesini içeren nörofibriler yumakları görüntülemede kullanılır. Amiloid plaklar yoğun olarak posterior singulat girus, prekuneus ve lateral parietal ve temporal bölgelerde lokalizedir. Özellikle orbital ve medial frontal bölge olmak üzere frontal kortekste de izlenebilirler. Primer sensorimotor ve oksipital korteks ile medial temporal bölgeler rölatif olarak daha az etkilenirler. Aksine nörofibriler yumaklar (NFY) hipokampusu da içerek şekilde en yoğun olarak medial temporal bölgede izlenirler [Evrin Sürer Budak, Funda Aydın. Demansta Nükleer Tıp Yöntemleri. Nucl Med Semin 2016;2(3):144-152].

Alzheimer hastalığının tanı aşamasında büyük öneme sahip olan Amiloid PET; Alzheimer'ın erken tanısında, tanı koyarken hastalığın Alzheimer olup olmadığını doğrulamada, hastalığın Alzheimer mı yoksa başka bir nörodejeneratif hastalık mı olduğunu ayırt etmede ve anti- $A\beta$  tedavilerin etkinliğini değerlendirmede rol oynar. Demans ortaya çıkmadan önce başlayan  $A\beta$  birikiminin Amiloid PET ile görüntülenerek nörodejeneratif demansın gelişebileceği hastaları da saptamaktadır.



Amiloid görüntüleme için kullanılan ilk ajan C-11 ile işaretli Pittsburgh Compound B'dir (C-11) (PiB). Beyin dokusundaki amiloidi boyamak için kullanılan tioflavin-T'nin bir analogu olan 11 C-PiB, 11 C radyoizotopunun yarı ömrünün kısa olmasından (20 dakika) dolayı klinik kullanımda çok yaygın değildir. Son zamanlarda yarı ömrü 11 C-PiB'e göre daha uzun olan 18 F (110 dakikalık yarı ömür) ile etiketlenmiş 18 F-florbetapir, 18 F-florbetaben, 18 F-flutemetamol ve 18 F-flutafuranol geliştirilmiştir. 11 C-PiB ve 18F-flutemetamol, benzotiyazollerin kimyasal sınıfında yer alırken 18 F-florbetaben ve 18 F-florbetapir stilbenden, 18 F-flutafuranol ise benzofurandan türetilmiştir. Bu bileşiklerin kimyasal bileşimleri farklı olmasına ve farklı kinetik davranışlar göstermesine rağmen tümü fibriller A $\beta$  için yüksek hassasiyet ve özgüllük gösterir.



Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. J Nucl Med. 2022 Jun;63(Suppl 1):13S-19S.

Amiloid PET görüntülemenin klinikte doğrulanmış kognitif bozukluğu olup değerlendirmelerden sonra bozukluğun nedeninin belirsiz olduğu ve kim için olduğu hastalarda düşünülebileceği belirtilmektedir.

Amiloid PET teknolojisinden yararlanan hastalar; genellikle kalıcı veya ilerleyici açıklanamayan hafif bilişsel bozukluklar (MCI), Alzheimer'ı olan ancak atipik bir seyre sahip olanlar ve erken başlangıç olan demanslılar olarak yer alır. Amiloid PET sonuçlarının bilinmesi tanısal kesinliği arttırır ve hastaya uygulanacak yöntemleri belirler. Amiloid PET sonuçlarında; negatif bir amiloid PET tarama sonucu, bilişsel bozulmanın Alzheimer'dan kaynaklanma olasılığının azaldığını gösterir ancak pozitif bir tarama sonucu kesin bir Alzheimer tanısı koymamakla birlikte tanının koyulması için klinik bulgularla desteklenmesi gerekir çünkü pozitif bir amiloid tarama sonucu, Alzheimer dışında Lewy cisimcikli demans veya serebral amiloid anjiyopatide de görülmektedir.

Amiloid PET'in anti- A $\beta$  tedavilerin etkinliğini değerlendirmede kullanıldığından bahsetmiştik. Amiloid plaklarını azaltmak için geliştirilen bu tedavi çalışmaları Alzheimer tedavisinde kullanılmasına yönelik son zamanlardaki araştırmalarla devam etmektedir. A $\beta$  fibrillerini hedefleyen bir anti-A $\beta$  monoklonal antikoru olan Aducanumab'ın Haziran 2021'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından hızlandırılmış onayı, ilacın amiloid PET sinyalini azaltmak için doza bağımlı yeteneğine dayanıyordu. İlaç, aynı şekilde tasarlanmış 2 faz 3 randomize kontrollü çalışmada amiloid PET sinyalini azaltmış olsa da yalnızca bir çalışmada klinik düşüşün önemli ölçüde yavaşlaması gözlemlenmiştir. Gıda ve İlaç İdaresi onayı, klinik yararı tahmin etmesi makul ölçüde muhtemel olan vekil bir biyobelirteç olarak PET'te amiloidin düşürülmesine dayanıyordu ancak hızlandırılmış onay yolunun bir parçası olarak klinik yararı değerlendiren doğrulayıcı bir çalışma gerekliydi [Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. J Nucl Med. 2022 Jun;63(Suppl 1):13S-19S.].

Anti-amiloid immünoterapi olan Donanemab, şu anda faz 3 denemelerinde incelenen ve araştırma sonucunda klinik bulgularla tutarlı bir ilişkide olduğu Lecanemab ve yapılan bir araştırmada 1200 mg'a kadar uygulanan dozlarıyla 2 yılda güçlü amiloid- $\beta$  plak temizliğini sağlayan Gantenerumab gibi birçok deneme; Alzheimer tedavisinde önemli bir sonuç olmuştur.



Özet olarak; Alzheimer, geçmişten bugüne toplumda yaş ilerledikçe görülme sıklığının arttığı bir nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın önlenmesi adına risk faktörlerinin belirlenmesi, erken teşhis konulması ve etkili müdahalelerin geliştirilmesi; hastalık gelişen kişilerde ise uygun tedavi yöntemleri ile hastalığın ilerlemesinin önüne geçilmesi ve gerekli bakım ihtiyaçlarının sağlanması gereklidir. Son zamanlarda Alzheimer hastalığının erken tanısında büyük bir gelişme olan PET görüntüleme yöntemlerinden Amiloid PET, amiloid plakları ve nörofibriler yumakları görüntüler. Amiloid PET görüntüleme; C-PIB, florbetapir (Amyvid), flutemetamol (Vizamyl), florbetaben (Neuraceq) ve flutafuranol gibi ajanlar kullanılarak görüntüleme yapılır. Görüntüleme verilerine göre çalışmalar yapılmış ve Alzheimer tedavisi için Aducanumab, Donanemab, Lecanemab ve Gantenerumab geliştirilmiş ve üzerinde çalışmalar yapılarak günümüzde de geliştirilmeye devam etmektedir.



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**



# BEYİN SİNYALLERİNİ KONUŞMAYA ÇEVİREN YAPAY ZEKA

## CEMRESU YENİCELİ

Yapay zeka (YZ), tıp alanına giderek daha fazla entegre olmakta, sağlık hizmetlerinin sunumunu dönüştürmekte ve hasta bakımını devrime sokmaktadır. YZ'nin tıpta birçok faydası olsa da, aynı zamanda ele alınması gereken bir dizi etik endişeyi de ortaya çıkarmaktadır.

Temel endişelerden biri, YZ'nin insan doktorları ve sağlık hizmeti sağlayan kişilerin yerlerine geçme potansiyelinin olmasıdır. YZ, büyük miktarda tıbbi veriyi işleyebilir ve insan doktorların fark edemeyeceği desenleri belirleyebilir, ancak kişiselleştirilmiş bakım sağlamak için gerekli empati ve eleştirel düşünme becerilerinden yoksundur. Bu, YZ'nin sağlık hizmetlerinde uygun rolüyle ve sağlık hizmeti sağlayan insanların yerine geçmektense entegre bir şekilde nasıl kullanılabilirliğiyle ilgili sorular ortaya çıkarır.

Başka bir etik konu, gizlilik ve hasta verilerinin kullanımı ile ilgilidir. YZ sistemleri, hasta tıbbi kayıtları dahil büyük veri kümelerinin analizi yoluyla öğrenmek ve gelişmek için tasarlanmıştır. Ancak bu tasarı verilere kimin erişebileceği ve nasıl kullanılacağı konusunda birtakım sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Hastalar, kendi tıbbi bilgilerini kontrol etme hakkına sahiptir ve gizliliklerinin korunması için verilerinin nasıl kullanıldığı konusunda bilgilendirilmelidir.

YZ algoritmalarındaki önyargı da bir endişe kaynağıdır ve belirli hasta gruplarının adil olmayan muamele görmesine yol açabilir. Örneğin, eğer bir YZ sistemi tek bir ırk veya etnik gruba yönelik önyargılı verilerle eğitilirse, diğer grup üyelerini doğru şekilde teşhis veya tedavi etmeyebilir. Bu durum, hastalar için ciddi sonuçlar doğurabilir ve YZ sistemlerindeki ön yargıyı nasıl ele alacağımız konusunda sorular ortaya çıkarır.

Yapay zeka kullanımı ile ortaya çıkan bir başka etik sorun da mevcut sağlık hizmetlerindeki eşitsizliklerin sürdürülme potansiyelidir.





Yapay zeka sistemlerine yalnızca maddi durumu iyi olan ya da statüsü üst kademede olan kişiler erişirse bu durum sağlık hizmetlerindeki mevcut eşitsizlikleri şiddetlendirmekle beraber aynı zamanda iki kademeli bir sağlık sistemi de yaratabilir. Bütün kesimlerden kişilerin kaliteli sağlık hizmetlerine erişimine eşit derece ulaşabilmesini sağlamak adına tıpta YZ'nın, insanların sosyo-ekonomik durumlarına bakılmaksızın tüm hastalar tarafından erişilebilir hale getirilmesi önemlidir.

Tıpta yapay zeka kullanımında hesap verebilirlik ve sorumluluk kaygısı da vardır. Bir YZ sistemi tanı veya tedavide hata yaparsa hatanın sorumlusu kim kabul edilecektir? Bir hata durumunda hastaların uygun tazminat ve bakımı almasını sağlamak için YZ sistemlerinin eylemlerine ilişkin sorumluluğun açıkça tanımlanması da önem arz etmektedir.

Yazımızın devamında da çeşitli etik hususları gündeme getiren, yapay zeka kullanarak beyin sinyallerini konuşmaya çeviren bir çalışmadan bahsedeceğiz.

Bu çalışmada işitilebilir konuşmayı doğrudan beyin aktivitesinden sentezlemek için bir nöral konuşma kod çözücü kullanılmıştır. Araştırmacılar; epilepsi tedavisi için kafa içi izleme uygulanan beş katılımcının yüksek yoğunluklu elektrokortikografi sinyallerini, birkaç yüz cümleyi yüksek sesle konuşurken kaydettiler. Kortikal sinyallerin kodunu çözmek ve işitilebilir konuşmayı sentezlemek için tekrarlayan bir sinir ağı kullanarak iki aşamalı bir kod çözücü yaklaşımı tasarladılar. İlk aşama, farklı beyin bölgelerinden kaydedilen nöral aktiviteden artikülatör kinematik özelliklerin kodunu çözerken ikinci aşama işitilebilir konuşmayı sentezlemek için kodu çözülmüş artikülasyon özelliklerinden akustik özelliklerin kodunu çözmektedir.

Araştırmacılar, nöral sinyallerden oluşturulan sentezlenmiş konuşmanın anlaşılabilirliğini değerlendirmek için iki dinleme görevi yürüttüler. İlk görev, tek kelimelik tanımlamayı içeriyordu ve ikinci görev, cümle düzeyinde transkripsiyonu içeriyordu. Tek kelime tanımlama görevinde dinleyiciler, doğal konuşma algısıyla tutarlı olarak daha az seçenekle daha uzun kelimeleri belirlemede daha başarılıydı. Cümle düzeyinde transkripsiyon görevinde dinleyiciler, sentezlenmiş konuşmayı iyi bir şekilde yazıya dök bildiler ve en az bir dinleyici 101 cümlenin 82'si için mükemmel bir transkripsiyon sağladı.



Medyan kelime hata oranı 25 kelimelik bir havuzda %31 ve 50 kelimelik bir havuzda %53 idi. Yazarlar ayrıca kod çözme performansını bir özellik düzeyinde ölçerek perde ve konuşma zarfı gibi prozodik özelliklerin kodunun şans eseri beklenen düzeyin çok üzerinde çözüldüğünü tespit ettiler. Genel olarak sonuçlar, sentezlenen konuşmanın bir dereceye kadar anlaşılır olduğunu ve pratik uygulamalara sahip olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada özellikle şiddetli felç veya sınırlı konuşma yeteneği olan hastalarda, klinik uygulamalar için bir nöral kod çözücü tasarlama yönelik temel hususlar tartışılmıştır. Bir katılımcıdan alınan verilerin analiz edilmesi ile eklem kinematığının ara adım olarak modellenmesinin doğrudan ECoG sinyallerinden akustiğin kodunu çözmeye kıyasla (doğrudan ECoG'den akustik kod çözme, tam veri kümesiyle karşılaştırıldığında 0,54 dB'lik bir ortalama görüş puanı kaymasına sahipti) daha iyi performansla sonuçlandığı bulunmuştur. Çalışma aynı zamanda, 25 dakikalık konuşma verileriyle güçlü performansa ulaşılabileceğini, ancak ek verilerle performansın arttığını ortaya çıkarmıştır.

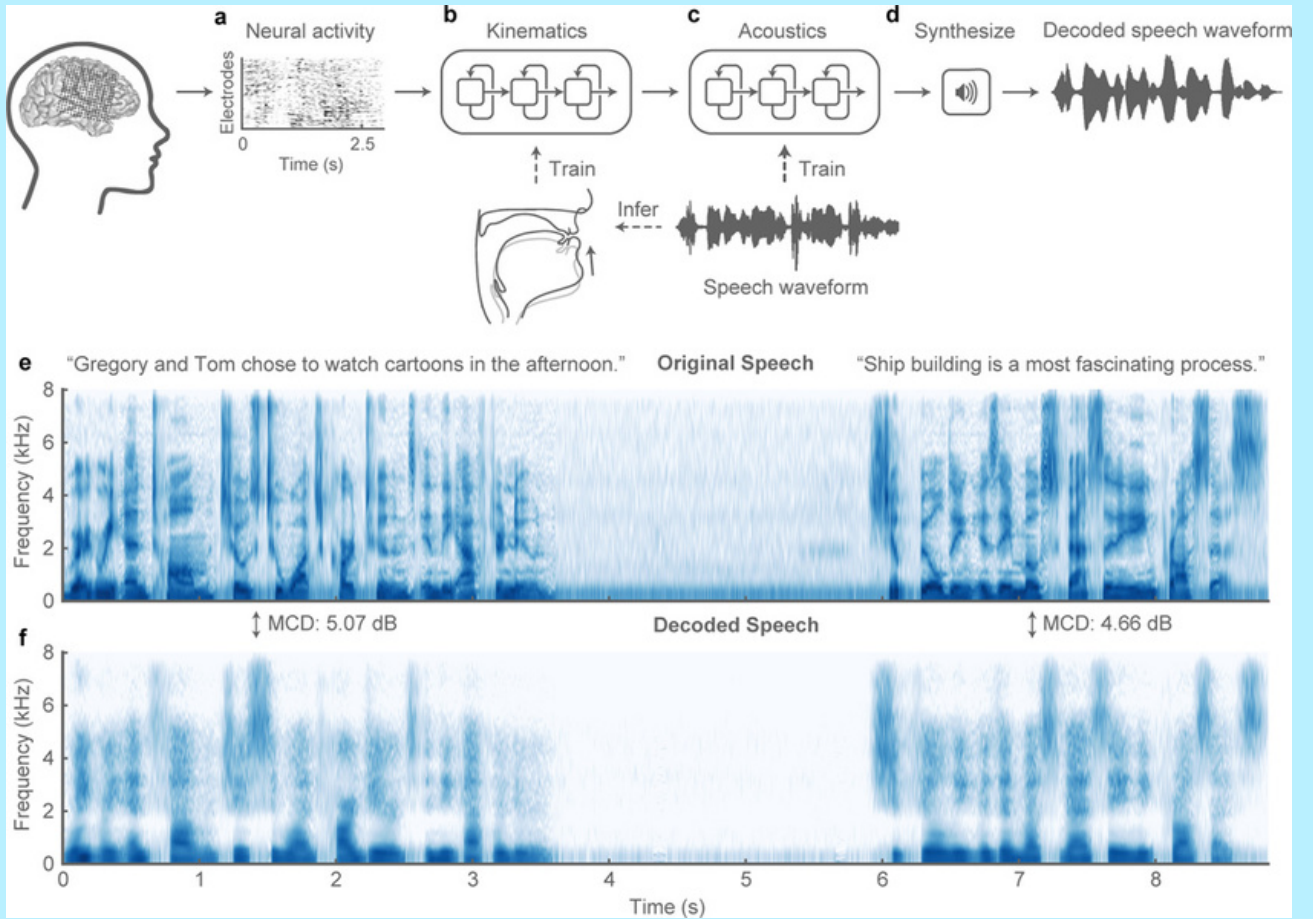
Araştırmada klinik uygulamalar için nöral kod çözme ile ilgili üç ana bulgu tartışılmıştır. Bunlardan birincisi; çalışmada, iki kod çözme yaklaşımı arasındaki performans farkının, artan veri boyutlarıyla bile devam ettiği bulunmuştur. Yazarlar, kortikal aktivitenin, akustik yerine kinematığın yönlerini tercihen temsil edebileceğini ve artikülasyonun yüksek boyutlu çevirisini konuşmaya ayırmanın performans için kritik olabileceğini öne sürmüştür. İkinci olarak, çalışma sentezlenmiş konuşmada korunan fonetik özellikleri incelenerek ortak akustik özelliklere sahip fonemlerin birbirine benzer olarak nitelendirilme eğiliminde olduğu bulunmuştur. Üçüncüsü, çalışmada, sürekli konuşma üretimine dahil olan çeşitli anatomik bölgelerin katkısı ölçülmüş ve ventral sensorimotor korteksin hariç tutulmasının performansta en büyük düşüşle sonuçlandığı bulunmuştur.

Çalışmada, bir kod çözücünün eğitim verilerinde bulunmayan yeni cümlelere genelleme yapıp yapamayacağını araştırılarak biri tüm cümleler üzerinde eğitilmiş ve biri test setindeki tüm cümle örnekleri hariç eğitilmiş iki kod çözücünün kod çözme performansı karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, hem MCD hem de spektral özelliklerin korelasyonları için kod çözme performansında anlamlı bir fark göstermemiş. Bu durum, kod çözücünün üzerinde hiçbir zaman eğitilmemiş gelişigüzel sözcüklere ve cümlelere genelleme yapabileceğini göstermiştir.



Aynı zamanda çalışmada, insan konuşma korteksinden doğrudan kortikal kayıtları kullanarak konuşma sentezi gösterilmiş olup konuşma üretimi için önceki nöral kod çözme stratejileri, daha büyük kelime dağarcığı boyutlarına ve iletişim hızlarına ölçeklendirme yetenekleriyle sınırlı kalmıştır. Bu arada, işitsel korteksin duysal kod çözmesi, konuşma sesleri veya işitsel görüntüler için umut verici olmuştur. Bununla beraber konuşma üretimi sırasında ses yolu hareketlerinin motor kod çözme işleminin, yüksek kaliteli akustik konuşma çıktısı oluşturmak için kullanılıp kullanılamayacağı düşünülmüştür. Çalışma, 100'den fazla kası içeren ve birebir olmayan ses yolu hareketleri ve sesler arasındaki karmaşık haritalamayı ele alan popülasyon aktivitesinin kodunu çözerek bu zorluğu ele almıştır. Kod çözücü, önce nöral aktivitenin birincil fizyolojik bağıntısını çözmüş, ardından sınırlı miktarda eğitimle genelleştirmeye izin vererek konuşma akustiğine dönüştürerek nöral aktivitenin sese çevirisini basitleştirmek için bu bilgiyi birleştirmiştir.

Şekil 1: Nöral olarak çözülmüş konuşma cümlelerinden konuşma sentezi



Anumanchipalli G. K., Chartier J., Chang E. F., 2019, Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences, Nature.

Sonuç olarak bu çalışma, doğrudan konuşma sentezi, hecelemeye dayalı yaklaşımlara göre, kısıtlanmamış kelime dağarcığını doğal bir konuşma hızında iletme ve konuşmanın prozodik unsurlarını yakalama yeteneği dahil olmak üzere çeşitli avantajlara sahiptir. Sağlam kortikal artikülasyon işlemesi olan hastalar için konuşmaya dayalı bir BCI kod çözücü daha sezgisel olabilir ve kullanımını öğrenmesi daha kolay olabilir. BCI'ler, kaybolan işlevi eski haline getirmek için klinik olarak geçerli bir araç haline gelmekte ve çalışmanın bulguları, felçli ve konuşamayan hastaların ortaya çıkardığı büyük bir zorluğu ele almak için ileriye doğru bir adımı temsil etmektedir.

Çalışmanın genelleştirme sonuçları, konuşmacıların konuşmacıdan bağımsız benzer bir kinematik durum uzayı temsilini paylaştığını ve kinematiğin sese eşlenmesi hakkındaki model bilgisini denekler arasında aktarmanın mümkün olduğunu göstermektedir. Ayrıca felçli hastalarda konuşma restorasyonunun gerçekleştirilmesinde önemli bir sonraki adım olabilir.

Bu yazıda bahsettiğimiz çalışmada da yazımızın başında bahsettiğimiz tıp alanında kullanılan YZ uygulamalarının tıp etiği ile uyumu ile ilgili çeşitli etik hususlar bulunmaktadır. Bir yandan önemli koşullar veya yaralanmalar nedeniyle konuşma yeteneğini kaybetmiş bu kişiler için teknolojinin tıbbi faydaları olabilir. Bu bireylerin başkalarıyla iletişim kurmaları ve yaşam kalitelerini iyileştirmeleri için bir yol sağlayabilir. Bu anlamda yapay zekanın beyin sinyallerini konuşmaya çevirmek için kullanılması tıp alanında olumlu bir gelişme olarak görülebilir. Bununla birlikte, dikkate alınması gereken potansiyel etik kaygılar da vardır. Ana konulardan biri, bilgilendirilmiş onam ihtiyacıdır. Bu teknolojinin kullanımını, hasta için risk teşkil eden beyne elektrot yerleştirmek için invaziv prosedürlerin kullanılmasını gerektirecektir. Bu nedenle, bireylerin prosedürün potansiyel risklerini ve faydalarını tam olarak anlamalarını ve bilgilendirilmiş onam vermelerini sağlamak önemlidir.

Diğer bir konu ise bu teknolojinin tıbbi olmayan amaçlarla kullanılma potansiyelidir. Örneğin, gözetim için veya bireylerin düşüncelerini ve konuşmalarını izlemek ve manipüle etmek için de kullanılabilir. Bu, mahremiyet ve özerkliğin yanı sıra gücün kötüye kullanılması potansiyeli hakkında soruları gündeme getirmektedir.



Özetle, beyin sinyallerini konuşmaya dönüştürmek için YZ kullanımını önemli tıbbi faydalar sağlama potansiyeline sahipken aynı zamanda dikkatle düşünülmesi ve ele alınması gereken önemli etik hususları da gündeme getirir. Bu hususlar; bilgilendirilmiş rıza, mahremiyet ve özerklik, önyargı ve ayrımcılık potansiyeli ve bu teknolojilerin geliştirilmesinde ve kullanımında şeffaflık ve hesap verebilirlik gibi konuları içermektedir.



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**



# CRISPR DÜNYASI

ZEYNEP AYAYDIN

## CRISPR teknolojisinin tarihsel gelişimi

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) teknolojisi, hücrelerin genomunda spesifik DNA dizilerini tanıyan ve kesen bir endonükleaz olan Cas9 enzimi ve kılavuz RNA (gRNA) molekülleri kullanarak gen düzenleme işlemi gerçekleştiren bir moleküler biyoloji aracıdır.

Bu teknoloji, hedeflenen DNA dizilerine bağlanabilen ve ardından DNA çift sarmalını kesen Cas enzimlerinin kullanımına dayanır. Kılavuz RNA molekülleri, Cas enzimlerinin hedeflenen DNA ve RNA dizilerini tanımasına yardımcı olur ve böylece spesifik genetik değişiklikler yapılabilir.

CRISPR ve CRISPR-ilişkili (CRISPR-associated) Cas endonükleazlar prokaryotik canlıların virüs ve diğer mobil genetik elementlere karşı bağışıklık kazanmalarını sağlayan savunma mekanizması bileşenleridir. CRISPR sistemi ilk defa 1987 yılında Osaka Üniversitesinde araştırmacı Yoshizumi Ishino ve ekibi tarafından keşfedildi. Daha sonraki yıllarda bu tekrarlı dizilerin başka bakterilerde de olduğu keşfedildi. 2005 yılında ilk defa CRISPR-Cas9 sisteminin işlevi tanımlandı.

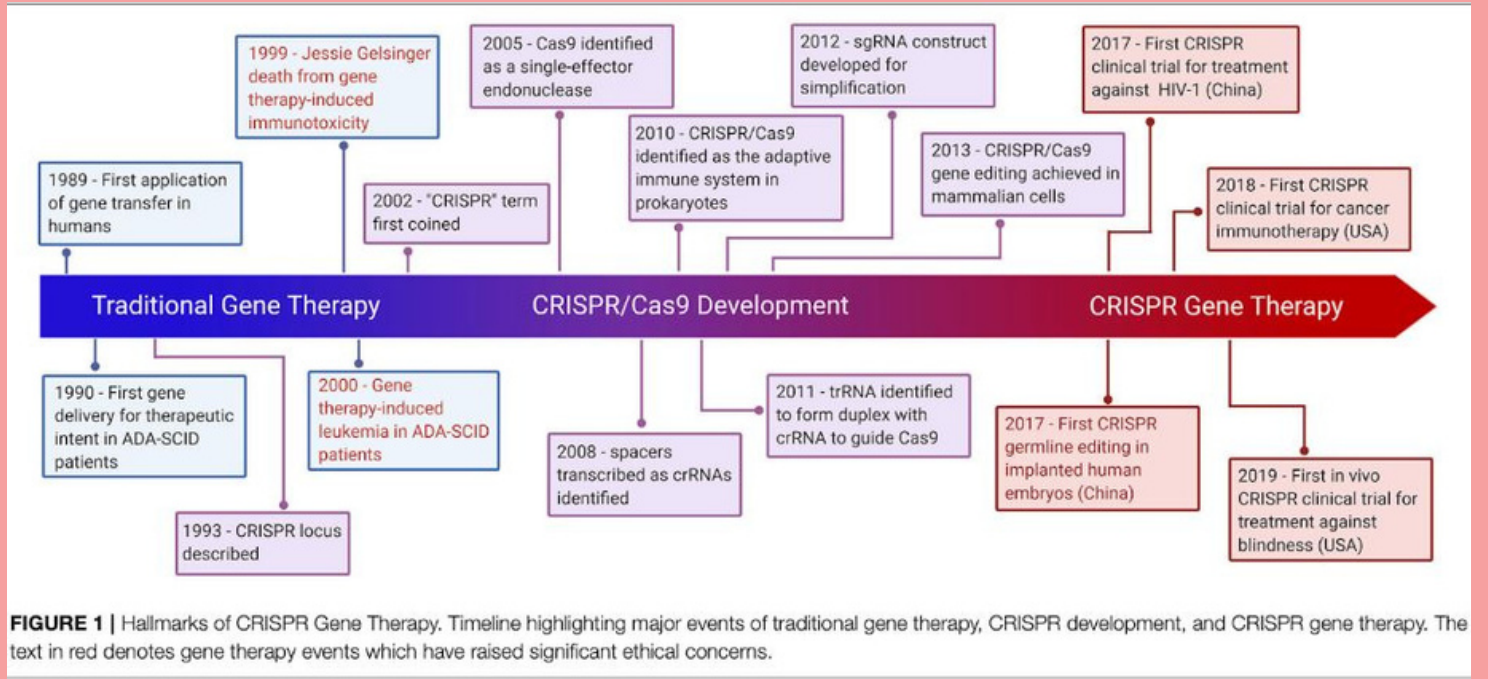
2012 yılında, Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier liderliğindeki bir araştırma ekibi, CRISPR-Cas9 sisteminin genetik materyal üzerindeki düzenleyici potansiyelini keşfetti ve bu keşif, CRISPR teknolojisinin genetik mühendisliği alanında devrim yarattı. Bu çalışma, Science dergisinde yayınlandı ve o tarihten bu yana, CRISPR teknolojisi üzerindeki araştırmalar ve uygulamalar hızla arttı.

2013 yılında, George Church liderliğindeki bir araştırma ekibi, CRISPR teknolojisinin insan embriyoları üzerinde kullanılması konusunda ilk kez bir deney gerçekleştirdi. Bu deney, CRISPR teknolojisinin insan genetik mühendisliği alanında kullanılabileceği potansiyelini gösterdi.



2015 yılında, düzenlemesi yapılan genetik materyalin işlevini değiştirebilecek bir teknolojinin tanımlanmasıyla CRISPR teknolojisi daha da geliştirildi. Bu, CRISPR-Cas9 sistemiyle hedeflenen genetik materyal dışındaki bölümlerin değiştirilebilmesini mümkün kıldı ve hastalıkların tedavisi için daha umut verici bir teknoloji haline geldi.

CRISPR teknolojisi, bilim dünyasında hızla popülerlik kazandı ve genetik mühendisliği, bitki ve hayvan ıslahı, tıp ve biyolojik araştırmalar gibi birçok alanda kullanılmaya başlandı. 2020 yılında, CRISPR-Cas9 sistemiyle yapılan gen düzenlemesi çalışmaları sayesinde Nobel Kimya Ödülü, Dr. Jennifer Doudna ve Dr. Emmanuelle Charpentier'e verildi.



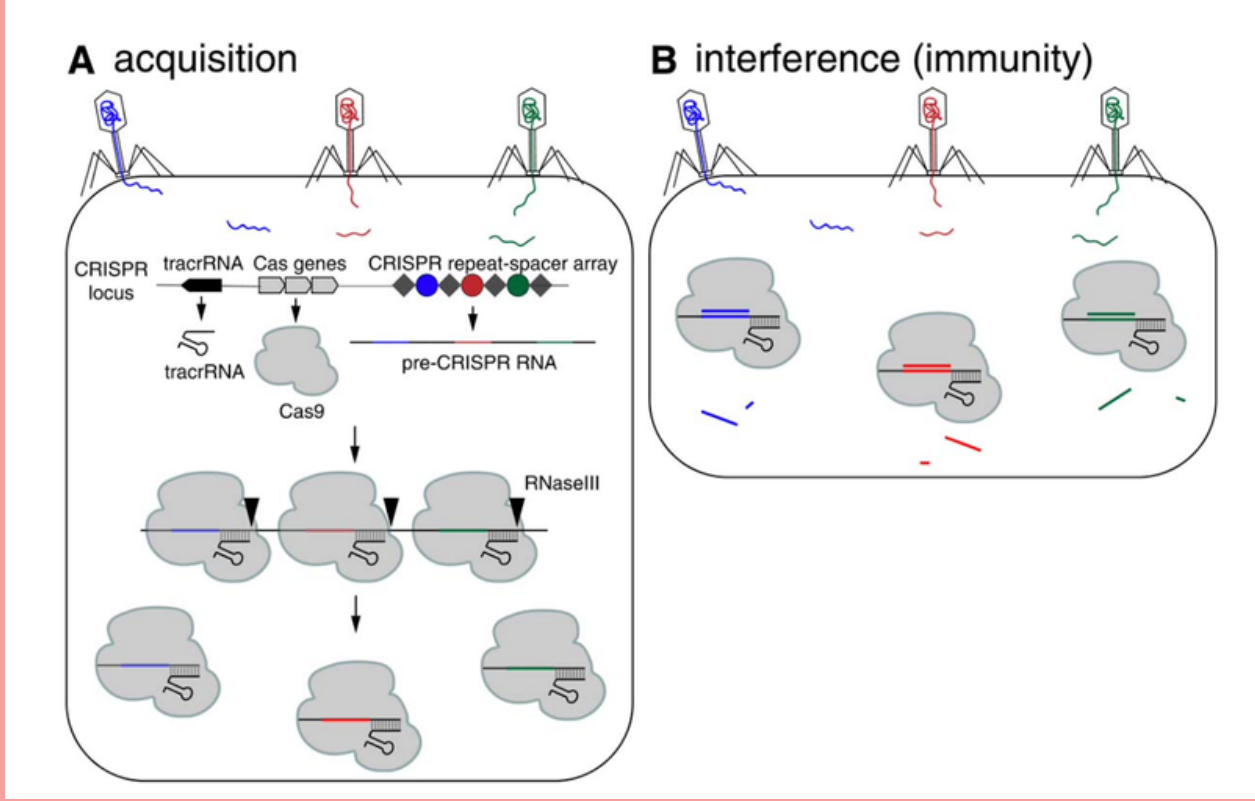
**FIGURE 1 |** Hallmarks of CRISPR Gene Therapy. Timeline highlighting major events of traditional gene therapy, CRISPR development, and CRISPR gene therapy. The text in red denotes gene therapy events which have raised significant ethical concerns.

(Uddin et al., 2020)

## CRISPR-CAS Sistemleri

Bakteriler aynı çok hücreli mikroorganizmalar gibi savunma mekanizmalarına sahiptirler. Bu savunma mekanizmalarından biri de CRISPR'dır. Prokaryotik CRISPR-Cas adaptif immun sistemleri geçmiş enfeksiyonların bilgisini taşır. Bu mekanizmanın farklı aşamaları vardır. İlk olarak adaptasyon fazında bakteri, Cas protein kompleksi yardımıyla virüs genomunun kısa sekanslarını kendi CRISPR lokusuna entegre eder. Bu CRISPR lokusları virus genomunun kısa bölgelerini bulunduran "spacerlar (ayırıcı)" ve tekrar dizilerinden oluşmaktadır. Faja dirençli bir bakteriyi bu yönden incelediğimizde dirençli olduğu fajın genomunun bazı bölgeleriyle eşleşen bu spacerları görürüz. Ekspresyon fazında pre-CRISPR RNA'lar (pre-crRNA) crRNA'ya dönüşür.

Son evre olan Interferans evresinde ise crRNA, istilacı virusun genomundaki protospacerların tanınmasında kılavuz görevini üstlenmektedir (Thurtle-Schmidt & Thurtle-Schmidt, 2018). Cas (CRISPR-associated) proteinleri, CRISPR lokuslarının işlenmesi, hedef RNA ve DNA klivajı ve yeni spacer entegrasyonunun farklı adımlarında görev almaktadır (Makarova & Zhang, 2015).

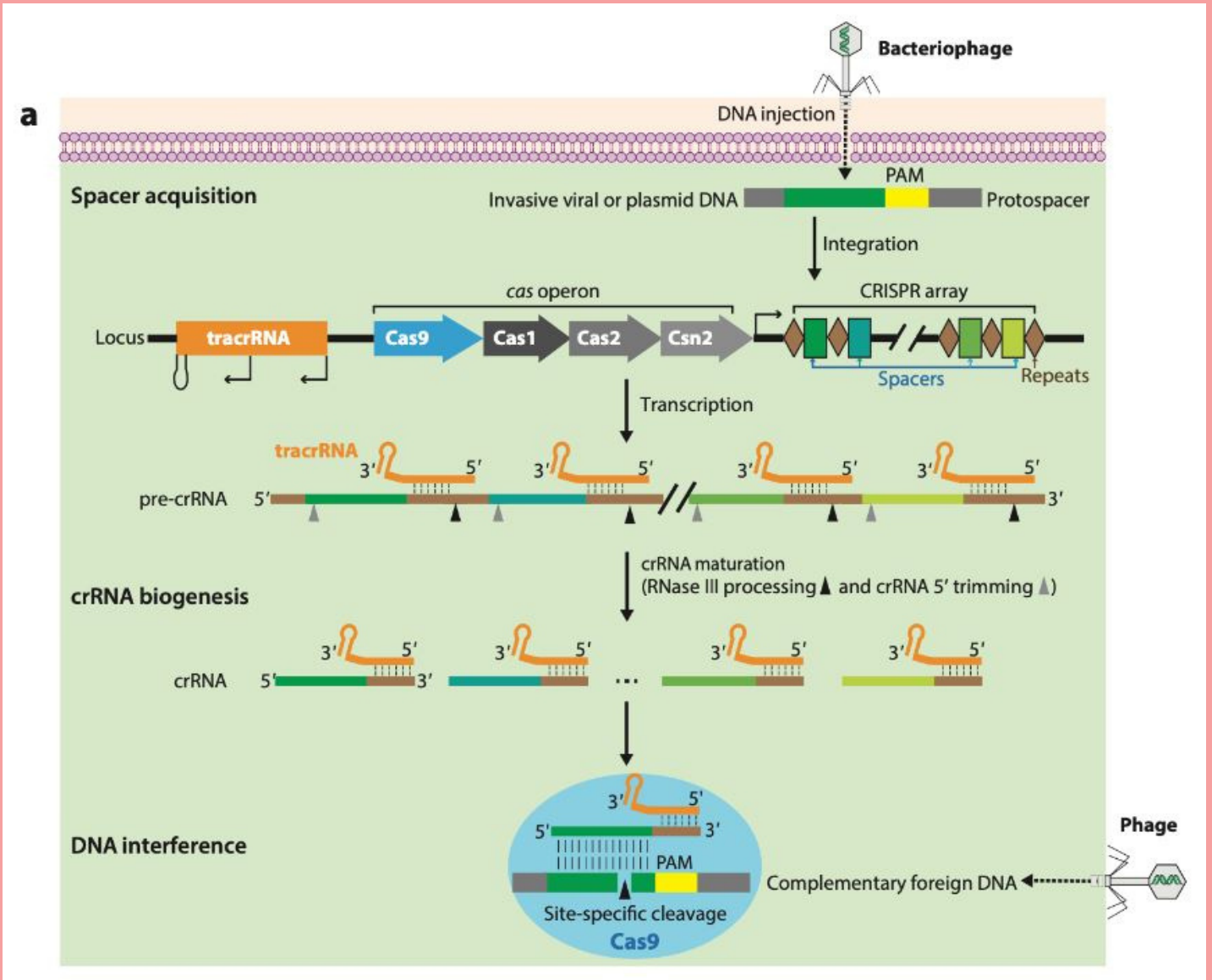


(Thurtle-Schmidt & Thurtle-Schmidt, 2018)

CRISPR-Cas sistemleri Sınıf-1 ve Sınıf-2 olmak üzere 2 sınıftan oluşmaktadır. Sınıf-1; Tip- I Tip-III ve Tip-IV olmak üzere 3 tipten, Sınıf-2 ise Tip- II , Tip- V ve Tip- VI olmak üzere 3 tipten oluşmaktadır. Bu 2 sınıf, 6 tip ve 33 alt tipe ayrılmaktadır. Sınıf-1 CRISPR-Cas sistemi hem bakteri hem de arkea genomunda bulunurken Sınıf-2 sistemi sadece bakteri genomunda bulunmaktadır (Kara et al., 2022). Sınıf-1 sistemlerde, efektör modül olarak işlev gören birden fazla Cas proteini vardır. Sınıf-2 sistemlerde ise bir multidomainli Cas proteini bu işlevi görmektedir. Bu efektör modül crRNA bağlanmasında ve hedeflerin tanınmasında rol oynar (Makarova et al., 2020). Cas9, Tip- II CRISPR sistemlerinde efektör olarak görev almaktadır.

## CRISPR-CAS9 Mekanizması

Tip-II CRISPR-Cas sisteminin endonükleazı olarak işlev gören Cas9, hedefli gen düzenleme amacıyla kullanılan ilk Cas enzimi olmuştur. Bu teknolojinin iki bileşeni bulunmaktadır: DNA kesme proteini olan Cas9 ve rehber RNA (single-guide RNA) sgRNA. *Streptococcus pyogenes*'den elde edilen Cas9 (SpCas9) endonükleazı rehber RNA'yla (guide RNA, gRNA) yüklendikten sonra aktive olur ve inaktif konformasyonundan DNA tanıma yetkin konformasyonuna geçer. Bu iki molekül birleşerek DNA'nın spesifik bölümlerini tanıyan ve kesen bir kompleks oluşturur. Öncelikle Cas9, PAM (protospacer adjacent motif) adı verilen ve hedeflenen DNA'nın tanınmasında rol oynayan bu korunmuş diziye bağlanır.

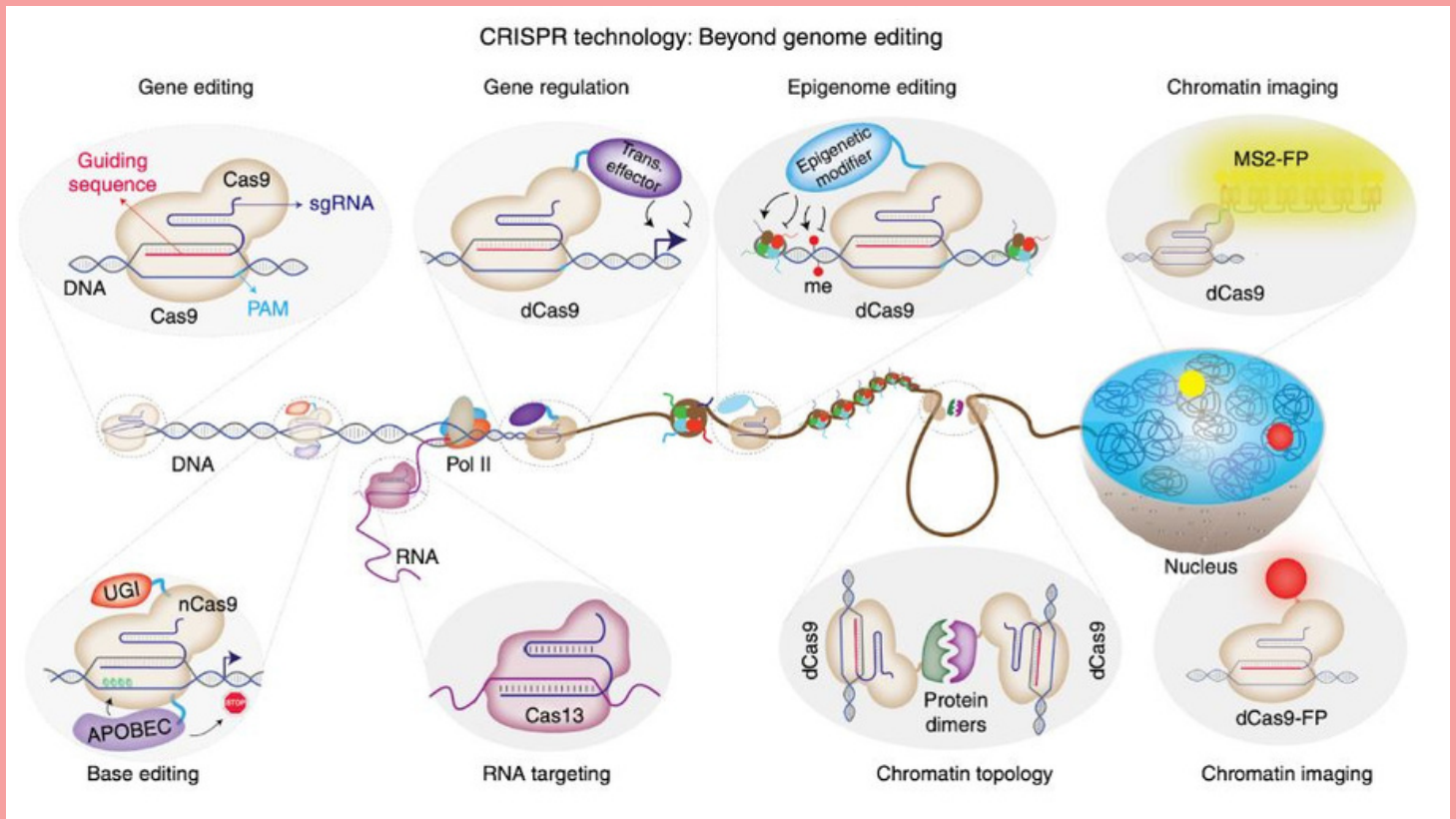


(Jiang & Doudna, 2017)



Genellikle Cas9-gRNA kompleksi hedef DNA bölgesine komşu 2-6 baz uzunluğundaki ve guanin (G) nükleotit içeriği açısından zengin bir “protospacer adjacent motif (PAM)” dizisine bağlanır ve o bölgeden DNA çift zincirinin açılmasını sağlar; ardından, gRNA-hedef DNA arasındaki Watson-Crick baz eşleşmesi gerçekleşir. gRNA'nın çekirdek bölgesi (seed region) hedef DNA dizisiyle tamamen eşleştiğinde, Cas9'un endonükleaz lobundaki (NUClob) HNH ve RuvC domainleri hedef DNA'yı keserler. Burada HNH domaini DNA'yı PAM dizisi sonrası gelen 3. bazdan ve gRNA'ya komplementer zincirden keserken, RuvC domaini de komplementer olmayan zincirden keserek küt uçlu bir DNA çift zincir kırığı meydana getirirler. 6 DNA çift zincir kırığının homolog olmayan uç birleştirme [non-homolog end joining (NHEJ)] ya da homolog rekombinasyonla [homolog recombination (HR)] onarılmasına bağlı olarak gen silme ya da gen ekleme düzenlemeleri gerçekleşir.

## CRISPR Teknolojisi Kullanım Alanları



(Adli, 2018)



1. Gen Silme (knock-out, CRISPRko): CRISPRCas sisteminin genomdaki hedef bölgeye yönlendirilmesiyle DNA'nın her iki zinciri kesilir ve bir DNA çift zincir kırığı oluşturulur. Bu DNA çift zincir kırığı, HR yoluyla tamirinin gerçekleşmesini sağlayacak kalıp DNA yokluğunda, NHEJ mekanizmasıyla tamir edilir. Bu sırada, kırığın bulunduğu bölgede indel adı verilen insersiyon-delesyon mutasyonları meydana gelir. Bu mutasyonlar, protein fonksiyon kaybıyla sonuçlanan çerçeve kaymalarına ya da anlamsız mRNA yıkımıyla (nonsense-mediated mRNA decay) ortadan kaldırılan veya işlevsiz kısa bir proteinin sentezine yol açan erken STOP kodonunun oluşumuyla sonuçlanırlar.

2. Gen Ekleme (knock-in): HR mekanizmasından yararlanılarak gerçekleştirilen gen ekleme uygulamalarında, hücreye CRISPR-Cas sistemiyle birlikte eklenmek istenen kalıp DNA dizisi verilir. Kalıp DNA'nın her iki ucunda hedeflenen bölgeye özgü homolog diziler bulunur. Bu diziler; bir yandan DNA kırıklarının HR yoluyla tamirini sağlarken, diğer yandan da eklenmek istenilen DNA dizisinin genoma entegrasyonunu sağlarlar.

3. Gen İfadesinin Düzenlenmesi: CRISPR-Cas sistemiyle hedeflenen bir genin transkripsiyonel aktivasyonu veya inhibisyonu düzenlenebilir. Bunun için genomdaki belirli bir transkripsiyon kontrol bölgesini hedefleyen gRNA ve endonükleaz domaini inaktive edilmiş Cas enzimiyle birleştirilen transkripsiyonel aktivatör veya inhibitör (VP64,VP160 gibi) kullanılır. Bu şekilde HNH ve RuvC domainleri mutasyonla inaktive edilmiş ölü Cas9 (dead Cas9; dCas9) endonükleazı, DNA'da kırık oluşturmak yerine hedeflenen bölgeye transkripsiyonel aktivatör veya inhibitörlerin toplanmasını sağlar. Ayrıca Tip-VI CRISPR sisteminde yer alan Cas13a(C2c2) endonükleazı RNA'ları hedefleyebildiğinden hücre içi transkript yıkımı için programlanabilir.



@dokuzeylulbat



www.debat.com.tr



# PSİKİYATRİ İLE HASBİHAL

MUHAMMET MUSTAFA DURSUN

İnsana ait psikiyatrik veya psikoterapötik yönleriyle incelenmesi gereken durum ve hastalıkların karmaşıklığı, tıbbi bedensel (somatik) ve psikolojik tıp olarak ayırmanın önüne geçmekte, ruh sağlığı biliminin de çeşitli açılımları olmasını gerektirmektedir. Bu açılımlar sosyal, biyolojik ve psikolojik psikiyatriyi ortaya koyar. Psikiyatri için önemli olan; birçok terapötik yöntemden hangisinin endikasyonunun bulunduğu, hangi yöntemin hastaya en çok yardım edebileceği sorularının yanıtlarıdır.

Günümüz psikiyatrisinin 50 yıl öncesi ile karşılaştırılmasıyla birçok şeyin değiştiği fark edilir. Artık akıl hastalarının toplumdan koparılıp korku uyandıran, toplumdan uzak bölgelerde onlara özgü kurumlara sürgün edildiği zamanlardan; şehirlerdeki hastaneler içinde diğer bölümlerle, diğer hastalarla eşit koşullarda sağlık hizmeti aldığı günlere gelindi. Yalnız ruh hastalıkları hastanesi olmayı sürdüren kurum örnekleri günümüzde de görülse de, onlar da yeniden organize olmakta ve ayaktan tedavi veren bölümlerini geliştirmektedir. Özetle psikiyatri hastalarının aldığı hizmet kalitesi arttı, klinikte yatma süreleri kısaltıldı ve topluma kazandırılmaya yönelik tedavi yöntemleri geliştirildi. Artık hastalar kendi haklarında verilecek kararlara katılmakta, kurdukları derneklerle psikiyatri kongrelerinde söz almakta, kendi deneyimlerine dayalı kitap ve makaleler yazmaktadırlar. Tüm bu gelişmeler psikiyatrideki eski baskıcı tutumların ortadan kaldırıldığını düşündürmektedir.

Psikiyatride başlıca etik sorunlar; zorla hastaneye yatırma, zorla tedavi, intihar tehlikesi olan hastalara yaklaşım, sır yükümlülüğü, aydınlatma, bilimsel psikiyatrik araştırmalar ile ilgili etik sorunlar, bilirkişi olarak psikiyatrin sorumluluğunun etik boyutu, psikiyatri ile bağlantılı Öjenik ve Ötanazi, hasta tedavilerinin planlanması olarak tanımlamakta ve bu sorunların çoğunun çözülmemiş olduğunu, bazılarının da çözülemeyeceğe benzediği söylenmektedir. En çok zorla tedavi bağlamında tartışılan psikiyatrik tedavilerin ele alınması, bu konuda toplumda bir duyarlılık oluşması; etik açıdan önemli bir görev kabul edilmelidir. Çünkü bir toplumun çağdaşlığı, insan haklarına saygılı oluşu, en dezavantajlı kişilere yaklaşımı ile ölçülür.



Ruh sağlığı ve ruh hastalığının tanımlanması, içinde bulunulan ağ ve kültürdeki insan algısı ile yakından ilişkilidir. İnsanların davranışları, tarih boyunca toplumun normal tanımına uygunluğu açısından değerlendirilmiştir. Günümüz psikiyatrisi hakkında fikir sahibi olmak için dne bakmamız gerekmektedir. Tarih ncesi dönemde ruh hastalıklarına nasıl yaklaşıldığına dair elle tutulur bilgilere sahip değiliz. İlkel toplumlarda uygulanan trepanasyonun, insanın içine girerek ruhunu veya bedenini hastalandıran kötü ruhların uzaklaştırılması için olduğunu düşünmemiz de tümüyle bir hipotezdir. Ancak geleneklerine ve inanışlarına sıkı bağlı kalmış kültürlerde, cinlerin veya kötü ruhların akıl hastalıklarına yol açtıkları ve bunların kovulması için çeşitli yöntemlere başvurulduğu bilinmektedir. Hipokrat, epilepsi üzerine yazdığı kitapta Tanrıların insana hastalıklar yolladığı fikrini inkr etti. Epilepsinin de nedeni doğal olmalıydı. Ona göre ruh hastalıklarının çoğu, beynin hastalanmasıydı.

Platon'un yazıları, psikoterapi ile ilgili birçok detay içeriyordu. Müzikle tedavi bunlardan biriydi ve bu yönteme modern psikiyatride Fransız psikiyatr Moreau de Tours (1804-1884) tarafından yeniden yer verilecekti. İskenderiye'de Erasistratos (M.Ö. 304-250), zekanın beynin kıvrımlarının sayısı ile ilgili olduğunu söyledi, psikologluk yaparak Antiochos'un çekmekte olduğu aşk hastalığını tanıladı.

Yine İskenderiye'de yaşamış Marcellus von Sidon, yazdıkları içerisinde hayvana dönüştüğünü iddia eden ve onlar gibi davranan melankoliklerden söz etmişti. Ruh hastalarına nasıl davranılması gerektiğini ilk olarak M.S.1. yy.'da Romalı Celsus tarif etti. Ona göre ruh hastalarının tedavisinde sağaltıcı yalan, sağaltıcı korkutma, sağaltıcı dikkat dağıtma ve hepsinden önemlisi sağaltıcı sohbet ve hastaların duygularını dikkate almak önemliydi. Roma'da çalışmış Yunanlı hekim Efesli Soranos (M.S.1.yy.), manik hastalara insanca davrandı. Kendisinden önce bu hastaların karanlıkta tutulmalarına ve uzun diyetlerle gcszleştirilmelerine, zincire vurulup dvlmelerine karşı ıktı.

Galen, ilk kez hipokondriyak melankoli kavramını kullandı. Beyni istemli hareketlerin ve duyuların merkezi olarak kabul ediyordu. Tutkular ve ruhun yaşamı hakkında yazdıkları, ruh sağlığı hakkında yazılmış tarihteki en önemli ilk yazılar kabul edilmektedir.



Orta Çağ'da ruhsal durumun ele alınmasında başka yollar denendi. Tarih boyunca farklı biçimlerde de olsa hemen hemen tüm kültürlerde ve birçok dinde görülen egzorsizm, Avrupa'da ayrı bir önem kazandı. Ruh hastasını tutan ve onun ruhunu esir alan şeytanın kovulması için çeşitli ritüellere başvuruldu. Cadı oldukları ileri sürülen sayısız akıl hastasının yakılması, yine bu yüzyılda gerçekleşti. Yine bu çağda Fransa ve Almanya'da kilise hastaneleri kurulmaya başlandı. Buralara yoksulların yanı sıra, yardıma muhtaç kişiler arasında kabul edilen akıl hastaları da alınıyordu. Bu hastaların bakımında çalışma, dua ve yalnız bırakma başlıca tedavi türlerindendi. Kısacası, onlarla ilgilenenler hekimler değil rahiplerdi.

Ruh hastalarına dini çatılar altında sunulan bu bakımların yanı sıra, geç Orta Çağ'da, yaşlıları ve zararsız delileri de kabul eden kent hastaneleri kurulmaya başlandı. Huzursuz ve agresif ruh hastaları, kentin kapılarına bağlanıyordu. 1676 yılında XIII. Ludwig, Fransa'nın tümünde akıl hastalarının "Hospiteaux Generaux"lere yatırılmalarını emretmiş; bu emir, akıl hastalarının toplumdan ayrılarak hapsedilmelerinin başlangıcını oluşturmuştur. "Hospiteaux Genereaux"lerde tedavi söz konusu değildi, aksine tüyleri diken diken eden bir ortam vardı. Buraya yatırılanlar içinde huzursuz bulunanlar zincirleniyor, dövülüyor ve hiç hijyenik olmayan koşullarda yaşıyorlardı.

Öyle ki ruh hastaları, şok etkisiyle bilinçleri yerine gelsin diye yılan dolu bir çukura atılırlardı. Psikiyatri klinikleri için Batıda hala kullanılan "yılan çukuru" deyimini, o günlerden kalmadır. Buralara yatırılmış ruh hastalarının bir daha dışarıya çıkmalarına, yani iyileşmelerine ihtimal verilmiyordu. 1800'lerde psikiyatri alanında araştırma ve eğitimde Almanya ön plana geçti. 1808'de ilk kez, ruhun iyileştirilmesi anlamını taşıyan ve Yunanca sözcük "Psyche"den kaynaklanan "Psikiyatri" kavramını kullandı.

Modern Psikiyatri'nin kurucusu kabul edilen Johann Christian Reil (1759-1813), psikiyatrik tedavi yöntemlerini, tıbbi ve cerrahi yöntemlerin bir bölümü olarak niteledi. Ruh hastalıkları ile sinir sistemi arasındaki bağlantıya işaret etti. Onun psikiyatrik yöntemleri arasında meşguliyet terapileri, psikodrama ve şok tedavileri yanı sıra masaj, kırbaçlama, gürültü dinletme ve afyon da bulunuyordu.



Amerika'da psikiyatrinin kurucusu kabul edilen, bağımlılık kavramını tanımlayan Dr. Benjamin Rush (1746-1813); 1812 yılında Amerika'nın ilk Psikiyatri ders kitabını yayınladı. Rush; akıl hastalıkları hastanelerinden yanaydı, hastaların buralarda doğru bakımla iyileştirileceklerine inanıyordu. Rush'un doğru bakım anlayışı biraz farklıydı; mastürbasyon ve beyne kan hücumu, deliliğe yol açtığı görüşüyle, hastaların genital bölgeleri bağlanıyor, ya da kaynar suyla haşlanıyordu.

Akıl hastalarının baş, el ve ayaklarını hareketsiz hale getiren özel bir sandalyeye "Sakinleştirme Sandalyesi" adıyla övgüler düzdüğü de bilinmektedir. Rush'un başvurduğu tedaviler içinde şunlar da vardı: Hasta havuza fırlatılıp boğulmaya yakınken sudan çıkarılırsa ölümden dönüp hayata tutunduğu için hastalığını geride bırakması, beyne sıçrayan kanı geri çevirmek için vücut kemiklerini kırbaçlamak, beyindeki fazla aktiviteyi düzene sokmak için vücuttaki kanın 4/5'ine varıncaya dek kan almak.



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**



# DANS EDEN MOLEKÜLLER

İREM ÜNER

Tıp teknolojisi günden güne gelişiyor. Buna karşın günümüzde hala tedavisi pek de yaygın olmayan hastalıklar mevcut. Bu hastalıklar bunlara yakalanan hastalara fiziksel zarar vermekle kalmıyor, hem hasta hem de hekim için umutsuzluğu beraberinde getiriyor. İşte spinal kord hastalıklarının da dahil olduğu sinir sistemi hastalıkları grubu bunların başında geliyor. Oldukça yaygın olan ve önemli işlev kayıplarına sebep olan bu hastalık grubunun tedavisi kısa bir zamana kadar (sinir hücrelerinin kendilerini onarma yeteneğine sahip olmamaları sebebiyle) imkansız görünüyordu. Ama son yıllarda bu konuda önemli adımlar atıldı. Gelin bu gelişmeleri birlikte takip edelim.

Northwestern Üniversitesi'nden araştırmacılar yaptıkları çalışmayla tedavisi imkansız gibi görülen ciddi spinal kord yaralanmalarına karşı umut getirdiler.

Yapılan araştırmada felçli bir farenin spinal kordunu çevreleyen dokulara yapılan bir enjeksiyonun dört haftanın ardından sonuç verdiği ve farenin yürüme yeteneğini tekrar kazandığı görülmüştür.

Mekanizması hücrelerin onarılmasını ve yenilenmesini tetiklemek için biyoaktif sinyaller göndermek olan terapi, ciddi şekilde yaralanan spinal kordu beş temel yolla büyük ölçüde iyileştirmiştir:

1. Nöronların kopmuş uzantılarının (aksonlarının) yeniden üretilmesi,
2. Yeniden üretime ve onarıma fiziksel bir engel oluşturabilen skar dokusunun önemli ölçüde azalması,
3. Elektrik sinyallerinin verimli bir şekilde iletilmesinde önemli olan ve aksonların yalıtım tabakası olan miyelinin hücrelerin etrafında yeniden şekillenmesi,
4. Yaralanma bölgesindeki hücrelere besin sağlamak için oluşan fonksiyonel kan damarları,
5. Daha fazla motor nöronun hayatta kalması.



Terapi, fonksiyonunu yerine getirdikten sonra işlemde kullanılan materyaller fark edilebilir yan etkiler göstermeden 12 hafta içinde hücrelerin kullanabilmesi için biyolojik olarak besinlere parçalanıp vücuttan tamamen kaybolurlar. Bu, araştırmacıların terapinin etkisini artırmak amacıyla kimyasal yapıdaki değişikliklerden faydalanarak moleküllerin toplu hareketini kontrol ettiği ilk çalışmadır.

Çalışmayı yöneten Northwestern'den Samuel I. Stupp: "Araştırmamız major travmadan veya hastalıktan sonra bireylerin felç olmalarını önleyebilecek bir tedavi bulmayı hedeflemektedir. Bu onlarca yıldır vücudumuzun (beyin ve spinal kordun da içinde bulunduğu) sinir sisteminin bir yaralanmadan veya dejeneratif bir hastalığın ardından kendini önemli ölçüde onarabilecek kapasiteye sahip olmamasından dolayı bilim insanları için büyük bir zorluk olmaya devam ediyor. Şu an tedavi için çok az seçeneği olan insan hastalarda kullanılmak üzere onaylanan bu yeni tedaviyi alma sürecini başlatmak amacıyla doğrudan FDA'ya (Food and Drug Administration / Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) gidiyoruz." dedi.

Stupp'ın çığır açan terapisinin arkasındaki sır moleküllerin hareketlerini ayarlamakta. Böylece sürekli hareket halinde olan hücre reseptörlerini bulabilirler ve düzgün bir şekilde etkileşime girebilirler. Sıvı halinde enjekte edildikten hemen sonra terapi jelleşerek spinal korddaki hücre dışı matriksi taklit eden kompleks bir nanofiber ağa dönüşür. Matriksin yapısı ile eşleşip biyolojik moleküllerin hareketlerini taklit eden ve reseptörler için sinyalleri birleştiren yapay moleküller hücrelerle iletişim kurma yeteneğine de sahiptir.

Stupp: "Nöronlardaki reseptörler ve diğer hücreler devamlı hareket halindedir."

Araştırmamızın daha önce hiç yapılmamış olan en önemli yeniliği nanofiberlerin içindeki 100.000'den fazla molekülün hareketlerini toplu olarak kontrol edebilmektir. Molekülleri hareket ettirmek, 'dans ettirmek' ve hatta geçici olarak bu yapıların (supramoleküler polimerler olarak da bilinir) dışına sıçratmak bu moleküllerin reseptörlerle daha efektif etkileşime geçmesini sağlar."



Stupp ve ekibi nanofiber ağın içindeki moleküllerin hareketlerini daha çevik hale getirmek için ince ayar yapmanın felçli farelerde daha iyi bir terapötik etkisinin olduğunu buldu. Ayrıca terapinin gelişmiş moleküler hareketleri içeren formülü insan hücresiyle yapılan in vitro testlerde daha iyi sonuçlandı. Biyoaktivitenin ve hücrel sinyallerin arttığı saptandı.

Stupp: “Hücrelerin kendilerinin ve reseptörlerinin devamlı hareket halinde olduğunu göz önünde bulundurursak moleküllerin daha hızlı hareket etmesiyle bu reseptörlerle daha sık karşılaşacaklarını hayal edebilirsiniz. Eğer moleküller halsizse ve o kadar ‘sosyal’ değilse hücrelerle asla etkileşime geçmeyebilirler.”

## **Bir Enjeksiyonda İki Sinyal**

Hareket eden moleküller reseptörlere bağlandıktan sonra spinal kordun onarımında büyük öneme sahip olan iki ardışık sinyali tetikler. Sinyallerden ilki spinal korddaki nöronların uzun kuyruklarını (aksonlarını) yenilenmeye yönlendirir. Elektrik kablolarına benzer olarak aksonlar beyin ve vücudun kalan kısımları arasında sinyal gönderir. Aksonları koparmak veya onlara zarar vermek vücutta his kaybına ve hatta felce yol açabilir. Diğer bir yandan aksonları onarmak vücut ve beyin arasındaki etkileşimi arttırarak felcin geri çevrilmesine neden olabilir.

İkinci sinyal yaralanmadan sonra nöronlara hayatta kalmalarında yardım eder. Bunu diğer hücre tiplerinin çoğalmasını, nöronları ve doku onarımı için kritik hücreleri besleyen kaybedilmiş kan damarlarının tekrar oluşmasını destekleyerek yapar. Terapi ayrıca miyelini aksonların etrafında tekrar oluşması için teşvik eder ve fiziksel bir engel olarak hareket edip spinal kordu iyileşmekten alıkoyan glial skarlaşmayı önemli ölçüde azaltır.

Zaida Álvarez (Çalışmanın ilk yaratıcısı): “Çalışmada kullanılan sinyaller istenilen biyolojik yanıtları almak için ihtiyaç duyulan doğal proteinleri taklit ederler. Proteinlerin inanılmaz kısa yarı yaşamları vardır ve üretimleri çok maliyetlidir. Bizim yapay sinyallerimiz binlercesi bir araya gelip bağlandıklarında biyoaktiviteyi belli bir seviyeye yükseltene kadar haftalarca hayatta kalabilen kısa, değiştirilmiş peptitlerdir ve sonuç çok daha az maliyetli ve ömrü uzun olan bir terapidir.”



## Çok Amaçlı Uygulanabilme

Bu yeni terapinin büyük bir travmadan ve hastalıklardan sonra felci önlemesinin yanısıra Stupp bu terapinin altında yatan keşifin “supramoleküler hareket” in biyoaktivite için anahtar faktör olduğuna ve başka hedefler için çeşitli terapilerde de uygulanabileceğine inanıyor.

“Hasarlı spinal kordda başarıyla yenileyebildiğimiz merkezi sinir sistemi dokusu; beyindeki ALS, Parkinson, Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklar ve felç tarafından etkilenmiş dokulara benzerlik göstermektedir. Bunun da ötesinde hücre sinyallerini geliştirmek amacıyla moleküllerin hareketlerini kontrol etmekle ilgili temel keşifimiz biyomedikal hedefler arasında genel olarak uygulanabilir.”



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**

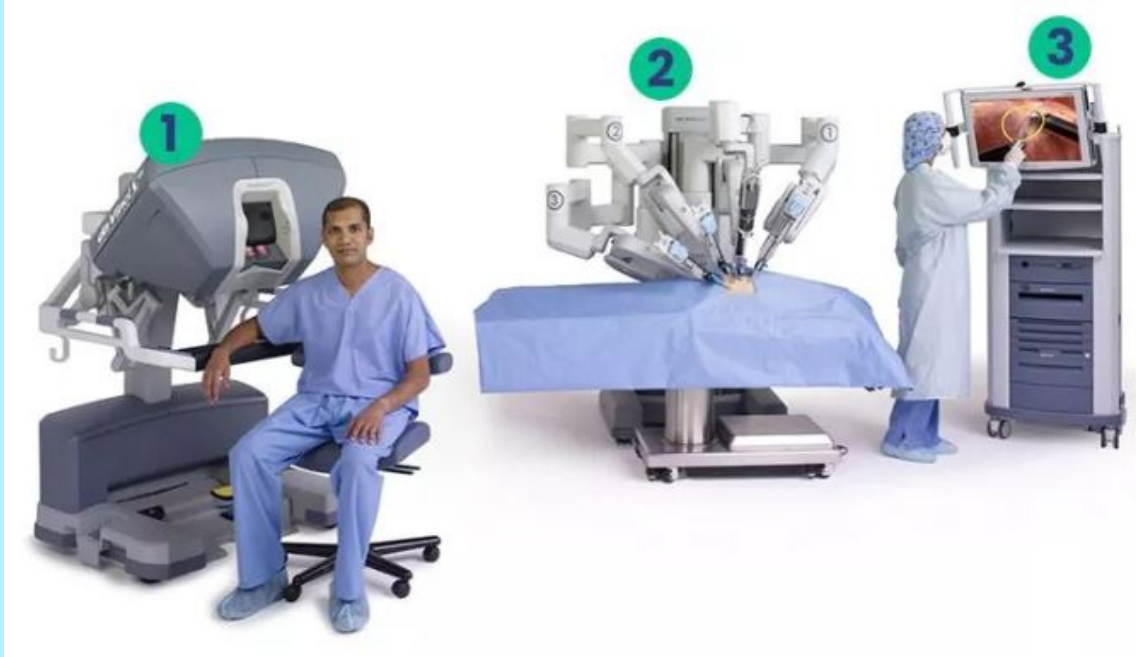
# DA VİNCİ ROBOTİK CERRAHİ SİSTEMİ

ŞİİR EKİN ATALAY

Robotik cerrahi (asıl adı Robot Yardımlı Laparoskopik Cerrahi'dir), teknolojinin ilerlemesi ve bu alana olan ilgi ile beraber son yollarda büyük gelişme katetmiştir. Tarihteki ilk robotik cerrahi işlemi 1985 yılında PUMA 560 adlı sistemin beyin biyopsisi için kullanımınıdır. Devamında gelen çalışmalarla bu teknoloji hızla ilerlemeye devam etmiş ama asıl mihenk noktası yazımızın da konusu olan sistemin gelişimi ile olmuştur.

Güncel robotik cerrahi sistemi olarak kabul edilen, 2000 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk cerrahi robotik sistemi da Vinci Robotik Cerrahi Sistemi o günden bu güne hızla yaygınlaşmış, 6.525 sistemle 67 ülkede 10.000.000'dan fazla ameliyat gerçekleştirilmiştir. 2017 verilerine göre bu sistemlerin %66'sı Amerika Birleşik Devletleri, %17'si Avrupa'da kullanılmaktadır (Ashrafian ve ark., 2017).

Robotik cerrahide ameliyatı yaygın bir yanlış kanının aksine robot değil cerrah yapmaktadır. Sistem cerrahıtan aldığı komutu hasta konsolundaki kollarla eş zamanlı olarak uygulayarak ameliyatı gerçekleştirir.



Prof. Dr. Tibet Erdoğan



**Bu sistemi oluşturan 3 ana kısım vardır.**

**İlk kısım başında cerrahın oturduğu konsoldur. Cerrah buradan ameliyat alanını detaylı ve 3D HD çözünürlükte ve normalin 10-15 katı büyütülmüş bir şekilde görüp konsoldaki robotik kolları parmakları ile kontrol eder. (1)**

**İkinci kısım robotun cerrahi işlemi gerçekleştiren hastabaşı ünitesidir. Vücudun belirli bölgelerine 0.5 - 1 cm çaplı deliklerden içeri 4 kol yerleştirilir. Bu kollardan biri görüşü sağlayan kameraların olduğu teleskop koludur. Diğer 3 kol enstrüman kollarıdır, cerrahi işlem için cerrah tarafından kontrol edilirler. Bu kollara yerleştirilip hasta içine gönderilen robotik cihazlar her hastada değiştirilmelidir. (2)**

**Üçüncü ve son kısım ise ikili ışık kaynağı ve ikili üç çipli kamera bulunduran görüş kulesidir. (3)**

**Sistem hasta vücuduna daha küçük kesiklerle daha az travma bırakmayı amaçlayan minimal invaziv cerrahi yaklaşımının bir parçasıdır. Bu minimal invaziv yaklaşımın açık ameliyat yaklaşımına karşı avantajları kan kaybını, ağrı, enfeksiyon risklerini ve hastanede kalış ve yaraların iyileşme süresini kısaltmasıdır (Prete ve ark., 2018). Robotik kolların dezenfeksiyonu insan elinden daha iyi bir şekilde sağlanabilmektedir ve daha sterildir. Görüntüleme teknikleri sayesinde de hastanın tekrarlı şekilde skopi çekimlerine maruz bırakılması gerekmez, hasta ve ameliyathanedeki personel yüksek radyasyon riskinden korunur.**

**Sistem bilgisayar yazılımı ile cerrahın el titremelerini en aza indirerek kollara aktarır bu sayede ince diseksiyon ve manevralar cerrah için daha kolay ve ergonomik hale gelir. Bunlar cerrahın iş yorgunluğunu azaltır, çalışma saatlerini düşürür ve hata oranlarını iyileştirir (Sørensen ve ark., 2016).**

**Sistemin yukarıda saydığımız pek çok avantajına rağmen önemli dezavantajları da bulunmaktadır ve bunların başında geleneksel laparoskopi ve açık cerrahiden çok daha yüksek maliyetli olması gelmektedir.**



Hem sistemdeki teknolojinin kendisinin, kurulumunun, düzenli bakımlarının pahalılığı hem normalden daha büyük alanlı ameliyathaneler gerektirmesi hem de eğitilmiş yardımcı personellere duyulan ihtiyaç sistemin ulaşılabilirliğini azaltmaktadır.

Buna rağmen gelişen teknolojiler ile bu maliyeti azaltacak yöntemler geliştirilmektedir ve devamının da geleceği öngörülebilir. Örneğin güncel bir çalışmada ligasure ve damar mühürleyiciler gibi pahalı enstrümanlarsa hem-o-lok klips gibi ucuz malzemeler ile maliyetin %40 civarı düşürülebildiğine değinilmiştir (*Delto ve ark., J Endourol 29:556-60, 2015*).

Sistemin önemli dezavantajlarından bir diğeri ise cerrahlar için önemli olan dokunma hissini sağlayamamasıdır. Cerrahların görsel işlemlerine güvenmeleri gerekir. Yine de bu konuda uzman bazı cerrahlar ekranda gördüklerini hissedebildiklerini, deneyimle artan öğrenilmiş algı bileşenlerini tanımlayarak bu sorunun süresinden gelebildiklerini belirtmişlerdir (*Chang ve ark., 2016*) (*Cundy ve ark., 2014*).

Yapılan araştırmalar cerrahın robotik teknoloji konusunda deneyimi arttıkça ameliyatlardaki başarı oranlarının arttığını tespit etmiştir. Robotik cerrahinin geleneksel laparoskopik cerrahiden daha kısa bir öğrenme eğrisi olduğu tespit edilmiştir. Robotik cerrahi deneyiminden önce uygulanan sanal simülasyon eğitimleri bu öğrenimin önemli bir kısmını kapsar. (*Gul, 2022*).

Günümüzde genel cerrahi alanında yapılan ameliyatların %15'i bu yolla yapılmaktadır ve bu oran bu konuda eğitilmiş kişi sayısı arttıkça da artacaktır. Şimdilik küresel genel cerrahi eğitim müfredatlarında robotik cerrahi eğitim gerekliliğine dair standart bir müfredat bulunmamaktadır ama genel cerrahi program yöneticilerine yönelik yapılan bir çalışmada 140 kişinin 110'u robot konsolunda çalışabilmenin bir uzmanlık şartı olması gerektiğini kabul ederken 93'ü robot yardımcı cerrahiye maruziyetin diğer becerilerin gelişmesini olumsuz etkilediğini düşünmektedirler, 116'sı da robotik yardımcı genel cerrahinin asistanlara fayda sağladığı konusunda ortak görüştedirler (*Rodriguez ve ark., 2022*).



Robotik cerrahi sistemi üstün tarafları dikkate alınıp maddi problemler aşıldıkça ülkemizde de geniş bir yaygınlaşma alanı bulabilecektir (Ateş ve ark., 2016). Ülkemizde İstanbul, Ankara, İzmir, Antalya, Erzurum ve Kocaeli illerinde bu sistemle hizmet verilebilmektedir.



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**

# PARKİNSON-DERİN BEYİN STİMÜLASYONU

## SENA KORUCU

### Tarihte Parkinson Hastalığı

Milattan 1000 yıl önce eski Hindistan'da Parkinson hastalığı benzeri belirtileri olan kişilere, Mukuna Pruriens (kadife fasülye) özü ile bal karıştırılarak yedirildiği ve tedavi edilmeye çalışıldığı bilinmektedir. Ayrıca 2500 yıl önce yazılmış tıbbi Çin yazılarında da PH'na benzer klinik bulgularının tanımlandığı görülmüştür.

Günümüzden 200 yıl önce ise ilk modern tanımlamalar yapılmış ve İngiliz bir hekim olan James Parkinson tarafınca 6 vakalık bir deneyim paylaşılmış ve hastalığa ilk olarak paralisis agitans ismi verilmiştir.

Yaklaşık 60 yıl sonra 1872'de Charcot ve öğrencileri hastalığı nörolojik bulgulardan artopatilere ve otonomik bulgulara kadar tanımlanmış ve eski tanımı değiştirerek Parkinson hastalığı terimini tanımlamışlardır. (Durdağ ve ark., Türk Nöroşirürji Dergisi 31(3):271-277, 2021)

### Parkinson Hastalığı Nedir?

Parkinson hastalığı, 65 yaş ve üstü nüfusun % 1-2'sini etkileyen, Alzheimer'dan sonra ikinci en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıktır.

Parkinson hastalığı , santral sinir sisteminin progressif ve dejeneratif bozukluğuyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu hastalığın önde gelen nedeni sistemdeki dopaminerjik nöronların yetersizliğidir.

### Parkinson Hastalığı Belirtileri

-Titreme: Genellikle bir uzuvda çoğunlukla da elde veya parmaklarda başlar.

-Yavaş hareket etme (bradikinezi): Hastalar genellikle basit işleri bile daha yavaş ve daha zorlaştırıcı bir şekilde yapmaktadır.



-Sertleşmiş kaslar: Kaslarda sertlikler görülebilir, bu durum da hastanın hareket kabiliyetini kısıtlar.

-Otonom hareket kaybı.

-Konuşmada ve yazmada değişiklikler.

Hastalığın tedavisinde kullanılan ve etkin olan birçok farmakolojik ajanın bulunmasıyla birlikte ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmektedir. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan iki temel stereotaktik yöntem bulunmaktadır: Unilateral lezyon oluşturma ve derin beyin stimülasyonu (DBS). Bu yöntemlerin uygulandığı hedef yapılar, talamus (nucleus ventrointermedius), pallidum (internal-posterior segment) veya subtalamik nukleustur (STN). Parkinson hastalığında en sık yapılan uygulama STN-DBS'tir.

## **Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)**

Derin beyin stimülasyonu (DBS) cerrahisi, nöroşirürjinin muhtemelen en hızlı gelişen alanıdır. Bu konudaki ilk modern çalışmalar geçen yüzyılın ortalarında başlamıştır ve yaklaşık olarak son 20-25 yıl içinde Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distonide etkinliği kanıtlanmıştır. Bunun dışında bir grup nörolojik ve psikiyatrik hastalıktaki kullanımı da araştırılmaktadır.

Daha önce stereotaktik ve fonksiyonel beyin cerrahisinde kullanılan klasik lezyonlama yöntemlerinin yerine son 25 yıldır yüksek frekansta derin beyin stimülasyonu (DBS) geliştirilmiştir.

Başta sadece hareket bozuklukları tedavisinde kullanıldıysa da, son yıllarda nöropsikiyatri alanında da kullanımı denenmeye başlanmıştır. Parkinson hastalarında STN-DBS sonrası psikiyatrik yan etkilerin geliştiğinin gözlenmesi; işlemin nöropsikiyatri alanında da kullanılabileceğine dair görüşlerin tekrar canlanmasına sebep olmuştur.





DBS'in modern formunu; 1987'de tremorlu hastalarda talamik DBS ile ilgili yayınlarıyla Fransa Grenoble'dan Benabid ve Pollak tanımlamışlardır.

Benabid, Pollak ve Grenoble'daki multidisipliner grubun öncü çalışmaları sonucu DBS hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde özellikle Parkinson hastalığında STN dünyada muazzam bir yayılım göstermiştir. (Bolluk ve ark., Türk Nöroşirürji Dergisi Cilt: 24, Sayı: 3, 250-256, 2014)

## Derin Beyin Stimülasyonu Çalışma Mekanizması

Derin beyin stimülasyonu (DBS) beynin spesifik bölümlerini elektriksel uyaran bir beyin pacemaker (uyarıcı) yerleştirilmesiyle uyarıldığı cerrahi bir tedavi yöntemidir.

Elektrik akımı verilerek anormal beyin aktivitelerini düzeltmeyi hedefler. Doktorlar MR ve BT ile tam olarak spesifik noktayı-bölgeyi hedeflemeye çalışırlar. DBS'nin klinik etkinliği esas olarak elektrotların doğru konumlandırılmasına ve bölgenin spesifik olarak doğru hedeflenmesine bağlıdır. Bu nedenle, DBS elektrodunun STN'ye doğru bir şekilde yerleştirilmesi DBS cerrahisinin birincil hedefidir.

## Ameliyat

İlk olarak lokal anesteziyle hastanın kafasında delik açılarak elektrotlar yerleştirilir. Beyinde ağrı reseptörü olmamasından dolayı hastalar lokal anesteziyle beyne yerleştirilen elektrotlardan kaynaklı herhangi bir ağrı ya da acı duymamaktadır. Sadece hafif bir baskı hissetmektedirler.

Ameliyatın ilk aşaması hasta uyanıkken yapılmakta ve ameliyat esnasında hastadan geri bildirim alınması gerekmektedir. Yazının sonunda bıraktığımız kaynaklar kısmındaki videolardan birinde bir DBS implantasyon ameliyatı sırasında hastadan keman çalması istenerek hastanın geri bildirimleriyle operasyon yapılmıştır.



Beyne elektrotlar yerleştirildikten sonra beynin elektriksel aktivitesi izlenmekte ve ardından test akımları verilerek herhangi bir yan etki oluşup oluşmadığı hasta tarafından anlık geri bildirimlerle gözlenmektedir.

Ameliyatın ikinci aşamasında ise genel anesteziyle elektrotlar köprücük kemiği altına yerleştirilen pile deri altından bağlanmaktadır. Bu pil elektriksel impulsları üretmektedir.

Ameliyattan birkaç hafta sonra ise hasta nöroloğuna gitmeli ve nöroloğu tarafından cihazın ne şiddette ve ne sıklıkta impuls yollayacağı hastanın kişisel profiline ve ilerleyişine göre belirlenmelidir.

DBS tedavisinin sonuçları ve etkinliğini gözlemek ne yazık ki okuyarak mümkün değil. Kaynaklar kısmına bıraktığımız videolardan göz atabilirsiniz. Sonuçlar gerçekten hayranlık uyandırıcı.

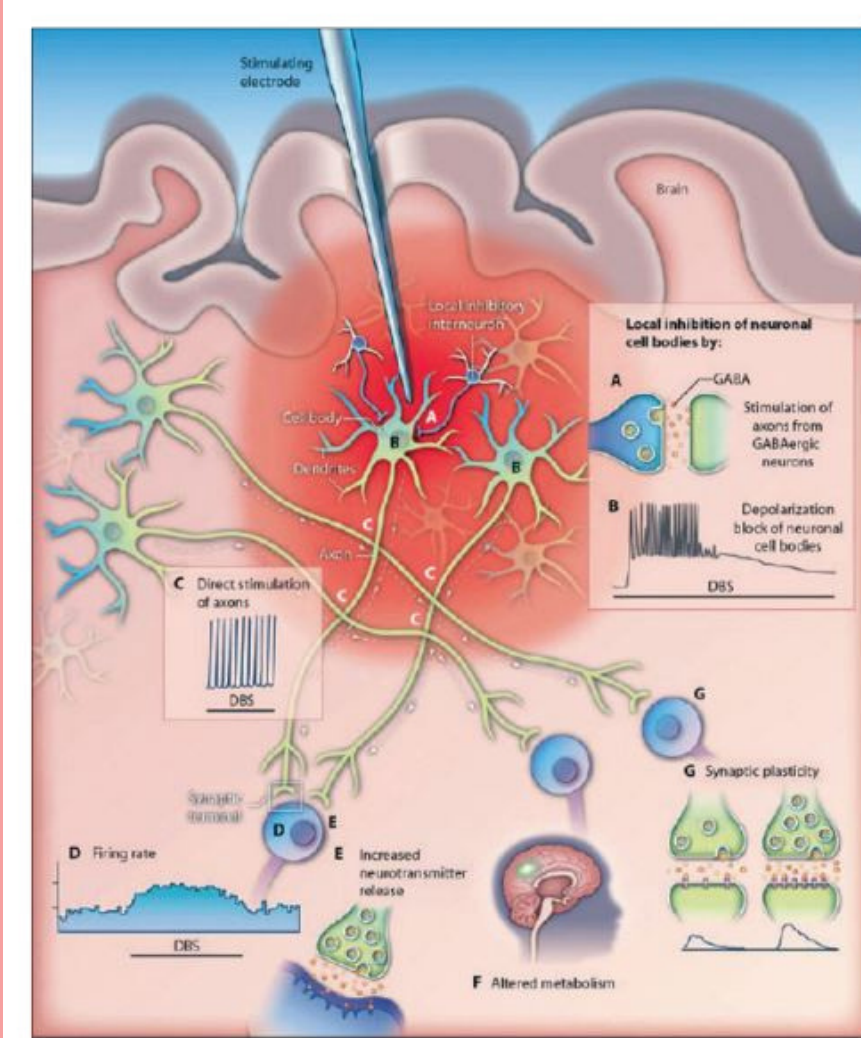
## **Kısaca ve Yüzeysel Olarak DBS'nin Etki Mekanizması**

Parkinson hastalığı, DBS'in primer klinik kullanım alanlarından biridir. Elektrotlar, subtalamik nükleus (STN) veya globus pallidus internus (GPi) içine implante edilir. Çoğu DBS mekanizmalarının araştırılması STN stimölasyonları ile gerçekleştirilmiştir. DBS'in klinik başarılarına rağmen etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmış değildir. Bazı hipotezler atılmıştır: İnhibisyon mekanizması, eksitasyon mekanizması ve bozulma mekanizması.

DBS'nin etki mekanizmasının tek bir hipoteze dayandırılması olası değildir. Her ne kadar inhibisyon hipotezi ağırlık kazansa da uyarıcı etkilerinin, nöromodülatif etkilerinin de olduğu ve plastisiteyi ve nöroprotektif etkinliği artırdığı artık daha iyi bilinmektedir. Klinikte kullanılan DBS'nin, spontan nöronal aktivitede bir azalmaya neden olduğunu ve ayrıca elektrodun doğrudan çevresindeki aksonal yolları uyardığını düşünüyoruz.



Bu, daha sonra inhibitör nörotransmitterlerin salınmasına ve / veya ilgili nöral ağın “baskılanmasına” neden olmaktadır. Bu nedenden dolayı bazal çekirdeklerin patolojik aktivitesini yüksek frekanslı ve düzenli bir yayılım modeli ile değiştirilir. DBS sonuçta sadece lokal olarak değil, aynı zamanda bazal ganglionlara bağlı çeşitli alanları etkileyen, yaygın ve tüm bir nöronal ağı etkileyen bir tedavi yöntemidir.



**Şekil 2:** DBS'nin kabul edilen mekanizmalarının çizimi. DBS'nin lokal inhibisyona neden olan maddeler: **(A)** inhibitör nörotransmitter: Gama-aminobütrik asit (GABA) üreten aksonların uyarılması, **(B)** depolarizasyon bloğu ve C elektrot etrafındaki aksonlarda tekrar eden aksiyon-potansiyelleri paterni. **(D)** Ayrıca bu aksonlardan sinyal alan yapılarda da etkilere yol açmaktadır. Burada DBS sırasında bir postsinaptik hücrenin yayılım frekansında artışla gösterilmektedir. Aktivasyondaki bu değişiklikler, **(E)** yüksek salınım nörotransmitterler, **(F)** değiştirilmiş metabolik aktivite ve **(G)** sinaptik plastisite'ye yol açabilir. (Hamani ve Temel, Science Translational Medicine 2012 (25)'den izin alınarak).

Durdağ E. ve Kocabaş E: DBS Etki Mekanizmaları - Türk Nöroşirürji Dergisi 31(3):271-277, 2021]

## Kimler Parkinson tedavisinde DBS için adaydır?

Parkinson hastalığının ilk 3-4 yılı DBS için uygun değildir ve hastanın en az beş yıllık parkinson geçmişi olması gerekmektedir. Çünkü bu dönemde genellikle hastalık ilaçlara iyi yanıt verir ve diğer bazı nörodejeneratif hastalıklar erken dönemde “Parkinson Hastalığı”nın bulgularıyla başlayabilir. Bunun yanında ilaçların etkisinin artık görülemediği yan etkilerinden dolayı da dozunun artırılmadığı durumlarda cerrahi yöntemlere başvurulur.



**@dokuzeylulbat**



**www.debat.com.tr**

# YENİ TEKNOLOJİLERİN PSİKİYATRİDE KULLANIMI

## HEVAL ŞEKER

Psikiyatrik hastalıkların dünyada yaklaşık olarak 1 milyar insanı etkilediği düşünülmektedir. Ancak dünyada sağlık hizmetlerine erişimin her insan için eşit olmadığı düşünüldüğünde psikiyatrik hastalıklara sahip birçok insanın bu hastalıkların tedavisine ulaşamadığı gözlemlenmektedir. Psikiyatri hizmetlerine erişim problemi kişi başı gelir düzeyi oldukça yüksek olan ABD’de de ortaya çıkmaktadır ki ABD’de psikiyatri hizmetlerine erişim probleminin çözülmesi için bile 4 milyon ek sağlık çalışanına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla özellikle COVID-19 salgını ile artan psikiyatri tedavisine erişim problemi global bir sorun haline gelmektedir ve psikiyatride kullanılan yeni nesil teknolojilerin bu erişim sorununun giderilmesinde önemli bir yer tutacağı düşünülmektedir.

Psikiyatride kullanılan yeni nesil teknolojiler denildiğinde aklımıza akıllı telefon uygulamaları, chatbotlar, sanal gerçeklik, sosyal medya uygulamaları gibi teknolojiler gelmelidir. Günümüzde bu teknolojilerin çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavilerinde kullanımlarıyla ilgili araştırmalar sürdürülmektedir ve çoğunlukla olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Bu yazıda özellikle yakın zamanda üzerine yapılan araştırmaların yoğunlaştığı bir alan olan sanal gerçeklik terapisi ve şizofreni tedavisinde kullanılması üzerinde durulacaktır.

## Sanal Gerçeklik Terapisi ve Şizofreni

Şizofreni, düşünce duygu ve davranışları etkileyen, genellikle ergenlik yaşında ortaya çıkan bir psikiyatrik hastalıktır. Dünyada ciddi yeti yitimine yol açan hastalıkların başında gelir. Şizofreniye yakalanan hastaların sadece %20'sinde tam iyileşme görülür. Şizofreni, belirgin olarak hastaların psikososyal işlevselliklerini bozduğu için ülkemizde şizofreni hastaları uzun süre aileleriyle birlikte yaşar. Bu durum hasta ailelerine yük getirmektedir. Evlenme, çocuk sahibi olma, çocuk yetiştirme ve meslek edinme gibi sosyal hedeflere ulaşamamakta, yaşamlarının önemli bir kısmını aileye ve topluma bağımlı olarak geçirmektedirler.





Sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) genellikle eğlence sektöründeki kullanımlarıyla karşımıza çıksa da aslında kullanım alanları bununla sınırlı değildir. Özellikle tıp alanında son dönemde kullanılmaya başlanan teknolojiler; doktorların, tıp öğrencilerinin, hastaların ve hasta yakınlarının işlerini oldukça kolaylaştırabilmektedir.

Sanal gerçeklik uygulamasında, kişi dijital ekran sayesinde 3 boyutlu bir ortamı gerçekmiş gibi yaşayabilir ve o ortamla etkileşimde bulunabilir. Psikiyatride bu yöntemin TSSB, anksiyete bozukluğu, otizm ve çeşitli fobilerin tedavisindeki etkinliği kanıtlanmış olsa da şizofrenide kullanılması yenidir.

Sanal gerçeklik teknolojisinin şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinin iyileşmesinde, sosyal becerilerinin geliştirilmesinde ve psikoz durumlarının iyileşmesinde katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Sanal gerçeklik terapisinin birden fazla uygulama tekniği bulunmaktadır ve farklı tekniklerle farklı ülkelerde çeşitli hasta grupları üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Aşağıdaki tabloda bu araştırmaların bir derlemesi görülmektedir.

Yıl	Ülke	Hedeflenen İşlev	Hastaların Teşhisi	Terapi Türü	Bulgular
2018	Kanada	İşitsel Halüsinasyonlar	Şizofreni veya Şizoaffektif Bozukluk	AVATAR Terapi	VRT sayesinde işitsel halüsinasyonların şiddetinde azalma gözlenmiştir.
2016	Birleşik Krallık	Delüzyonlar ve Paranoya	Psikoz	VR-CBT ve VR-Exposure	VR-CBT sayesinde delüzyonlarda bir azalma gözlenmiştir.
2016	İtalya	Bilişsel bozukluklar	Şizofreni	VR-Training	VR-Training ile bilişsel fonksiyonlarda iyileşme, hastaların planlamalarında iyileşme ve dikkat sürelerinin arttığı gözlenmiştir.
2013	İtalya	Bilişsel Bozukluklar	Şizofreni	VR-Training	Psikoz hastalarında VR Training ile işlevsel fonksiyonlarda iyileşme

2011	Kore	Sosyal Beceriler	Şizofreni	SST - VR	SST-VR yöntemi uygulanan grupta konuşma becerilerinde artış gözlenmiştir.
2018	Hollanda	Delüzyonlar ve Paranoya	Psikoz Bozukluk ve Paranoid	VR - CBT	Hastalard paranoya ve anksiyete ataklarında önemli ölçüde bir azalma gözlenmiştir.

Tablo 1: Çeşitli ülkelerde, çeşitli hasta grupları üzerinde uygulanan sanal gerçeklik terapiler ve bulguları (Kaynak: Immersive Virtual Reality Applications in Schizophrenia Spectrum Therapy: A Systematic Review)

**Türkiye’de ilk kez şizofreni hastalığının tedavisinde “Sanal Gerçeklik” yönteminden yararlanmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri, Nöroloji ve Göğüs Hastalıkları bölümleri ile Güzel Sanatlar Fakültesi Sinema-TV bölümleri iş birliğinde sanal gerçeklik laboratuvarı kurulmuştur. Bu sanal gerçeklik laboratuvarında demans hastaları, sigara bağımlılığı ve şizofreni hastalarının psikososyal işlevselliğini iyileştirecek “Sanal Gerçeklik Tedavi Programları” geliştirilecektir.**

**Sanal gerçeklik kullanılarak iyileşme programları geliştirme alanında çalışan Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalından Prof. Dr. Köksal Alptekin ile bu konuda yaptığımız söyleşiye bakalım.**

### **Sanal gerçekliği nasıl ifade edersiniz, dayanak noktası nedir?**

**Bilinen ilk sanal gerçeklik uygulaması askeri havacılıkta uygulanmıştır. Uçuş korkusu olan askerler için 3 boyutlu ve 4 boyutlu simülasyonlar oluşturuldu. Daha sonraları sanal gerçeklik eğitim, tıp ve psikiyatriye aktarıldı. Psikiyatride şizofreni gibi rahatsızlıkların yanı sıra yükseklik korkusu, hayvan korkusu olanlarda da etkin olarak kullanıldı. Aynı zamanda travma sonrası stres bozukluğunda kullanıldı. Özellikle askere giden, savaş ortamını yaşayan askerlerin travmasında kullanıldı.**

Şizofrenide kullanımı ile alakalı son yıllarda yeni araştırmalar yapıldı. Bu araştırmalar şizofreni hastalarının psikososyal işlevlerini geliştirmeyi amaçlamaktadır.

## **Telepsikiyatrinin olumlu ve olumsuz etkilerinden bahsedebilir misiniz?**

Pandemi ile birlikte online ortamda yapılan psikiyatri görüşmeleri (telepsikiyatri) yaygınlaşmış olsa da geçmişte de özellikle uzun zamandır tedavide olan ancak başka şehirlere göç eden hastaların takibi için kullandığımız bir yöntemdi. Örneğın, birkaç yıldır görüştüğüm bir hastanın İsveç'e gitmesi gerekiyordu ve belirli bir süre görüşmemizi online ortamda sürdürmek durumunda kalmıştık.

Telepsikiyatrinin hastalara ulaşım bağlamında işimizi kolaylaştırdığı su götürmez bir gerçek ancak bu görüşmelerde güvenlikle alakalı problemlerin olması da oldukça olası. Örneğın, hastanın üçüncü bir taraf tarafından dinlenip dinlenemeyeceği ya da ekran arkasındaki süreçte neler yaşandığının tam olarak bilinmemesi çeşitli etik sorunlara yol açabilir.

Telepsikiyatri ile ilgili yasalar henüz net olarak belirlenmemiştir. Yurt dışında bazı kuruluşlar hekimlere bu konuyla ilgili bir hat kiralamakta ve süreçte meydana gelebilecek sorunları üstlenebilmektedir, ancak bu tarz bir uygulama ülkemizde henüz yaygınlaşmamıştır.

## **Dijital psikiyatri hizmetlerinin bu hizmetlere normalde ulaşamayan kişilerin bu hizmetlere erişimini kolaylaştıracığını söyleyebilir miyiz?**

Evet, zellikle WhatsApp gibi görüntülü konuşmaya olanak sağlayan uygulamalar sayesinde bu hizmetlere erişim arttırılabilir. Yaptığımız bir araştırmada şizofreni hastalarının yaklaşık olarak yüzde 60-70'inin akıllı telefon kullandıklarını ve bu durumun onlarla internet ortamında görüşmek için bir sorun yaratmadığını gözlemledik.



## Sanal gerçeklik uygulamasının tıpta kullanım alanlarından söz edebilir misiniz?

Sanal gerçeklik uygulaması, bilgisayar programlarının yardımıyla dışarıdaki gerçekliği sanal ortam üzerine yansıtmayı sağlar. Bu uygulama şizofreni hastalarının psikososyal işlevlerini iyileştirmek için kullanılabilir. Nitekim 8 kişi ile yaptığımız bir öncü çalışmada sanal gerçeklik terapisinin şizofreni hastalarında psikososyal işlevleri arttırdığını gözlemledik.

Sanal gerçeklik uygulaması gelişmiş ülkelerde tıp eğitiminde de kullanılmaktadır. Örneğin, sanal ortamda anatomi derslerinin yapıldığını görüyoruz. Ayrıca bu uygulama cerrahlik eğitime de entegre edilmekte, onların kadavraya ihtiyaçları olmadan sanal ortamda gerçek bir insan bedeninde tecrübe kazanmaları sağlanmaktadır.



@dokuzeylulbat



www.debat.com.tr

# KAYNAKLAR

