

2024 June

Current In Health SCIENCES

**Research And
Evaluations**

EDITOR

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editor • Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Birinci Basım • Haziran 2024 / ANKARA

ISBN • 978-625-425-762-9

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Current Research And Evaluations In Health Science

June 2024

Editor:
Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE OBEZİTE

Hasan Esat YÜCEL1

BÖLÜM 2

THE ROLE OF AUTOPHAGY IN CANCER

Şebnem YILDIRIMCAN KADIÇEŞME.....17

BÖLÜM 3

EFFECTS OF EXERCISE ON NEUROPLASTICITY AND HIPPOCAMPUS FUNCTIONS

Halit KOL, Cemile AVCI AKAN37

BÖLÜM 4

CAVITAS NASI VE SINUS PARANASALES'İN ANATOMİSİ VE VARYASYONLARI

Mehtap SEYAZ, Yadigar KASTAMONİ.....49

BÖLÜM 5

POTENTIAL OF APIGENIN IN PHYSIOLOGICAL AND PHYSIOPATHOLOGICAL PROCESSES

Hamit USLU, Gözde ATİLA USLU63

BÖLÜM 6

SAĞLIK KURUMLARINDA BİLGİ GÜVENLİĞİ KÜLTÜRÜ

Mehmet DAĞDELEN81

BÖLÜM 1

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE OBEZİTE

Doç. Dr. Hasan Esat YÜCEL¹

Kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde önemli etkileri olan Vitamin D(VD)'nin kas ve iskelet sistemi sağlığı açısından köklü ve kritik rolüyle birlikte(1),kardiyometabolik sağlık,inflamasyon,enerji hemostazı,a-dipogenez ve adiposit biyolojisi gibi bir çok alanın fizyopatolojisinde önemli etkileri yer almaktadır.VD'nin yağ dokusu fizyolojisindeki yararlı etkileri ,eksikliğin in obezite patogenezindeki önemine dikkat çekmektedir(2,3,4).

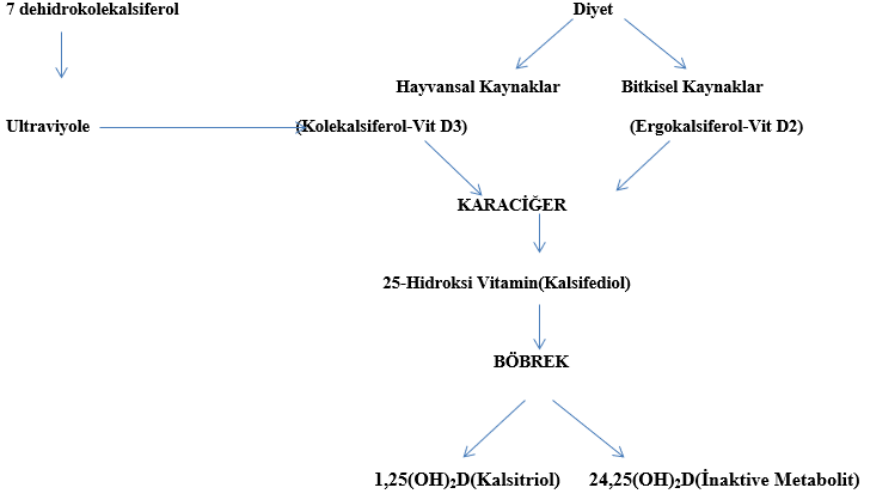
Vit D Kaynakları ve Emilimi

D vitamini,yağda eriyen ve aynı zamanda hormon özelliğine sahip olan bir vitamindir.Çoğu zaman ultraviyole (UV) ışığa maruz kalan ciltte endojen olarak üretilir. UV etkisi altında 7-dehidrokolesterol, pro-vitamin D3'e dönüşür(Şekil 1), daha sonra ısı etkisiyle D3 vitaminine izomerleştirilir ve ardından dolaşıma salınır(5). VD'nin doğal ekzojen kaynakları ise nispeten daha azdır.Kolekalsiferol olarak bilinen D3 vitamini temel olarak balık karaciğeri yağı, somon, sardalya, ringa balığı ,uskumru gibi yağlı balıklar ve yumurta sarısı gibi hayvansal kaynaklı ürünlerde ,ergokalsiferol olarak bilinen D2 vitamini ise bitkiler ve mantarlarda yer alır (6,7). Gıdalarla alınan VD formları ,sindirim ve safra asitleri ile emülsiyona uğrar ve ince bağırsağın orta kısmında emilir, şilomikronlara dahil edilerek lenfatik sistem ve karaciğere gibi depolama organlarına iletilir(8,9).

Vit D Metabolizması

Endojen olarak üretilen veya diyetle alınan VD, karaciğerde enzimatik olarak 25-hidroksivitamin D'ye (kalsifediol, 25(OH)D) hidroksile edilir (Şekil 1). Bu reaksiyon, 25 hidroksilasyonun anahtar enzimi olarak kabul edilen mikrozomal sitokrom P450 enzimi CYP2R1 tarafından katalize edilir(10,11). Yaklaşık 15 günlük bir yarı ömre sahip olan kalsifediol dolaşımdaki başlıca formdur ve klasik olarak VD durumunun bir biyolojik belirtici olarak kullanılır(12).Dolaşımda bulunan 25(OH)D'nin %80'i vitamin d bağlayıcı proteine(VDBP),%19'u albümine bağlı halde bulunur,geri kalan %1'lik kısmı ise aktif olan serbest fraksiyonlardır(13). VDBP'ye bağlı 25(OH)D böbreklere ve diğer çeşitli organ ve dokulara taşınır ve burada 1 α -hidroksilasyon için kullanılır. VD'nin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye 1 α -hidroksilaz CYP27B1 enzimi tarafından katalize edilir. 1,25(OH)₂D PTH ve düşük kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ile uyarılır, tersi durumlarda negatif feedback yoluyla sentezi azalır(14,15). VD metabolizması sonuçta, 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D'nin 24,25(OH)₂D dönüşümüne yol açan CYP24A1 aracılı 24-hidroksilasyonunu içeren bir inaktivasyon yoluyla kendi kendini düzenler. 25(OH)D, inaktif kalsitroik asit halinde katabolize edilir. Bu inaktivasyon , CYP24A1'in indüksiyonu yoluyla 1,25(OH)₂D 'nin kendisi tarafından indüklenir(16).

Şekil 1. Vitamin D Sentezi

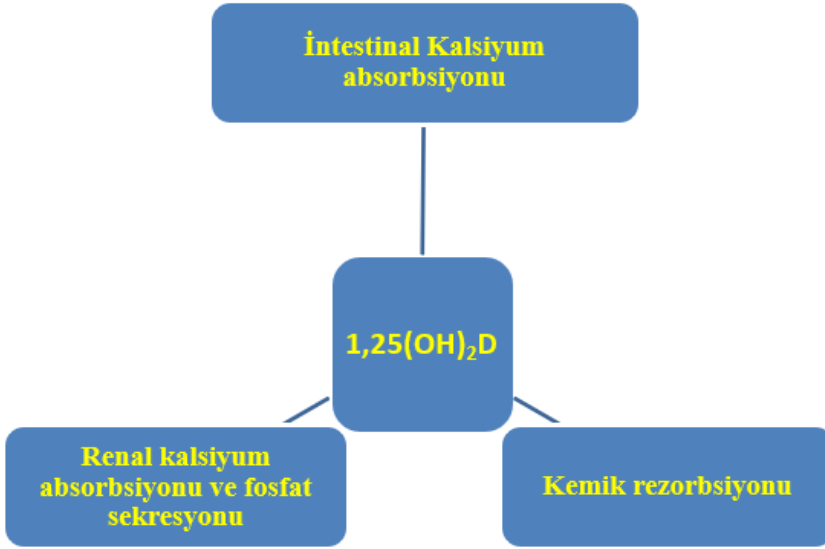


Vit D Etki Mekanizmaları

1,25 (OH)₂D biyolojik etkinliğin büyük kısmını oluşturur ve vitamin d reseptörü (VDR) geni ve reseptörü aracılığıyla etkilerini gerçekleştirir(17). VDR, retinoik asit, tiroid hormonu, seks hormonları ve adrenal steroidlere yönelik reseptörleri içeren steroid reseptör ailesine aittir(18). 1,25 (OH)₂D ve VDR'nin temel etkisi bağırsaktan kalsiyum emilimidir. Bu sonuç, herediter Vitamin D Rezistans Rikets (HVDRR) hastalarının mineral ve iskelet fenotiplerinin, intravenöz veya yüksek oral kalsiyum ile tedavi edildiği gözlemine dayanmaktadır(19). Ayrıca HVDRR'nin bir hayvan modelini temsil eden VDR'si olmayan fareler yüksek kalsiyum ve laktoz içeren diyetle beslendiğinde raşitizm ve osteomalazi önlenir(20,21).

Glomerulustan filtrelenen kalsiyumun çoğu, hem proksimal hem de distal tübülde yeniden emilir ve sonuçta filtrelenen kalsiyumun yalnızca %1 ila %2'si idrarla sekrete edilir. Filtrelenen kalsiyumun yaklaşık %65'i proksimal tübüllerde 1,25(OH)₂D 'ten bağımsız bir şekilde pasif olarak yeniden emilir. Distal tübüllerde kalsiyum emilimi 1,25(OH)₂D ve PTH tarafından düzenlenir(22). Böbreğin proksimal tübülleri aynı zamanda 1,25(OH)₂D sentezinin ve fosfat emiliminin ana bölgesidir. Proksimal tübüllerdeki fosfatın reabsorpsiyonu Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), PTH ve 1,25(OH)₂D tarafından düzenlenir. PTH ve FGF23, apikal membrandaki sodyum-fosfat ortak (NPT2a/2c) transportunu inhibe ederek fosfat emilimini azaltır. Dolayısıyla 1,25 (OH)₂D etkisi renal kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırırken, fosfatın ise idrarla atılımını artırır(23). Kalsiyum ve kemik homeostazisi oldukça iç içe geçmiş durumdadır. Çünkü

kalsiyum kemiğin önemli bir bileşenidir ve iskelete güç sağlar , aynı zamanda iskelet vücuttaki en büyük kalsiyum deposudur. Kemiğin yapısal bütünlüğü bu nedenle serumdan yeterli kalsiyum sağlanmasına ve dolayısıyla bağırsaktan ve renal yolla kalsiyum emilimine dayanır(Şekil 2). Ancak diğer yandan hipokalsemi durumunda normal serum kalsiyum seviyelerini korumak için kalsiyum kemikten plazmaya salınabilir.Yetişkinlerde kemik sürekli olarak yeniden şekillenir ve kemik kütleini korumak için osteoklastlar tarafından kemik rezorbsiyonu, osteoblastlar tarafından ise kemik oluşumu sağlanarak dengeler korunur. Büyüme sırasında kemiğin uzaması büyük ölçüde kondrositlerin koordineli büyümesine ve farklılaşmasına bağlıdır. VDR eksikliği olan insanlar ve fareler üzerinde yapılan çalışmalar, sistemik olarak raşitizm ve osteomalazinin kemik özelliklerinin, diyet veya genetik yollarla yeterli kalsiyum emilimi sağlandığında iyileştiğini kanıtlamıştır(24,25,26,27).



Şekil 2.Kalsitriolün(1,25(OH)₂D) kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerine etkisi

Vit D ve Obezite İlişkisi

1,25(OH)₂D, biyolojik etkinliğini VDR aracılığıyla gösterir ve çok sayıda genin düzenlenmesinde doğrudan veya dolaylı görev alır(17). VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerize olur ve VD tarafından düzenlenen genlerin promotör bölgelerinde bulunan vitamin D response elements (VDRE) adı verilen bölgelerde DNA'ya bağlanır. Bir ligandın yokluğunda bu heterodimer, yardımcı baskılayıcılar ve histon deasetilazlarla kompleks oluştururken, 1,25(OH)₂D'nin varlığında , ortak aktivatörleri ve

histon asetiltransferazları görevlendirerek transkripsiyonel aktivasyona yol açar(28).

Çeşitli çalışmalar, özellikle obezite varlığında VDR polimorfizminin bazı patolojik sorunlarla ilişkisine dikkat çekmiştir(29). VD'nin bazı epigenetik etkileri, çeşitli modellerde ve patofizyolojik bağlamlarda tanımlanmıştır. Bu etkiler, muhtemelen DNA metiltransferaz ve/veya DNA demetilaz ekspresyonunun modülasyonu yoluyla DNA metilasyonunu içermektedir(30).VD ayrıca histon asetiltransferazların ve histon deasetilazların aktivasyonu yoluyla histon asetilasyonunu aynı zamanda histon metilasyonunu ve demetilasyonunu da düzenleyebilir, böylece kromatinlerin transkripsiyon faktörlerine erişilebilirliğini modüle edebilir (31). Son olarak, VD'nin bazı mikro-RNA'ların (miRNA'lar) ekspresyonunu düzenlemede de rol oynadığı rapor edilmiştir(31) ve yakın zamanda $1,25(OH)_2D$ 'nin adipositlerde inflamasyonla ilişkili miRNA'ların ekspresyonunu azalttığını gösteren kanıtlarda tespit edilmiştir (32).

Klinik Çalışmalar

Çok sayıda yapılan kesitsel çalışmalar, düşük serum $25(OH)D_2$ ile obezite arasındaki negatif yönlü ilişkiye işaret etmiştir(33,34,35). Bunlarla birlikte plazma $25(OH)D$ 'nin vücut kitle indeksi (BMI), toplam yağ kütlesi, deri altı ve iç organ yağlanması ve bel çevresi gibi obezitenin çoğu parametresi ile ters ilişkili olduğu ileri sürüldü(36). Bu gözlemler yetişkinlerin yanı sıra çocuklarda(37) ve yaşlanan insanlarda da (38) bulunmuştur . Ayrıca yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, serbest plazma $25(OH)D$ ve $1,25(OH)_2D$ düzeyinin obez kişilerde normal kilolu kişilere göre daha düşük olduğunu buldu(39). Bunun nedeni , obezite sırasında ortaya çıkan izoprenalin aracılı lipolizin deri altı yağ dokusundan $1,25(OH)_2D$ salınımının azaltmasına bağlanmaktadır (40).

Obezite ile ilişkili düşük $25(OH)D$ seviyelerini (toplam ve/veya serbest) açıklayan çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Obezitesi olan ve olmayan kişiler arasındaki beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam tarzı veya giyim alışkanlıkları da dahil olmak üzere yaşam tarzı farklılıkları göz ardı edilemez ve ayrıca obezite ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle $25(OH)D$ 'nin hepatik sentezinde de azalma meydana gelir(41). Ancak anahtar mekanizma VD sekestrasyonundaki azalmadır.Obezite sırasında gözlemlenen aşırı yağ dokusu, VD ve/veya $25(OH)D$ için genişletilmiş bir depolama alanı sunar ve bu da düşük plazma $25(OH)D$ konsantrasyonlarına yol açar(42). Drincic ve arkadaşları ise daha farklı bir hipotez ortaya atmışlardır.Sekestrasyon azalmasından ziyade obezitedeki yağ dokusu artışına bağlı olarak meydana gelen hacim artışının plazma $25(OH)D$ düzeylerini seyrelterek azalttığı görüşünü ileri sürdüler(43).Ancak yakın zamanda yapılan bir meta analizde obez bireylerde VD takviyesinin obeziteyi azalttı-

ğını vurgulamıştır ki bu da sekestrasyon hipotezini desteklemektedir(44). Ayrıca obez kişilerde serum VD konsantrasyonlarının 38,17 nmol/L daha düşük olduğu bulundu. Normal kilolu grupla karşılaştırıldığında, obezitesi olan kişilerde replase edilen VD dozlarının 25(OH)D plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırmaması, optimal VD takviyesi için acil stratejiler geliştirme ihtiyacında altını çizmektedir(44).

Prospektif çalışmalar, düşük plazma 25(OH)D düzeylerinin çocuklarda(45), yetişkinlerde (46,47) ve yaşlı kadınlarda(48) güçlü bir obezite prevalansı ile ilişkili olduğunu ve düşük VD alımının daha sonraki obezite ve metabolik sendrom durumunu öngörebileceğini ileri sürmektedir(49,50). Bazı çalışmalarda VDR polimorfizmleri ile beden kitle indexi (BMI), yağlanma belirteçleri veya obezite arasında ilişkiler bulunmuştur(51,52). Ancak başka çalışmalar, VD metabolizmasını kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin obeziteyle herhangi bir ilişkisini gösterememiştir (53,54) İlginç bir şekilde, VDR'deki polimorfizmlerin, VD ile desteklenmiş kişilerde visseral yağ ve bel çevresindeki değişiklikleri etkileyebileceği rapor edilmiştir(29). VD metabolizmasında yer alan genleri (VDBP, DHCR7, CYP2R1 ve CYP24A1) kullanan Mendel randomizasyon analizi ise düşük 25(OH)D'nin BMI üzerinde çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisi olmadığını, obezitenin plazma 25(OH)D düzeylerini azalttığı görüşünü ortaya attı (55). Vücut ağırlığındaki her 1 kg'lık artış 25(OH)D'de %1,15'lik bir azalmaya yol açmaktadır Bu bulgularla tutarlı olarak, randomize ve randomize olmayan kontrollü çalışmaların sistemik bir incelemesi ve meta-analizi, kilo kaybının plazma 25(OH)D konsantrasyonlarını iyileştirebileceğini gösterdi (56) ve başka bir meta-analiz, yaklaşık %10 oranında kilo kaybının VD takviyesi olmadan, plazma 25(OH)D konsantrasyonunu 6 nmol/L/kg 'ye kadar artırabileceğini ileri sürdü(57).

Preklinik Çalışmalar

İnsanlarda obeziteyle birlikte plazma 25(OH)D konsantrasyonlarındaki azalma belirgindir ancak farelerde bu kadar net değildir. Bazı yazarlar 25(OH)D plazma konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığını bildirirken(58,59,60) diğer çalışmalar ise azalma göstermektedir(61,62). Fare çalışmalarındaki bu farklılıkların kökeni hala belirsizdir, ancak obeziteyi tetiklemek için kullanılan yüksek yağlı (HF) diyetin bileşiminden ve/veya 25(OH)D'yi ölçmek için kullanılan yöntemlerden, yani immünolojik testlerden kaynaklanabilir. Farelerde obezite ile plazma 1,25(OH)₂D konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkilidir. Bazıları plazma 1,25(OH)₂D'nin azaldığını bildirirken(59,61) diğerleri hiçbir deği-

şiklik bulamamış(58) , başka yazarlar ise plazma 1,25(OH)₂D'nin arttığını bile bulmuşlardır(63).

Gebelikte Vit D eksikliği

Araştırmalar hamilelik sırasında VD'nin çok önemli bir yere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır(64,65). Hamilelik sırasında yeterli VD alımı hem anne hem de fetal sağlık için gereklidir. Epidemiyolojik çalışmalar, VD eksikliği ile preeklampsi(66) , gestasyonel diyabet(67) gibi maternal ,prematüre,düşük doğum ağırlığı ve mikrosefali gibi fetal olumsuz gelişmeler arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır(68,69).

Vit D takviyesinin Obezite üzerine etkisi

VD takviyesinin obezite üzerine etkisi henüz belirsizliğini korumaktadır ve çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. İki meta-analiz, VD takviyesinin obezite ölçümleri (BMI, yağ kütlesi, yağ kütlesi yüzdesi veya yağsız vücut kütlesi) üzerinde yararlı bir etkisini göstermediğini ileri sürerken(70,71) ,üçüncü bir meta-analiz ise BMI ve bel çevresini iyileştirdiğini göstermiştir(72). VD takviyesinin değerini veya faydasını değerlendirmek için kemirgenlerde yapılan çalışmalar ise çok azdır. Yakın zamanda obez farelerde VD takviyesinin özellikle yağ dokusu inflamasyonu, hepatik steatoz ve kalp fonksiyonu açısından çeşitli fenotipik gelişmelere rağmen, vücut ağırlığında veya yağlanmada gözlemlenebilir bir iyileşme tespit edilememiştir(73,74). Bununla birlikte, 1,25(OH)₂D enjeksiyonlarına tabi tutulan obez farelerde vücut ağırlığı ve yağlanmada iyileşme görülmüştür(75). Bu da muhtemelen obezitenin vücut üzerindeki etkisi nedeniyle 1,25(OH)₂D'nin VD'den daha etkili olabileceğini düşündürmektedir

Sonuçlar

VD eksikliğiyle obezite arasında çok güçlü kanıtlar bulunmaktadır.Ayrıca obeziteninde VD düzeylerini azalttığı çalışmalarla gösterilmiş ve çift yönlü ilişkisi bulunmuştur.VD takviyesinin obezite tedavisinde iyileştirici rolü henüz belirlenmemiş olsa bile, önleyici rolü, düşük plazma 25(OH)D düzeyleriyle artmış vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyi gösteren prospektif çalışmalarla desteklenmektedir. Kemirgen takviyesi çalışmaları aynı zamanda VD takviyesinin obezite ve yağlanmadaki önleyici rolünü de kısmen desteklemektedir. Yine de bazı çalışmalar önleyici etkiyi gösterememiştir, bu da bu

farklılığın nereden geldiğini anlamayı hayati kılmaktadır(61). Sonuç olarak, çeşitli kanıtlar VD yeterliliğinin obezite/yağlılık üzerindeki önleyici etkisini desteklemektedir, ancak VD takviyesinin obezite ve yağlanma için potansiyel terapötik rolü belirsizliğini korumaktadır. Klinik uygulamada, obezite ve yağlanma açısından potansiyel olarak ilişkili risklerden kaçınmak için 25(OH)D durumunu normal aralıkta tutmak açıkça gereklidir. Bu varsayımların doğrulanması için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ve temel araştırmalara acilen ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.
2. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2946-2957. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33397599; PMCID: PMC7770490.
3. Park CY, Han SN. The Role of Vitamin D in Adipose Tissue Biology: Adipocyte Differentiation, Energy Metabolism, and Inflammation. *J Lipid Atheroscler*. 2021 May;10(2):130-144. doi: 10.12997/jla.2021.10.2.130. Epub 2021 Mar 16. PMID: 34095008; PMCID: PMC8159757.
4. Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract*. 2020 Dec;14(6):553-567. doi: 10.4162/nrp.2020.14.6.553. Epub 2020 Aug 5. PMID: 33282119; PMCID: PMC7683208.
5. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med*. 2011 Aug;59(6):872-80. doi: 10.2310/JIM.0b013e318214ea2d. PMID: 21415774; PMCID: PMC3738435.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.
7. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr*. 2013 Jul 1;4(4):453-62. doi: 10.3945/an.113.003780. PMID: 23858093; PMCID: PMC3941824.
8. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897. PMID: 24915331.
9. Reboul E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct*. 2015 Feb;6(2):356-62. doi: 10.1039/c4fo00579a. PMID: 25367187.
10. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem*. 2003 Sep 26;278(39):38084-93. doi: 10.1074/jbc.M307028200. Epub 2003 Jul 16. PMID: 12867411; PMCID: PMC4450819.
11. Zhu J, DeLuca HF. Vitamin D 25-hydroxylase - Four decades of searching, are we there yet? *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):30-6. doi: 10.1016/j.abb.2012.01.013. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22310641.

12. Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, Ding S, Prentice A. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D2 in healthy adults. *Br J Nutr.* 2012 Apr;107(8):1128-37. doi: 10.1017/S0007114511004132. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21896243; PMCID: PMC3328847.
13. Haddad JG, Jennings AS, Aw TC. Vitamin D uptake and metabolism by perfused rat liver: influences of carrier proteins. *Endocrinology.* 1988 Jul;123(1):498-504. doi: 10.1210/endo-123-1-498. PMID: 2838261.
14. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell.* 1999 Feb 19;96(4):507-15. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80655-8. PMID: 10052453.
15. Landrier JF, Karkeni E, Marcotorchino J, Bonnet L, Tourniaire F. Vitamin D modulates adipose tissue biology: possible consequences for obesity? *Proc Nutr Soc.* 2016 Feb;75(1):38-46. doi: 10.1017/S0029665115004164. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26564334.
16. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res.* 2014 Jan;55(1):13-31. doi: 10.1194/jlr.R031534. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23564710; PMCID: PMC3927478.
17. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients.* 2019 Mar 21;11(3):676. doi: 10.3390/nu11030676. PMID: 30901909; PMCID: PMC6470874.
18. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Mar;1192:208-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05227.x. PMID: 20392238.
19. Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. *J Pediatr.* 1992 Nov;121(5 Pt 1):803-8. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81919-5. PMID: 1331389.
20. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R, Delling G, Demay MB. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology.* 1998 Oct;139(10):4391-6. doi: 10.1210/endo.139.10.6262. PMID: 9751523.
21. Masuyama R, Nakaya Y, Katsumata S, Kajita Y, Uehara M, Tanaka S, Sakai A, Kato S, Nakamura T, Suzuki K. Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption. *J Bone Miner Res.* 2003 Jul;18(7):1217-26. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1217. PMID: 12854831.
22. Hoenderop JG, van Leeuwen JP, van der Eerden BC, Kersten FF, van der Kemp AW, Mérillat AM, Waarsing JH, Rossier BC, Vallon V, Hummler E, Bindels RJ. Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thi-

- ckness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1906-14. doi: 10.1172/JCI19826. PMID: 14679186; PMCID: PMC297001.
23. Bacic D, Lehir M, Biber J, Kaissling B, Murer H, Wagner CA. The renal Na⁺/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor-mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):495-503. doi: 10.1038/sj.ki.5000148. PMID: 16514432.
 24. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem*. 2004 Apr 16;279(16):16754-66. doi: 10.1074/jbc.M310271200. Epub 2004 Jan 22. PMID: 14739296.
 25. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 19;98(13):7498-503. doi: 10.1073/pnas.131029498. PMID: 11416220; PMCID: PMC34697.
 26. Tiosano D, Hadad S, Chen Z, Nemirovsky A, Gepstein V, Militianu D, Weisman Y, Abrams SA. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3701-9. doi: 10.1210/jc.2011-1432. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21917877.
 27. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1317-27, e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.051. Epub 2008 Dec 27. PMID: 19254681; PMCID: PMC2695717.
 28. Tuoresmäki P, Väisänen S, Neme A, Heikkinen S, Carlberg C. Patterns of genome-wide VDR locations. *PLoS One*. 2014 Apr 30;9(4):e96105. doi: 10.1371/journal.pone.0096105. PMID: 24787735; PMCID: PMC4005760.
 29. Kazemian E, Amouzegar A, Akbari ME, Moradi N, Gharibzadeh S, Jams-hidi-Naeini Y, Khademolmele M, As'habi A, Davoodi SH. Vitamin D receptor gene polymorphisms affecting changes in visceral fat, waist circumference and lipid profile in breast cancer survivors supplemented with vitamin D3. *Lipids Health Dis*. 2019 Aug 9;18(1):161. doi: 10.1186/s12944-019-1100-x. Erratum in: *Lipids Health Dis*. 2019 Sep 14;18(1):174. PMID: 31395070; PMCID: PMC6688337.
 30. Ong LTC, Booth DR, Parnell GP. Vitamin D and its Effects on DNA Methylation in Development, Aging, and Disease. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Dec;64(23):e2000437. doi: 10.1002/mnfr.202000437. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33079481.
 31. Nur SM, Rath S, Ahmad V, Ahmad A, Ateeq B, Khan MI. Nutritive vitamins as epidrugs. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(1):1-13. doi: 10.1080/10408398.2020.1712674. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32023132.

32. Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Ye J, Landrier JF. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics*. 2018;13(2):156-162. doi: 10.1080/15592294.2016.1276681. Epub 2018 Mar 7. PMID: 28055298; PMCID: PMC5873365.
33. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev*. 2018 Sep 1;76(9):678-692. doi: 10.1093/nutrit/nuy034. PMID: 30020507.
34. Marquina C, Mousa A, Scragg R, de Courten B. Vitamin D and cardiometabolic disorders: a review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms. *Obes Rev*. 2019 Feb;20(2):262-277. doi: 10.1111/obr.12793. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30450683.
35. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF, Booth SL, Vasan RS, Wolf M, Wang TJ. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010 Jan;59(1):242-8. doi: 10.2337/db09-1011. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19833894; PMCID: PMC2797928.
36. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008 Jan 28;7:4. doi: 10.1186/1475-2891-7-4. PMID: 18226257; PMCID: PMC2265738.
37. Fu Z, Xu C, Shu Y, Xie Z, Lu C, Mo X. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. *Public Health Nutr*. 2020 May;23(7):1214-1222. doi: 10.1017/S1368980019001137. Epub 2019 May 23. PMID: 31120008; PMCID: PMC10200621.
38. Perna S. The enigma of vitamin D supplementation in aging with obesity. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022 Dec;68(4):459-462. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02955-7. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34328295.
39. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1196-9. doi: 10.1210/jc.2003-031398. PMID: 15001609.
40. Pramono A, Jocken JWE, Goossens GH, Blaak EE. Vitamin D release across abdominal adipose tissue in lean and obese men: The effect of β -adrenergic stimulation. *Physiol Rep*. 2019 Dec;7(24):e14308. doi: 10.14814/phy2.14308. PMID: 31872972; PMCID: PMC6928243.
41. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*. 1985 Jul;76(1):370-3. doi: 10.1172/JCI111971. PMID: 2991340; PMCID: PMC423785.

42. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1342. PMID: 10966885.
43. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20(7):1444-8. doi: 10.1038/oby.2011.404. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22262154.
44. de Oliveira LF, de Azevedo LG, da Mota Santana J, de Sales LPC, Pereira-Santos M. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):67-76. doi: 10.1007/s11154-019-09527-7. PMID: 31832878.
45. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, Willett WC, Villamor E. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1446-51. doi: 10.3945/ajcn.2010.29746. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20926524; PMCID: PMC3131841.
46. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol.* 2012 May 15;175(10):1029-36. doi: 10.1093/aje/kwr456. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22312120.
47. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, Gutierrez C, Rubio E, Pérez-Valero V, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, Colomo N, Oliveira G, Soriguer F. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):680-2. doi: 10.1038/ejcn.2013.48. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23422920.
48. LeBlanc ES, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Cauley J, Hochberg M, Hillier TA; Study Of Osteoporotic Fractures. Associations between 25-hydroxyvitamin D and weight gain in elderly women. *J Womens Health (Larchmt).* 2012 Oct;21(10):1066-73. doi: 10.1089/jwh.2012.3506. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22731629; PMCID: PMC3466912.
49. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Ebeling PR, Daly RM. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1953-61. doi: 10.1210/jc.2011-3187. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442263.
50. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr.* 2003 Jan;133(1):102-6. doi: 10.1093/jn/133.1.102. PMID: 12514276.

51. Ochs-Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE, Shields PG, Marian C, Trevisan M, Freudenheim JL. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan;93(1):5-10. doi: 10.3945/ajcn.2010.29986. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21048058; PMCID: PMC3001595.
52. Bienertová-Vašků J, Zlámál F, Pohořalá A, Mikeš O, Goldbergová-Pávková M, Novák J, Šplíchal Z, Pikhart H. Allelic variants in vitamin D receptor gene are associated with adiposity measures in the central-European population. *BMC Med Genet.* 2017 Aug 22;18(1):90. doi: 10.1186/s12881-017-0454-z. PMID: 28830368; PMCID: PMC5568207.
53. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ; Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium; Whittaker JC, Power C, Järvelin MR, Hyppönen E. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. *Int J Obes (Lond).* 2013 Oct;37(10):1399-406. doi: 10.1038/ijo.2013.6. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23381556; PMCID: PMC3763965.
54. Dorjgochoo T, Shi J, Gao YT, Long J, Delahanty R, Xiang YB, Cai Q, Shu XO. Genetic variants in vitamin D metabolism-related genes and body mass index: analysis of genome-wide scan data of approximately 7000 Chinese women. *Int J Obes (Lond).* 2012 Sep;36(9):1252-5. doi: 10.1038/ijo.2011.246. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22158264; PMCID: PMC3779367.
55. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandeput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium; Streeten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouwehand WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23393431; PMCID: PMC3564800.
56. Mallard SR, Howe AS, Houghton LA. Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am J Clin Nutr.* 2016 Oct;104(4):1151-1159. doi: 10.3945/ajcn.116.136879. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27604772.
57. Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutr Res.* 2016 Mar;36(3):201-13. doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.013. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26923506.

58. Bonnet L, Hachemi MA, Karkeni E, Couturier C, Astier J, Defoort C, Svilar L, Martin JC, Tourniaire F, Landrier JF. Diet induced obesity modifies vitamin D metabolism and adipose tissue storage in mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Jan;185:39-46. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.07.006. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29990544.
59. Seldeen KL, Pang M, Rodríguez-Gonzalez M, Hernandez M, Sheridan Z, Yu P, Troen BR. A mouse model of vitamin D insufficiency: is there a relationship between 25(OH) vitamin D levels and obesity? *Nutr Metab (Lond).* 2017 Mar 11;14:26. doi: 10.1186/s12986-017-0174-6. PMID: 28293271; PMCID: PMC5346213.
60. Valle M, Mitchell PL, Pilon G, St-Pierre P, Varin T, Richard D, Vohl MC, Jacques H, Delvin E, Levy E, Gagnon C, Bazinet L, Marette A. Cholecalciferol Supplementation Does Not Prevent the Development of Metabolic Syndrome or Enhance the Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids in Obese Mice. *J Nutr.* 2021 May 11;151(5):1175-1189. doi: 10.1093/jn/nxab002. PMID: 33851198; PMCID: PMC8112766.
61. Sergeev IN, Song Q. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Jun;58(6):1342-8. doi: 10.1002/mnfr.201300503. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24449427.
62. Borges CC, Salles AF, Bringhenti I, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Adverse effects of vitamin D deficiency on the Pi3k/Akt pathway and pancreatic islet morphology in diet-induced obese mice. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Feb;60(2):346-57. doi: 10.1002/mnfr.201500398. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26446269.
63. Park JM, Park CY, Han SN. High fat diet-Induced obesity alters vitamin D metabolizing enzyme expression in mice. *Biofactors.* 2015 May 6;41(3):175-82. doi: 10.1002/biof.1211. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25904060.
64. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 2010 Dec;31(12):1027-34. doi: 10.1016/j.placenta.2010.08.015. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20863562; PMCID: PMC2993775.
65. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients.* 2015 Jan 9;7(1):443-80. doi: 10.3390/nu7010443. PMID: 25584965; PMCID: PMC4303849.
66. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest JC, Armson BA, Woolcott C, Agellon S, Spencer A, Weiler HA. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;212(4):511.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.009. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25446694; PMCID: PMC5023419.
67. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of Vitamin D Deficiency on Incidence Risk of Gestational

- Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Feb 1;9:7. doi: 10.3389/fendo.2018.00007. PMID: 29449829; PMCID: PMC5800395.
68. Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, Bodnar LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):398-404. doi: 10.1210/jc.2012-3275. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23162094; PMCID: PMC3537090.
69. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:146-150. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939424.
70. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2014 Jun;15(6):528-37. doi: 10.1111/obr.12162. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24528624.
71. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Oct;72(10):1345-1357. doi: 10.1038/s41430-018-0132-z. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29563638.
72. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and Obesity/Adiposity-A Brief Overview of Recent Studies. *Nutrients*. 2022 May 13;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049. PMID: 35631190; PMCID: PMC9143180
73. Fan Y, Futawaka K, Koyama R, Fukuda Y, Hayashi M, Imamoto M, Miyawaki T, Kasahara M, Tagami T, Moriyama K. Vitamin D3/VDR resists diet-induced obesity by modulating UCP3 expression in muscles. *J Biomed Sci*. 2016 Jul 29;23(1):56. doi: 10.1186/s12929-016-0271-2. PMID: 27473111; PMCID: PMC4966724.
74. Aldekwer S, Desiderio A, Farges MC, Rougé S, Le Naour A, Le Guennec D, Goncalves-Mendès N, Mille-Hamard L, Momken I, Rossary A, Diab-As-saf M, Vasson MP, Talvas J. Vitamin D supplementation associated with physical exercise promotes a tolerogenic immune environment without effect on mammary tumour growth in C57BL/6 mice. *Eur J Nutr*. 2021 Aug;60(5):2521-2535. doi: 10.1007/s00394-020-02420-z. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33169226.
75. Benetti E, Mastrocola R, Chiazza F, Nigro D, D'Antona G, Bordano V, Fantozzi R, Aragno M, Collino M, Minetto MA. Effects of vitamin D on insulin resistance and myosteatosis in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2018 Jan 17;13(1):e0189707. doi: 10.1371/journal.pone.0189707. PMID: 29342166; PMCID: PMC5771572.

BÖLÜM 2

THE ROLE OF AUTOPHAGY IN CANCER

Şebnem YILDIRIMCAN KADIÇEŞME¹

¹ (Asst. Prof. Dr.), Kafkas University, Faculty of Medicine,

Department of Medical Biology, Kars, Turkey.

sebnem.yildirimcan@kafkas@edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-8908-9464

1. Introduction

Autophagy is a crucial molecular pathway for maintaining cellular and organismal homeostasis (Klionsky et al., 2021). In recent years, the involvement of dysfunctional autophagy in the pathogenesis of fundamental human diseases, including cancer, cardiovascular, neurodegenerative, metabolic, pulmonary, renal, infectious, musculoskeletal, and ocular diseases, has been demonstrated (Klionsky et al., 2021).

Cancer, with its high mortality rates, stands as one of the most significant health challenges today. The incidence of cancer cases worldwide continues to increase each year (Sung et al., 2021).

Recent research has indicated that autophagy plays a significant role in the initiation and progression of tumors. However, the relationship between cancer and autophagy is quite complex, and there are many mechanisms to be elucidated.

Classical treatments employed for cancer often struggle to overcome issues such as tumor metastasis and relapse. In developing targeted therapeutic approaches to address these problems encountered with conventional treatments, the autophagy pathway proves to be an excellent candidate (Zhang et al., 2023).

2. Autophagy and Basic Mechanisms

“The autophagy mechanism is a physiological phenomenon responsible for the elimination of long-lived proteins, dysfunctional organelles, cytosolic components, damaged macromolecules, and pathogens. Intracellular macromolecules and organelles are gathered into vesicles by autophagy and transported to lysosomes, where they combine and degrade. While short-lived proteins are broken down in the ubiquitin-proteasome system, long-lived proteins and intracellular organelles are degraded by the autophagy system, and the resulting building blocks (e.g., amino acids) are recycled for cellular use. Autophagy literally means self (auto) eating (phagy) and has been used to express how structures within the cell are broken down to obtain nutrients in physiological conditions where the cell encounters starvation (Karada, 2016).

Initial studies indicated that autophagy contributes to the recycling of intracellular molecules in response to nutrient deprivation, aiding the cell in adapting to stressful environments and maintaining cellular homeostasis. Recent studies have revealed that autophagy plays an effective role in the regulation of metabolism, morphogenesis, cell differentiation, aging, cell death, and the destruction of intracellular pathogens as part of the immune system (Öz Arslan, Korkmaz, & Gözüaçık, 2011).

Autophagy can occur in three different forms: 1) Microautophagy: It is the degradation of small particles by taking them into the lysosome through the indentation formed in the membrane. 2) Macroautophagy: The fundamental mechanism that contributes to autophagic cell death. Larger particles, including organelles, are sequestered into autophagosomes, which later fuse with lysosomes for degradation. 3) Chaperone-mediated autophagy: Cytosolic proteins with a specific peptide sequence are recognized and transported to lysosomes by Hsp73 in complex with molecular chaperones. In this type of protein degradation pathway, vesicular trafficking is not required.” (Mehrpour, Esclatine, Beau, & Codogno, 2010; Yamamoto & Matsui, 2023) (Figure 1).

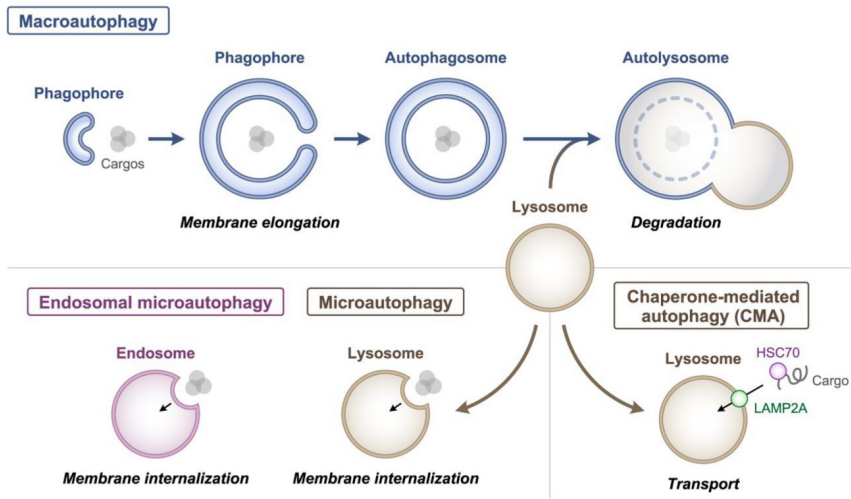


Figure 1. Macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy (Yamamoto & Matsui, 2023).

The primary mechanism observed in autophagy is macroautophagy. Many proteins involved in macroautophagic mechanisms, termed “autophagy-related proteins” (Atg proteins), have been identified through studies conducted in yeast, and currently, more than 30 Atg genes are recognized (Vargas, Hamasaki, Kawabata, Youle, & Yoshimori, 2023; Yamamoto, Zhang, & Mizushima, 2023). Atg proteins and various protein complexes play roles in the formation of the autophagic vesicle (isolation membrane) and autophagosome.

Autophagosomes, which are considered the “preautophagosomal structure” (PAS) in mammalian cells, emerge in structures scattered between the endoplasmic reticulum and golgi apparatus. Although the exact origin of the isolation membrane is not fully understood, the prevailing model suggests that it is either newly synthesized or derived from the endoplasmic reticulum, outer mitochondrial membrane, or plasma membrane. This

basic molecular mechanism can be summarized in four steps: triggering of autophagy by the Atg1-Atg13-Atg17 kinase complex; vesicle nucleation by class III phosphoinositol 3-phosphate (PI3F) kinase; vesicle elongation phase in which the Atg6 protein (Beclin-1 in mammals) complex regulates the activity of Vps34; vesicle elongation phase; lysosome association and degradation phase (Juhász et al., 2008; Papinski et al., 2014).

The function of PI3F is to direct proteins and protein groups that bind to it and play a role in vesicle formation to PAS. The elongation and vesicularization of the autophagosome membrane, whose nucleus is thus formed, are controlled by two ubiquitination-like systems. In the first of these, the covalent binding of the Atg12 protein to the Atg5 protein is catalyzed. Atg5 is bound to Atg12, then associates with Atg16 and binds to the outer surface of the isolation membrane (Figure 2). In the second ubiquitin-like system, a rare reaction occurs involving the covalent binding of Atg8 (MAP-LC3 in mammals, or simply LC3) protein to a phosphatidylethanolamine (PE) lipid molecule. The Atg12-Atg5-Atg16 complex is required for the binding of Atg8/LC3 to PE (Anding & Baehrecke, 2015; Xiao, 2007). For this binding to occur, the five amino acids at the C-terminus of Atg8 or LC3 must be cleaved by the Atg4 protease, exposing the glycine at the sixth position. The PE molecule binds to this glycine. Binding of Atg8/LC3 to the PE is a necessary event for membrane transport to the PAS and membrane elongation there. Additionally, Atg4 enables the separation of LC3 proteins that have completed their role in vesicle formation from the lipid, allowing for their reuse.

The Atg9 and cycling systems play a role in autophagic membrane formation and the elongation of these membranes, contributing to the formation of autophagosomes. The autophagosome then fuses with the late endosome, or lysosome, leading to the breakdown of the cargo it carries (Figure 2). Following the degradation of cargo (proteins, organelles, etc.) by lysosomal enzymes, the resulting building blocks (e.g., amino acids, fatty acids, etc.) are brought back into the cell for reuse (Anding & Baehrecke, 2015; Öz Arslan et al., 2011).

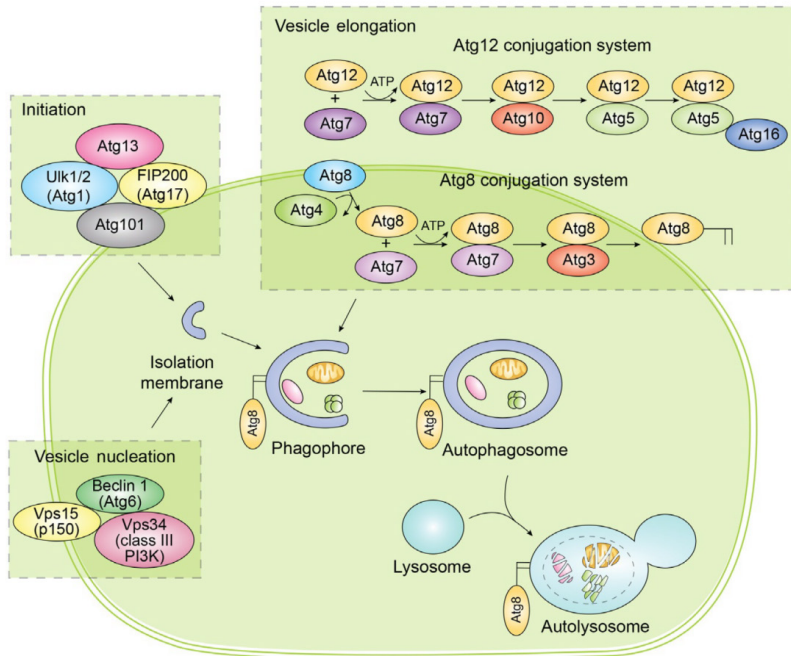


Figure 2. Schematic model of macroautophagy (Anding & Baehrecke, 2015)

"In addition to its crucial role in cellular homeostasis, research indicates that dysfunctional autophagy plays a role in the pathophysiology of cancer, infectious diseases, neurodegenerative diseases, and metabolic disorders (Öz Arslan et al., 2011; Gonzalez et al., 2011). The association between autophagy and these diseases is likely rooted in the accumulation of damaged molecules and organelles (Gonzalez et al., 2011). The energy required for the functional maintenance of cells is very high; therefore, disturbances in the balance of anabolic and catabolic metabolism lead to diseases (Klionsky et al., 2021).

In diseases where dysfunctional autophagy is observed, the treatment approach aims to normalize autophagy. Autophagic agents have been utilized for this purpose. To date, numerous autophagic activators and inhibitors have been identified. These agents have been used in research not only to shed light on the relationship between autophagy and diseases but also in the exploration of potential treatments for autophagy-related disorders."

3. Cancer

"Nowadays, one of the biggest health problems is cancer (Sung et al., 2021). On December 15, 2020, the International Agency for Research on Cancer (IARC), a subsidiary of the World Health Organization, released

World Cancer Statistics. The GLOBOCAN 2020 database, accessible online, provides data on the incidence and mortality rates of 36 types of cancer for the year 2020 in 185 countries. According to these data, the global cancer burden increased to 19.3 million new cases and 10.0 million deaths in 2020” (Sung et al., 2021).

Cancer is the uncontrolled and abnormal division of cells, leading them to harm other cells and tissues due to the disruption of mechanisms that regulate normal cell life (Naro, Cunliffe, & Sette, 2022). During the process that involves the transformation of a normal cell into a cancer cell, six fundamental characteristics change in the cells: 1. Self-sufficiency in growth signals 2. Insensitivity to growth-inhibitory signals 3. Escape from apoptosis (programmed cell death) 4. Unlimited replication potential 5. Tissue invasion and metastasis 6. Sustained angiogenesis (Kumar, Abbas, & Aster, 2020; Lodish et al; 2016).

Recent research highlights autophagy’s significance in the biology of cancer. The results of research indicate that autophagy is involved in the development and spread of malignancies in a major and complex way. In some situations, this process promotes cell survival, whereas in others, it causes autophagic cell death. Developing precise cancer therapy strategies requires an understanding of the roles and mechanisms of autophagy. Through the recycling of their own cellular components, autophagy allows cancer cells to adapt and survive harsh environments. On the other hand, excessive or protracted autophagy can cause autophagic cell death, which is essentially a form of self-destruction for cancer cells. Understanding the molecular processes that govern autophagy in cancer is crucial for creating tailored treatments. (Zhang et al., 2023).

4. Autophagy in Cancer Development

There are two ways whereby autophagy contributes to the onset and spread of cancer. Autophagy plays a suppressive role by preventing tumor initiation and ensuring the survival of tumor cells by reducing cellular metabolic stress, thus contributing to tumor growth and progression (Zhang et al., 2023).

Studies on the relationship between autophagy and tumor progression have shown elevated levels of LC3, indicative of the accumulation of autophagosomes, in some tumor tissues. Numerous preclinical studies have demonstrated that autophagy supports the growth and metabolism of advanced tumors resulting from the activation of various oncogenes and/or the inactivation of tumor suppressors (Debnath, Gammoh, & Ryan, 2023).

The role of autophagy in the development of Ras-driven cancers has been highlighted in various studies. These cancers progress to some extent in the absence of autophagy. The activation of Ras in many cancers leads to tumor development, causing an increased demand for cellular energy and anabolic precursors. Autophagy supports tumor development by attempting to reduce the limited use of extracellular nutrients. In some cases, autophagy acts as a tumor suppressor, and the lack of autophagy supports tumor development.

Studies in mice have shown a decrease in tumor development in the absence of autophagy after the deletion of tumor suppressors like p53 and PTEN (Debnath et al., 2023). Furthermore, autophagy's function in cancer is complex, as it depends on the tumor microenvironment, biology, and stage (Debnath et al., 2023).

Autophagy plays a role in regulating processes associated with cancer development, such as cell cycle, cell metastasis, cell ferroptosis, and cell apoptosis (Zhang et al., 2023).

4.1. The Relationship Between Autophagy and Apoptosis

Autophagy is closely associated with apoptosis and other cell death pathways (Karada, 2016). Autophagy has various effects on apoptosis, including triggering, inhibition, and delay. It acts as a protective mechanism, ensuring cell survival under stressful conditions (Zhang et al., 2023).

Apoptosis is categorized into intrinsic and extrinsic pathways based on signals initiating cell death. Intrinsic apoptosis is activated through Bcl-2 (an anti-apoptotic protein) and Bax/Bak (pro-apoptotic proteins) under various stress conditions. Extrinsic apoptosis is initiated by death activators (TNF- α , TNF- β , and FasL) binding to death receptors (Fas) on the cell surface.

While autophagy and apoptosis are both crucial mechanisms regulating cell survival and death, they exhibit various differences. There are two mechanisms linking autophagy to apoptosis. Firstly, apoptotic molecules or organelles (autophagosomes containing mitochondria, or Fap1, a negative regulator of Fas) are phagocytosed by autophagy, which causes cell death. Second, autophagy molecules (ATG5 and ATG12 attaching to Bcl-2 and Mcl-1) directly bind to apoptotic molecules, inducing apoptosis (S. Z. Liu, S. J. Yao, H. Yang, S.J. Liu, & Y. J. Wang, 2023).

Autophagy, especially under stressful conditions, exhibits a protective effect, increasing the chances of cell survival. It has been shown to protect cells from cellular damage induced by metabolic stress, hypoxia, detachment-induced anoikis, various cell death triggers, or anticancer treatments

such as necrosis or apoptosis. Additionally, cancer cells utilize autophagy to protect themselves from apoptosis. Therefore, studies are being conducted to combine autophagy inhibitors with anticancer treatments to enhance cancer cell death (Zhang et al., 2023).

4.2. The Relationship Between Autophagy and Ferroptosis

Ferroptosis is a recently described type of programmed cell death activated by lipid peroxidation and the accumulation of large amounts of iron, leading to cell membrane destruction. Unlike apoptosis and necrosis, it is associated with lipid and iron metabolism (Li et al., 2020).

Ferroptosis has gained significant attention in recent years as a promising candidate for targeted cancer therapy approaches. Recent studies have demonstrated complex relationships between ferroptosis and autophagy (Zhang et al., 2023).

Lipid metabolism, redox equilibrium, and iron uptake and export all depend on autophagy. Ferroptosis is therefore regarded as an autophagy-dependent mode of cell death. (Liu et al., 2023). The elucidation of molecular relationships between autophagy and ferroptosis is important for the prevention and treatment of cancer (Chen et al., 2022).

4.3. The Role of Autophagy in Metastasis

Autophagy is a catabolic process associated with cellular homeostasis, the regulation of cell growth, and protein degradation. It has significant effects on cellular phenotypes in cancer development and metastasis (Zhang et al., 2023).

The impact of autophagy on cancer metastasis is a topic of debate. Initial studies have shown that autophagy triggers biological pathways crucial for metastasis, such as migration, invasion, epithelial-mesenchymal transition, anoikis, hypoxia, and adaptation to nutrient deprivation (Figure 3). Inhibition of autophagy may be a promising treatment approach for preventing metastasis, as demonstrated by reduced metastasis through the inhibition of autophagy in mouse models.

Recent studies using different models indicate that autophagy can restrict various stages of the metastasis process. For instance, several studies have highlighted the crucial roles of the autophagy pathway in controlling the exit from dormancy and suppressing metastatic colonization and growth (Debnath et al., 2023).

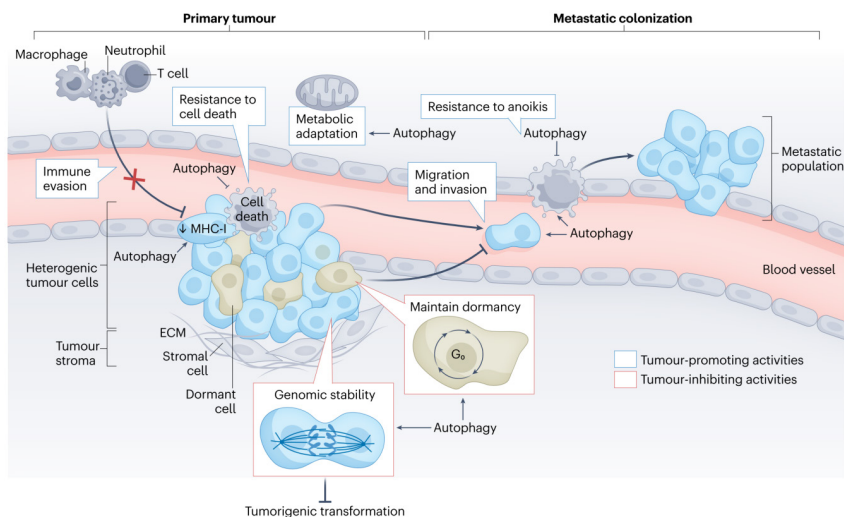


Figure 3. The role of autophagy in primary tumor formation and metastasis (Debnath et al., 2023)

4.4. Cell Cycle and Autophagy in Cancer

Cells recycle their own components through a process called autophagy in order to preserve homeostasis. There is a tight connection between autophagy and the cessation of the cell cycle. Studies have indicated that elevated expression of the cell cycle-related protein p21 triggers autophagy. It has been shown that overexpressing p21 in breast cancer cells causes autophagy and stops the growth of tumors. In another study, the suppression of the tumor suppressor gene *p53* was shown to induce autophagy in the G1/S phase (Zhang et al., 2023). It has also been shown that *ATG5*, a gene associated with autophagy, contributes to the progression of the cell cycle (Li et al., 2016) the role of autophagy in renal fibrosis is elusive. Here, we hypothesized that autophagy activity in tubular epithelial cells is pivotal for inhibition of cell cycle G2/M arrest and subsequent fibrogenic response. In both renal epithelial cells stimulated by angiotensin II (AGT II).

4.5. The Relationship Between Proliferation and Differentiation in Cancer and Autophagy

Autophagy also plays a role in regulating proliferation and differentiation in cancer development. In one study, it was discovered that keratinocyte cells exposed to sodium hydrosulfide expressed significant quantities of proteins linked to autophagy, including Beclin-1, *ATG5*, and LC-3II. This suggests that the activation of autophagy leads to the induction of proliferation and differentiation.

Another study found that the long non-coding RNA HOTAIRM1 stimulates autophagy, which in turn causes the PML-RARA oncoprotein to degrade and myeloid cell differentiation to occur.

Low expression of the autophagy-related protein Beclin-1 was linked in a different study to poor differentiation, tumor relapse, survival, the epithelial-mesenchymal transition (EMT) stage, lymph node metastasis, and distant metastasis (Zhang et al., 2023).

4.6. Dysfunctional Autophagy in Carcinogenesis

Dysfunctional autophagy is closely associated with the carcinogenesis process. When the autophagy process is impaired, damaged proteins and organelles accumulate, genomic instability occurs, cellular metabolism changes, and the initiation of tumorigenesis is triggered.

Autophagy is closely linked to cellular metabolism. Defective autophagy mechanisms in tumors can interfere with nutrition recycling, upset metabolic pathways, and push cancer cells to use aerobic glycolysis as an alternate energy source. Through the reorganization of metabolic pathways, cancer cells gain a growth advantage, making their survival and proliferation more accessible. Additionally involved in immunological and inflammatory responses, autophagy controls inflammation by eliminating damaged organelles and protein aggregates. If autophagy is defective, damaged cellular components cannot be removed and accumulate, resulting in chronic inflammation, which may promote tumor development (Lim et al., 2019; Rangel, Kong, Bhatt, Khayati, & Guo, 2022).

5. The Role of Autophagy in Tumor Suppression

In studies conducted with heterozygous mice for breast cancer cell lines and the *BECN1* gene (encoding beclin-1), allelic loss of *BECN1* has been shown to lead to tumor formation. Subsequent studies suggested an association between *BECN1* and the tumor suppressor *BRCA1*. While studies related to *BECN1* are not yet conclusive, defects in genes involved in autophagy have been identified as associated with tumorigenesis, highlighting the role of autophagy in tumor suppression (Debnath et al., 2023).

Autophagy has a variety of roles in tumor formation, depending on the tissue and gene relationships. For example, the deletion of *ATG7* only leads to tumor formation in the liver. The tumor-suppressive role of autophagy remains a highly debated topic. Various studies have shown that autophagy is regulated by tumor-suppressive pathways, especially through the key tumor-suppressive gene *p53*. Cytoplasmic *p53* at basal levels acts as a repressor of autophagy. However, under cellular stress conditions such as DNA damage, the activation of *p53* results in the activation of autophagy.

genic genes like *DRAM1* (DNA damage-regulated autophagy modulator 1) and *PRKAB1* (Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Beta 1) (Yang et al., 2020) shortens life span to 3 mo due to neurodegeneration, and is lethal upon fasting. As autophagy deficiency causes p53 induction and cell death in neurons, we sought to test whether p53 mediates the lethal consequences of autophagy deficiency. Here, we conditionally deleted Trp53 (p53 hereafter).

It has been shown that *ATG2B*, *ATG5*, *ATG9B*, and *ATG12* contain frame-shift mutations in gastrointestinal and liver cancers, while *ATG5* and *ATG7* are downregulated in melanoma (Frangež et al., 2021) primary and metastatic melanoma tissues using customized tissue microarrays (TMA).

Recent studies have highlighted the roles of selective forms of autophagy, especially mitophagy (selective degradation of mitochondria) and pexophagy (selective degradation of peroxisomes), in tumor suppression. In mitophagy, the accumulation of damaged mitochondria occurs in the case of deletion of autophagic genes, leading to DNA damage and the accumulation of reactive oxygen species (ROS) (Poole & Macleod, 2021).

6. Anticancer Treatments Based on Inhibition or Promotion of Autophagy

Due to autophagy's dual functions in cancer cells, its effects on tumor biology are extremely complex. Studies have demonstrated that while promoting autophagy might cause cell death in some circumstances, blocking autophagy can be useful in the management of cancer.

6.1. Induction of Autophagy in Treatment

There are numerous studies focusing on inducing the autophagic mechanism in current approaches to cancer treatment. For instance, it has been demonstrated that luteolin (a flavonoid) triggers apoptosis, inhibits cell viability, and induces autophagy in liver cancer cells (SMMC-7721) (Cao et al., 2018). Reactive oxygen species (ROS) produced by another substance, 7-O-geranylquercetin (GQ), a derivative of quercetin, has been demonstrated to cause autophagy and apoptosis in human non-small cell lung cancer cell lines (A549 and NCI-H1975). The research findings demonstrated that GQ downregulated p62 levels and enhanced the production of proteins linked to autophagy and the creation of autophagosomes (Cao et al., 2018).

In another investigation, the impact of Erastin (a cell-permeable compound) on autophagy in human cervical adenocarcinoma (HeLa) and lung cancer cells (NCI-H1975) was explored. The data revealed that this compound induced autophagy, resulting in the upregulation of transferrin receptor 1 (TfR1) expression, ferritin degradation, and iron-dependent

ferroptosis (L. Liu, L. Li, M. Li, & Z. Luo, 2021; Shibata, Yasui, Higashikawa, Miyamoto, & Kuge, 2019).

It has been demonstrated that curcumin, a yellow polyphenol molecule derived from the turmeric plant, activates ferroptosis in non-small cell lung cancer cells via inducing autophagy (A549 and H1299) (Tang et al., 2021) the role of ferroptosis in the inhibitory effect of curcumin on non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Another compound, urolithin A (a metabolite compound), was shown to inhibit cell migration and reduce matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity in colorectal cancer cells (Human SW620 cells) (Zhao et al., 2018).

Salidroside, derived from *Rhodiola crenulata*, increased autophagy through the mTOR and AMPK pathways and reduced apoptosis after oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. The histone deacetylase inhibitor valproic acid triggered autophagy through the mTOR and AMPK pathways in lymphoma cells, delaying tumor growth.

Itraconazole induces autophagy in glioblastoma cells by suppressing Akt1-mTOR signaling and inhibiting cancer cell proliferation both in vivo and in vitro. Isorhapontigenin, another agent, triggered autophagy in bladder cancer, suppressing tumor development (Zhang et al., 2023). Other autophagy inducers for cancer treatment approaches are summarized in Table 1.

Table 1
Examples of autophagy inducers for cancer therapy

Compounds	Process involved in Cancer Development	Mechanisms	Cancer Type
Resveratrol	Cell apoptosis	LKB1-AMPK and PI3K/AKT-regulated mTOR signaling pathway	The human promyelocytic leukemia cell line(HL-60 cell)
Apigenin	Cell apoptosis	Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway	Hepatocellular carcinoma
6-Gingerol	Cell ferroptosis	Increased ROS level and LC3B-II and Beclin-1 expression	Prostate cancer

Chrysin	Cell ferroptosis	Increased ROS, inhibition of carbonyl reductase1 (CBR1)	Pancreas cancer
Gallotan- nin	Cell metastasis	Inhibition of PI3K/Akt/ mTOR pathway	Colorectal cancer
Halofugi- none	Cell metas- tasis	Suppression of STMN1 and p53 expression	Breast cancer
SGK1	Cell metastasis	Inhibition EMT process	Pancreas cancer
Valproic acid	Tumor growth	Activation of AMPK and inhibition of downstream MTOR signaling	Lymphoma

Note. Modified from (Zhang et al., 2023)

6.2. Inhibition of Autophagy in Treatment

It is proposed that tumor cells depend on autophagy for survival. Stimulation of autophagy in hypoxic regions provides a survival advantage for cancer cells. In line with these findings, the inhibition of autophagy has emerged as a potential strategy to prevent the survival of tumor cells, offering a new target for cancer treatment (Vural, 2020). There are also studies exploring the inhibition of autophagy, considering its complex role in cancer.

For instance, it has been demonstrated that the polyether ionophore salinomycin suppresses autophagy in breast cancer cells, resulting in the generation of ROS and death (Cao et al., 2018). Research has shown that MIR152, an autophagy regulatory protein, decreases autophagy caused by cisplatin, suppresses cell division in ovarian cancer resistant to cisplatin, and increases apoptosis induced by cisplatin (Cao et al., 2018).

In another study, deoxypodophyllotoxin (a naturally occurring flavo-lignan) suppressed autophagy by initiating mitochondrial ROS and inhibited tumor growth in pancreatic cancer (Kim et al., 2017). It has been demonstrated that metformin, a medication frequently used to treat type 2 diabetes, causes ferroptosis in breast cancer via blocking autophagy through lncRNA-H19 (non-coding RNA) (Chen et al., 2022). Other autophagy inhibitors for cancer treatment approaches are summarized in Table 2.

Table 2
Examples of autophagy inhibitors for cancer therapy

Compounds	Process involved		
	in Cancer Development	Mechanisms	Cancer Type
Oridonin	Cell apoptosis	Inhibition of Beclin 1	Breast cancer
AdoMet	Cell apoptosis	Enhanced beclin-1 and LC3B-II	Breast cancer
Melatonin + erastin	Cell ferroptosis	Increased lipid ROS and P62	Squamous cell carcinoma
MiR-221	Cell apoptosis	Downregulation of TP53INP1	Colorectal cancer
MiRNA-30a	Cell metastasis	Increased beclin-1 and Atg5	Hepatocellular carcinoma
PCBP1	Cell apoptosis	Downregulation of LC3B	Colorectal cancer
KPNA2	Cell metastasis	Inhibition of p53	Oral squamous cell carcinoma
MCT4	Cell ferroptosis	Increasing lipid ROS, inhibiting AMPK pathways	Bladder cancer

Note. Modified from (Zhang et al., 2023)

7. Nanomedicine in Autophagy Regulation for Cancer Therapy

Recent developments in nanotechnology have introduced a new approach to more effectively treating cancer. Specially designed biomaterials responsible for drug delivery in the treatment of the disease offer opportunities to overcome the side effects seen in traditional treatment methods and provide more effective treatment.

In autophagy-based cancer treatments, the distribution of non-targeted autophagy modulatory compounds and their low bioavailability reduce tre-

atment efficacy. Therefore, the combination of autophagy modulators with nanoparticles can make these drugs much more effective and reliable for cancer treatment (López-Méndez et al., 2023).

There are some challenges associated with the clinical use of drugs that regulate autophagy. Autophagy modulators have low solubility in aqueous environments, reduced activity in acidic microenvironments, and are non-targeted. Therefore, they often exhibit low bioavailability. New strategies are needed to overcome these problems (López-Méndez et al., 2023).

In recent years, nanomedicine has started to take its place to overcome many problems in treatments. Various nanoparticles (NPs) are designed both as drug carriers and imaging agents. Particular physicochemical characteristics, including load, form, surface ornamentation, and a high surface-to-volume ratio, are present in NPs.

Chemotherapeutics may accumulate in tumor areas as a result of nanomedicine's enhanced permeability and retention effect (EPR). Therefore, the diminished lymphatic outflow and leaky vascular system boost the therapeutic system's specificity *in vivo*.

Research in nanomedicine applications for cancer treatment has produced nanostructures that reduce harmful effects on healthy tissues, carry chemotherapy agents to target regions, and overcome biological barriers. Additionally, by conjugating with ligands and nucleic acids, NPs' surface can be chemically changed to increase targeted medication delivery to tumor locations and improve the effectiveness of treatment.

Strong autophagy modulators, nanomaterials are being thoroughly investigated as potential novel therapeutic agents for the treatment of cancer (López-Méndez et al., 2023) (Figure 3). For instance, a combination of lysosome deacidification inhibitor Lys-05 and lysosomotropic detergent (MSDH) has been utilized. The resultant single-drug nanoparticles demonstrated superior efficacy against tumors in an *in vivo* setting, along with outstanding pharmacokinetic and toxicological profiles.

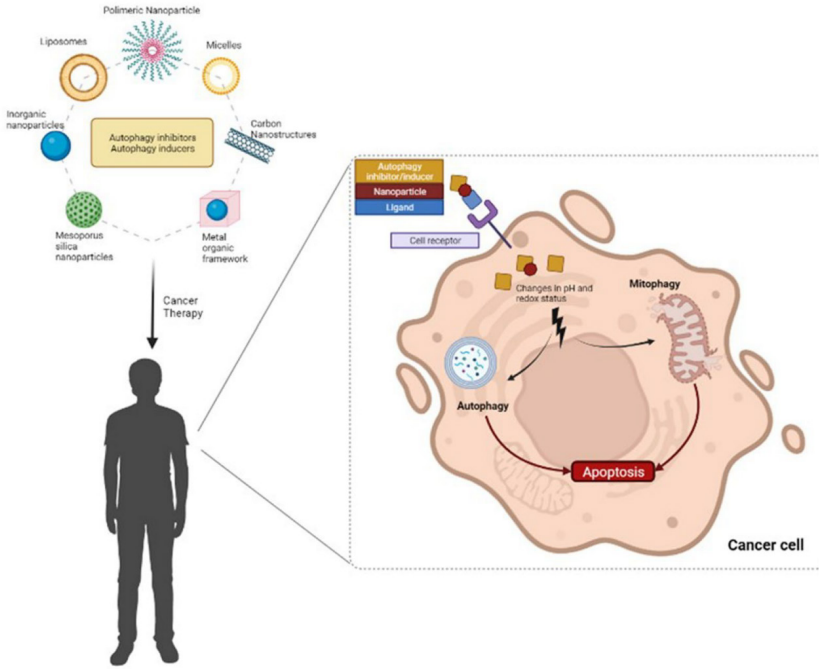


Figure 3. *Autophagy-based nanomedicine approaches in cancer (López-Méndez et al., 2023)*

To treat uveal melanoma, mTOR kinase inhibitor AZD8055 (ABN-AZD) was coupled with albumin-stabilized gold nanoclusters (ABN-based nanoparticles)(Latorre et al., 2021). The nanoparticle achieved more effective treatment outcomes. Other autophagy-based nanocarrier examples for cancer treatment are provided in Table 3 (López-Méndez et al., 2023).

Table 3.
Autophagy-based nanocarrier samples for cancer therapy

Target	Therapeutic molecule	Combined molecule	Nanosystem	Disease
Autophagosome fusion with lysosomes	Chloroquine	Cisplatin	Hybrid dendritic-linear-dendritic block copolymers (HDLDBC)	Cervical cancer and lung adenocarcinoma
Lysosomes	N-((2-hydroxy-3-trimethylammonium)propyl)chitosan chloride (HTCC)		Fe ₃ O ₄ magnetic NPs	Gastric carcinoma

mTOR	Rapamycin		Albumin nanoparticles	Multiple myeloma
mTOR	Rapamycin	FOLFOX, Bevacizumab	Albumin nanoparticles	Metastatic colorectal cancer
mTOR	Paclitaxel	Gemcitabine	Albumin nanoparticles	Pancreatic cancer
mTOR	Paclitaxel	Carboplatin	Albumin nanoparticles	Non-small-cell lung cancer
mTOR	Everolimus		Albumin nanoparticles	Metastatic melanoma
mTOR	Paclitaxel	Rapamycin	Albumin nanoparticles	Advanced solid tumors

Note. Modified from (López-Méndez et al., 2023)

8. Conclusion

Autophagy is a promising candidate for illuminating mechanisms related to cancer and developing new treatment strategies. But autophagy's function in cancer is extremely complicated. Therefore, efforts should be made to elucidate the role of autophagy in tumor development by employing different tumor types and various study models.

Studies involving autophagic agents hold promise for cancer treatment. It is believed that combining these agents with other anti-tumor therapies could pave the way for more effective cancer treatments. However, the dual effect of autophagy on cancer cells complicates the determination of the correct treatment approach. There is a significant need for extensive research on the relationship of this mechanism with the carcinogenesis process and its contributions to diagnosis and treatment processes.

References

- Anding, A. L., & Baehrecke, E. H. (2015). Autophagy in Cell Life and Cell Death. In *Apoptosis and Development* (1st ed., Vol. 114). Elsevier Inc. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.012
- Cao, Z., Zhang, H., Cai, X., Fang, W., Chai, D., Wen, Y.,... Zhang, Y. (2018). Luteolin Promotes Cell Apoptosis by Inducing Autophagy in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43(5), 1803–1812. doi: 10.1159/000484066
- Chen, J., Qin, C., Zhou, Y., Chen, Y., Mao, M., & Yang, J. (2022). Metformin may induce ferroptosis by inhibiting autophagy via lncRNA H19 in breast cancer. *FEBS Open Bio*, 12(1), 146–153. doi: 10.1002/2211-5463.13314
- Debnath, J., Gammoh, N., & Ryan, K. M. (2023). Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(8), 560–575. doi: 10.1038/s41580-023-00585-z
- Frangž, Ž., Gérard, D., He, Z., Gavriil, M., Fernández-Marrero, Y., Seyed Jafari, S. M.,... & Simon, H. U. (2021). ATG5 and ATG7 Expression Levels Are Reduced in Cutaneous Melanoma and Regulated by NRF1. *Frontiers in Oncology*, 11(August), 1–13. doi: 10.3389/fonc.2021.721624
- Gonzalez, C. D., Lee, M.-S., Marchetti, P., Pietropaolo, M., Towns, R., Vaccaro, M. I.,... Wiley, J. W. (2011). The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Autophagy*, 7(1), 2–11. doi: 10.4161/auto.7.1.13044
- Juhász G., Hill J.H., Yan Y., Sass M., Baehrecke E.H., Backer J.M., & Neufeld T.P. (2008). The class III PI(3)K Vps34 promotes autophagy and endocytosis but not TOR signaling in *Drosophila*. *J. Cell Biol.*, 181(4), 655–666. doi: 10.1083/jcb.200712051
- Karadağ, A. (2016). Otofajı : Programlı Hücre Ölümü. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15, 19–26.
- Kim, S. H., Kim, K. Y., Park, S. G., Yu, S. N., Kim, Y. W., Nam, H. W.,... Ahn, S. C. (2017). Mitochondrial ROS activates ERK/autophagy pathway as a protected mechanism against deoxypodophyllotoxin-induced apoptosis. *Oncotarget*, 8(67), 111581–111596. doi: 10.18632/oncotarget.22875
- Klionsky, D. J., Petroni, G., Amaravadi, R. K., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., ... Pietrocola, F. (2021). Autophagy in major human diseases. *The EMBO Journal*, 40(19), 1–64. doi: 10.15252/embj.2021108863
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. (Ed.).(2020). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (10th Ed.). Canada: Elsevier.
- Latorre, A., Latorre, A., Castellanos, M., Lafuente-Gómez, N., Diaz, C. R., Crespo-Barreda, A., ...Somoza, Á. (2021). Albumin-based nanostructures for uveal melanoma treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 35. doi: 10.1016/j.nano.2021.102391

- Li, H., Peng, X., Wang, Y., Cao, S., Xiong, L., Fan, J.,...Mao, H. (2016). Atg5-mediated autophagy deficiency in proximal tubules promotes cell cycle G2/M arrest and renal fibrosis. *Autophagy*, *12*(9), 1472–1486. doi: 10.1080/15548627.2016.1190071
- Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., ... Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death and Disease*, *11*(2). doi: 10.1038/s41419-020-2298-2
- Lim, J., Park, H., Heisler, J., Maculins, T., Roose-Girma, M., Xu, M., McKenzie, B.,...Murthy, A. (2019). Autophagy regulates inflammatory programmed cell death via turnover of RHIM-domain proteins. *ELife*, *8*, 1–23. doi: 10.7554/eLife.44452
- Liu, L., Li, L., Li, M., & Luo, Z. (2021). Autophagy-Dependent Ferroptosis as a Therapeutic Target in Cancer. *ChemMedChem*, *16*(19), 2942–2950. doi: 10.1002/cmdc.202100334
- Liu, S. Z., Yao, S. J., Yang, H., Liu, S. J., & Wang, Y. J. (2023). Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death and Disease*, *14*(10). doi: 10.1038/s41419-023-06154-8
- Lodish H., Berk A., Kaiser, Krieger M., Bretscher A., Ploegh H., Amon A., & Martin K.C. (2016) *Molecular Cell Biology* (8 th ed.). USA, W. H. Freeman and Company.
- López-Méndez, T. B., Sánchez-Álvarez, M., Trionfetti, F., Pedraz, J. L., Tripodi, M., Cordani, M., ...González-Valdivieso, J. (2023). Nanomedicine for autophagy modulation in cancer therapy: a clinical perspective. *Cell and Bioscience*, *13*(1), 1–17. doi: 10.1186/s13578-023-00986-9
- Mehrpour, M., Esclatine, A., Beau, I., & Codogno, P. (2010). Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells. *Cell Research*, *20*(7), 748–762. doi: 10.1038/cr.2010.82
- Naro, C., Cunliffe, H. E., & Sette, C. (2022). Editorial: Insight in cancer genetics: 2022. *Frontiers in Oncology*, *12*, 10–12. doi: 10.3389/fonc.2022.988310
- Öz Arslan, D., Korkmaz, G., & Gözüaçık, D. (2011). Otofaji : Bir Hücresel Stres Yanıtı ve Ölüm Mekanizması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *2*(4), 184–194.
- Papinski, D., Schuschnig, M., Reiter, W., Wilhelm, L., Barnes, C. A., Maiolica, A.,...Kraft, C. (2014). Erratum Early Steps in Autophagy Depend on Direct Phosphorylation of Atg9 by the Atg1 Kinase. *Molecular Cell*, *53*(3), 471–483. doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.024
- Poole, L. P., & Macleod, K. F. (2021). Mitophagy in tumorigenesis and metastasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *78*(8), 3817–3851. doi: 10.1007/s00018-021-03774-1

- Rangel, M., Kong, J., Bhatt, V., Khayati, K., & Guo, J. Y. (2022). Autophagy and tumorigenesis. *FEBS Journal*, 289(22), 7177–7198. doi: 10.1111/febs.16125
- Shibata, Y., Yasui, H., Higashikawa, K., Miyamoto, N., & Kuge, Y. (2019). Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo. *PLoS ONE*, 14(12), 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0225931
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
- Tang, X., Ding, H., Liang, M., Chen, X., Yan, Y., Wan, N., ... Cao, J. (2021). Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy. *Thoracic Cancer*, 12(8), 1219–1230. doi: 10.1111/1759-7714.13904
- Vargas, J. N. S., Hamasaki, M., Kawabata, T., Youle, R. J., & Yoshimori, T. (2023). The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(3), 167–185. doi: 10.1038/s41580-022-00542-2
- Vural Ö. (2020) *Otofaji ve Kanser*: Kanserin Moleküler Biyolojisi ve İmmünolojisi (87-94). Ankara: Akademisyen Kitabevi
- Xiao, G. (2007). Autophagy and NF- κ B fight for fate. *Cytokine Growth Factor Rev*, 18, 233–243. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.04.006. Autophagy
- Yamamoto, H., & Matsui T. (2023). Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy. *J Nippon Med Sch*., 1302, 91–102.
- Yamamoto, H., Zhang, S., & Mizushima, N. (2023). Autophagy genes in biology and disease. *Nature Reviews Genetics*, 24(6), 382–400. doi: 10.1038/s41576-022-00562-w
- Yang, Y., Karsli-Uzunbas, G., Poillet-Perez, L., Sawant, A., Hu, Z. S., Zhao, Y., ... White, E. (2020). Autophagy promotes mammalian survival by suppressing oxidative stress and p53. *Genes and Development*, 34(9–10), 688–700. doi: 10.1101/gad.335570.119
- Zhang, J., Xiang, Q., Wu, M., Lao, Y. Z., Xian, Y. F., Xu, H. X., & Lin, Z. X. (2023). Autophagy Regulators in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 1–19. doi: 10.3390/ijms241310944
- Zhao, W., Shi, F., Guo, Z., Zhao, J., Song, X., & Yang, H. (2018). Metabolite of ellagitannins, urolithin A induces autophagy and inhibits metastasis in human sw620 colorectal cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*, 57(2), 193–200. doi: 10.1002/mc.22746

BÖLÜM 3

EFFECTS OF EXERCISE ON NEUROPLASTICITY AND HIPPOCAMPUS FUNCTIONS

Halit KOL¹

Cemile AVCI AKAN²

Nilüfer AKGÜN ÜNAL³

1 Ondokuz Mayıs University, Yasar Dogu Faculty of Sports Sciences, Coaching Education Department, Samsun, Türkiye, halitkoll@hotmail.com

2 Öğr.Gör. Cemile AVCI AKAN, ORCID: 0000-0002-8436-438X

Ondokuz Mayıs University, Alacam Vocational School, Office Services and Secretarial Department, Samsun, Türkiye, cemile.akan@omu.edu.tr

3 Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer AKGÜN ÜNAL, ORCID: 0000-0001-7750-482X

Ondokuz Mayıs University, Medicine Faculty, Department of Biophysics A.D., Samsun, Turkey, nilufer.akgununal@omu.edu.tr

1. INTRODUCTION

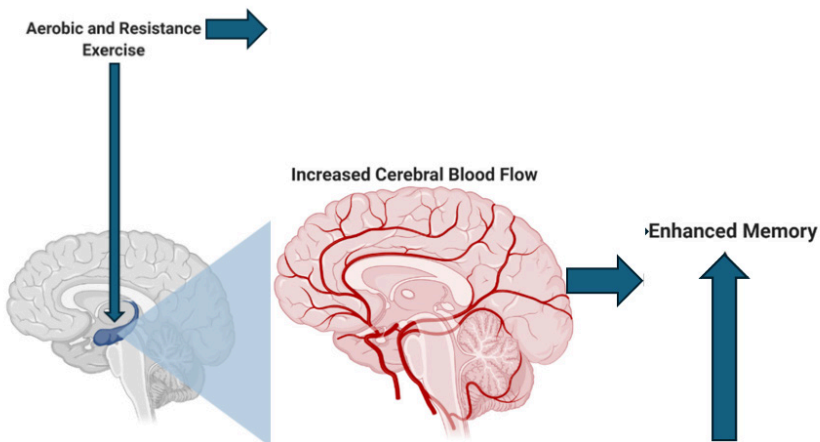
Neuroplasticity refers to the ability of the brain to undergo functional and structural changes in response to external or internal stimuli (Voss et al., 2017). The change and rearrangement abilities of neural pathways in the brain tissue, a part of the nervous system, and the power required for the organism to adapt to the environment are called “neurplasticity”. (Apak, 2001). Neuroplasticity ensures the formation and survival of new neurons and their increased resistance to deterioration under stress through processes such as the proliferation of branching of dendrites, their increase in length, the formation of new synapses and the change in the effectiveness of existing ones (Uzbay, 2004). The flexibility of connections between neurons and cells in the nervous system has important functions in the life of the individual. These connections in the brain are not fixed; therefore, it can change and shape according to new situations and requirements. This flexibility allows changes to occur in the activation of existing intercellular connections (Turhan & Özbay, 2016).

The brain is constantly restructuring itself with changing connections at the synaptic level. The increase in synaptic areas occurs with the increase in environmental stimuli. These changes are not limited to a single neuron; We can also call the adaptive response that occurs at the synapse level as “synaptic plasticity”. It is important that synaptic efficiency can change in the adaptation of the nervous system. Adapting to environmental changes is only possible through learning. Learning also occurs through synaptic plasticity (Nelson, 2000). Neuroplasticity affects the brain’s abilities such as learning and remembering. Accordingly, intense neuroplasticity; It is seen in brain regions such as hippocampus, amygdala, and frontal cortex. The subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus of the hippocampus and the subventricular zone (SVZ), which is the border of the lateral ventricles of the brain, are the most active areas where new neurons are formed. In addition, it is known that the plasticity capacities where new neurons are actively formed in the amygdala, frontal cortex and olfactory bulb, especially in relation to experiences, are higher than other areas (Ma, 2009).

Exercise is a set of planned and repetitive movements that are performed consciously and regularly to exercise the muscles, joints and other tissues in the body, and continue for a certain period of time in order to improve health and stay vigorous (Akyol et al., 2008). Exercise is divided into two: aerobic exercise and anaerobic. Aerobic exercises are long-term, moderate and low-intensity exercise movements. Aerobic exercises consist of activities that provide oxygen to the body and increase the amount of oxygen used. Foods containing carbohydrates, fats and proteins are burned with oxygen to provide energy. The easiest and most common type of exercise in daily life is walking. In addition, climbing stairs, jumping rope,

dancing, cycling and swimming are among the aerobic exercises performed. Anaerobic exercises are very challenging exercise movements, such as strength training, consisting of sudden movements. The concept of anaerobic means that oxygen is limited or absent in providing energy. Passive and sedentary life brings many health problems to our body. With chronic passive and sedentary living, there is a risk of developing many diseases such as neurodegenerative diseases, cardiovascular problems, bone diseases such as osteoporosis, musculoskeletal diseases, metabolic disorders such as obesity and diabetes, respiratory problems, aging, neuropsychiatric diseases such as Alzheimer's, depression, and schizophrenia. is increasing significantly. Studies have shown that exercise prevents the development of many diseases, greatly reduces risk factors and increases cognitive abilities compared to a passive lifestyle. Information has been provided regarding the release of neurotrophins, angiogenesis, neurogenesis, synaptogenesis, and neuroendocrinological changes with the increase in physical exercise. All this evidence, considering developing technology and modern diagnostic and treatment methods, suggests that exercise may have effects on neuroplasticity and the hippocampus.

Figure 1. Aerobic and resistance exercise (Loprinzi, Moore , & Loenneke, 2020).



2. EXERCISE AND NEUROPLASTICITY

Exercise is a widely practiced behavior that activates molecular and cellular mechanisms that support and maintain brain plasticity (Cotman & Berchtold, 2002). Additionally, exercise causes changes such as increased

oxygen levels and angiogenesis in areas of the brain that play a role in thought processes and social interaction. These effects contribute to the development of individuals. Exercise also leads to a decrease in stress hormones and an increase in the release of neurotransmitters such as serotonin and norepinephrine, which increase the speed of information processing. The release of neurotrophins (BDNF, IBD and basic fibroblast growth factor) is also regulated by exercise. Released neurotrophins support the survival, differentiation, dendritic branching of neurons in the brain and promote the formation of synaptic networks in the adult brain (Ersöz, 2021). Neuroplasticity is the ability of the brain to undergo functional and structural changes in response to external or internal stimuli from the environment and organs in the body (Voss et al., 2017). In studies conducted on experimental animals, it has been claimed that physical exercise activates a number of functional and structural changes in the nervous system. These changes include increased neovascularization (Black et al., 1990; Rhyu et al., 2010), a tight increase in post-synaptic portions (Stranahan et al., 2007), and long-term potentiation (van Praag et al., 1999a). Additionally, brain-derived nerve cell growth factors (BDNF) and stimulating growth in specific cells; It has been suggested that the formation of growth-affecting factors such as insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is increased (Lafenetre et al., 2010; Vaynman et al., 2004 ; Trejo et al., 2001). Physical exercise has been shown to positively alter neuroplasticity by increasing levels of neurotransmitters such as serotonin, noradrenaline and acetylcholine, or by acting on neurotransmitter systems by increasing brain cortical choline uptake and dopamine receptor density (Lista & Sorrentino, 2010; Fordyce & Farrar, 1991). All of these factors play an important role in neuroplasticity. Findings from research on human and animal organisms show that increased physical exercise promotes new neuron formation, activates brain growth factors, increases hippocampal neuroplasticity, and strengthens connections between nerve cells. This reveals that it supports cognitive functions (Yau et al., 2016), emotional (Kolb et al., 2003) and behavioral responses (Budde et al., 2016).

Studies conducted with magnetic resonance imaging (MRI) show structural changes in humans after physical exercise. These studies reported increases in gray matter (Pajonk et al., 2010) in frontal brain regions (Colcombe et al., 2006) and the hippocampus (Erickson et al., 2011). Results of functional MRI (fMRI) studies show increased functional activity and energy efficiency of neurons during executive (Colcombe et al., 2004; Voelcker & Rehage et al., 2011) and memory functions (Holzschneider et al., 2012). Following six months of aerobic exercise and stretching control group training, a difference in task-related activity in the prefrontal and parietal regions was observed in older adults between the aerobic group

and the control group (Colcombe et al., 2004). Colmenares et al. (2021) focused on white matter degradation, aging, and cognitive impairment associated with Alzheimer's disease. In the study, they investigated the effects of aerobic walking and dance exercise on white matter integrity over a 6-month period using the diffusion Magnetic Resonance Imaging technique. The findings suggest that areas containing white matter, which are vulnerable with aging, may maintain a certain plasticity with aerobic exercise training. They also provided evidence that it may be a useful and widely accessible measurement tool for examining short-term intrapersonal plasticity and degradation in adult white matter. Erickson et al. (2012) tested the levels of the molecule N-acetylaspartate (NAA) in the frontal cortex of healthy and older adults using magnetic resonance spectroscopy (MRS). They reported a positive correlation between levels of the NAA molecule and cardiovascular fitness and working memory. They have suggested that aerobic conditioning in humans may slow age-related decline in neuronal tissue that goes beyond vascular effects. Fernandes et al. in their study, they showed that aerobic and resistance training physical exercise methods, such as high release of neurotrophic factors (BDNF), cell communication, growth and development, can strengthen neuroplasticity in animals and humans, resulting in improvement, and physical exercise improves functional abilities such as anxiety and depression in animals. They have detected. In the study of Gergin and his team (2023), it was stated that a combination of melatonin and swimming exercise improved at least some of the motor deficits. "Furthermore, this combination appeared to ameliorate changes in the morphological properties of the dendrites and spines of medium spiny neurons, which are the main target of midbrain dopamine neurons in the striatum". Serra et al. (2022) reveals that all types of activity such as walking, running and swimming have a positive effect regarding cognitive and behavioral functions. Specifically, the main effects observed involved memory and executive functions. These effects, along with structural and functional changes, are specifically linked to the anterior part of the hippocampus.

3. EXERCISE AND HIPOCAMUS

Exercise helps to slow down the shrinkage of the hippocampus and other basic cognitive brain regions, which are important for learning, planning, spatial memory, reasoning and processing speed, or to make this region more active (Hotting & Roder, 2013; Kelly, 2016). The most intensively researched area related to exercise is at the cognitive level, where improvements have been observed in spatial and relational learning, for which the hippocampus is responsible (Barak et al., 2015, Herting & Nagel, 2013). Memory encoding (Roig et al., 2013); Functions such as selective attention, planning and timing, inhibition of dominant responses, retrieval, and

information storage capacity depend on higher-level cognitive processes (Chan, Shum, Touloupoulou, & Chen, 2008). These functions are crucial for a human's survival and a better life and are largely dependent on the frontal lobes, with contribution from the temporal lobe and prefrontal cortex (Miyake et al., 2000). Aerobic exercise increases gray and white matter volume and the functions of important points in the prefrontal cortex of older adults (Colcombe et al., 2006; Colcombe et al., 2004; Rosano et al., 2010). Physical exercise performed for a long time, for example for 9 years, is associated with the protection of prefrontal and temporal brain regions, and this connection reduces the risk of cognitive impairment (Erickson et al., 2010). In addition to this information, medial temporal lobe volumes, such as the hippocampus, are larger in healthy adults (Erickson et al., 2009; Honea et al., 2009) and larger hippocampal volumes contribute to improvements in spatial memory (Erickson et al., 2009). Exercise increases cerebral blood volume (Pereira et al., 2007) and perfusion of the hippocampus (Burdette et al., 2010).

The hippocampus, which plays an important role in learning and memory during adulthood, is the main region in the brain with the highest neuroplasticity potential. Therefore, the hippocampus constitutes the main center of neurogenesis in adulthood. (Fuchs & Gould, 2000; Lie et al., 2004). The hippocampus is located in the medial temporal lobe of the central nervous system, which has a very plastic structure in adults (Leuner & Gould, 2010). The hippocampus is among the most researched neurological structures on spatial memory. Additionally, this region plays a central role in improving declarative memory (Leahey & Harris, 2001). The hippocampus consists of two main structures. The first is the cornus ammonis (CA1, CA2, CA3) regions, and the second is the dentate gyrus (DG) region (Lent, 2004). Neuroplasticity occurs in each region, and each region contains specific cell types that can respond differently to physical exercise and contribute separately to spatial memory skills and memory processes in the hippocampus (Voss et al., 2013). The DG is the only region of the hippocampus that can generate new neurons; In rodents, the size of the DG can double or triple after physical exercise (van Praag et al., 1999; van Praag, 2008).

In their study on rats, Kim and other researchers (2017) examined the effects of regular exercise five times a week for four weeks on memory, which is related to hippocampal demyelination and neuroplasticity. Research results show that exercise in patients with Multiple Sclerosis (MS) leads to an increase in hippocampus volume, increased BDNF expression in the hippocampus (neurotrophic factors produced in the brain) and an improvement in memory functions. Additionally, swimming was also found to improve memory function by preventing cell death in an ethi-

dium bromide-induced MS animal model (Jin et al., 2014). Erickson et al. (2011), 120 older adults without dementia participated in an aerobic exercise program for a 6-month period, and magnetic resonance images were taken at the end of this period. Aerobic exercise was found to be effective in increasing the volume of the hippocampus; In other words, the aerobic exercise group showed an increase of 212% and 1.97% in left and right hippocampus volume, respectively, in the 1-year period. Cotman et al. (2002) examined the effects of exercise on BDNF, one of the neurotrophic factors produced in the brain. This study demonstrates that exercise-induced increases in hippocampal BDNF levels are controlled by interactions with neuronal activity, neurotransmitters, and peripheral factors such as estrogen, corticosterone, and possibly IGF-1. It also provides clues as to how exercise may relate overall body condition to brain function. Gorantla et al. (2016) found that aerobic (swimming) exercise caused an increase in neurogenesis in the brain after chemically initiated seizures for focal-onset temporal lobe epilepsy. This exercise-induced neurogenesis occurred regardless of whether exercise therapy was initiated in the 1-day or 60-day postictal state. This finding is supported by control studies in which the same swimming exercise resulted in increased neurogenesis in normal control animals and in sham-operated control animals subjected to the same swimming exercise. It is stated that this is the first study to determine the effects of swimming exercise on neurogenesis in the CA1, CA3 and dentate gyrus regions of the hippocampus, amygdala and motor cortex areas in the same animals. The researchers stated that neurogenesis can be defined as an improvement in the morphometric numbers of surviving neurons, dendritic branch points and intersection points evaluated in three regions of the hippocampus, amygdala and motor cortex.

4. CONCLUSION

Studies focusing on the effects of exercise on neuroplasticity and the hippocampus suggest that there may be links between exercise and neuroplasticity and the hippocampus. Research from different disciplines such as neuroradiology as well as brain science and exercise science has summarized the neurobiological mechanisms. It is clear that physical exercise leads to behavioral outcomes. These findings suggest that exercise may trigger neuroplasticity, thereby increasing the ability of individuals to respond to new demands through behavioral changes. However, future studies are needed to elucidate the effects of exercise on neuroplasticity and its effects on the hippocampus.

REFERENCES

- Akira, M., Naomi, P. F., Michael J.E., Alexander, H.W., Amy, H., & Tor, D.W. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks. *A Latent Variable Analysis*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734.
- Akyol, A., Bilgiç, P., & Ersoy, G., (2008). “Fiziksel Aktivite, Beslenme Ve Sağlıklı Alexis, M. S., David, H., & Gould, E. (2007) Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, 17(11), 1017-1022. doi: 10.1002/hipo.20348
- Andrea, M.C., Michelle W, Voss, J. F., Elizabeth, A.S., Neha, P. G., Michael, L. T., Edward, M., Arthur, F. K., & Agnieszka, Z. B., (2021). White matter plasticity in healthy older adults. The effects of aerobic exercise, 239. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118305
- Apak, S. Gelişim Nörolojisi. 2. Baskı. İstanbul Üniversitesi Yayınları. 2001
- Barak, B., Feldman, N., & Okun, E., (2015). Cardiovascular fitness and cognitive spatial learning in rodents and in humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 70 (9), 1059-1066. doi: 10.1093/gerona/glu162
- Bölümü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729, Birinci Basım, Şubat, Ankara
- Budde, H., Wegner, M., Soya, H, Voelcker- Rehage, C., & McMorris. T. (2016). *Neuroscience of Exercise: Neuroplasticity and Its Behavioral Consequences*. *Neural Plast.* doi: 10.1155/2016/3643879
- Burdette, J. H., Laurienti, P. L., Espeland, M. A., Morgan, A., Telesford, Q., Vechlekar, C.D., Hayasaka, S., Jennings, J. M., Katula, J. A., Kraft, R. A., & Rejeski, W. J., (2010). Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2:23. doi:10.3389/fnagi.2010.00023
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology*, 23(2), 201-216. doi: 10.1016/j.acn.2007.08.010
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L., & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*,61(11), 1166-1170. doi: 10.1093/gerona/61.11.1166
- Colcombe, S.J., Kramer, A. F., Erickson, K.I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., Webb, A., Jerome, G. J., Marquez, D. X., & Elavsky, S.(2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101(9),3316-3321. doi: 10.1073/pnas.0400266101

- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: A Behavioral Intervention to Enhance Brain Health and Plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295-301 doi: 10.1016/S0166-2236(02)02143-4
- de Sousa Fernandes, M.S., Ordônio, T.F., Santos, G.C.J., Santos, L.E.R., Calazans, C.T., Gomes, D.A., & Santos, T.M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plast.* 14; 2020:8856621. doi: 10.1155/2020/8856621
- Erickson, K. I., Raji, A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., Gach, H. M., Thompson, P. M., Ho, A. J., & Kuller, L. H., (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 75(16), 1415–1422. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f88359
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., White, S. M., Wójcicki, T. R., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030–1039. doi: 10.1002/hipo.20547
- Erickson, K. I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S .A., Pence, B. D., Woods, J.A., McAuley, E., & Kramer, A.F. (2001). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108(7), 3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Erickson, K. I., Weinstein, A.M., Sutton, B. P., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Szabo, A. N., Mailey, E. L., White, S. M., Wojcicki, T. R., McAuley, E & Kramer, A.F. (2012). Beyond vascularization: aerobic fitness is associated with N-acetylaspartate and working memory. *Brain and Behavior*, 2(1), 32-41. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005
- Ersöz, G., (2021). “Egzersiz Ve Beyin”. His.Gov.Tr
- Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C., Santos, L. E., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function
- Fordyce, D. E., & Farrar, R. P. (1991). Enhancement of spatial learning in F344 rats by physical activity and related learning-associated alterations in hippocampal and cortical cholinergic functioning. *Behavioural Brain Research*, 46(2),123-133. doi: 10.1016/S0166-4328(05)80105-6
- Fuchs, E., & Gould, E. (2000). Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *European Journal of Neuroscience*, 12, 2211-2214. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00130.x
- Gergin, S., Kirazlı, Ö., Boracı, H., Yıldız, S. D., Yananlı, H. R., & Şehirli, Ü. S. (2023), The effects of regular swimming exercise and melatonin on the

- neurons localized in the striatum of hemiparkinsonian rats. *Anatomical Science International*, 98, 204–219. doi: 10.1007/s12565-022-00688-1
- Gorantla, V. R., Sirigiri, A., Volkova, Y. A., Richard M. & Millis, R. M. (2016). Effects of Swimming Exercise on Limbic and Motor Cortex Neurogenesis in the Kainate-Lesion Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. doi: 10.1155/2016/3915767
- Herting, M. M., & Nages, J. B. (2013). Differences in brain activity during a verbal associative memory encoding task in high- and low-fit adolescents. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(4), 595–612. doi: 10.1162/jocn_a_00344
- Holzschneider, K., Wolbers, T., Roder, B., & Hotting, K. (2012). Cardiovascular fitness modulates brain activation associated with spatial learning. *Neuroimage*, 59(3), 3003-3014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.021
- Honea, R., Thomas, G. P., Harsha, A., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Brooks, W. M., & Burns, J. M. (2010). Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer’s disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 23(1), 88–197. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819cb8a2
- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243-2257. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005
- Kelly, M. P. (2016). Train your Brain-Holistic Benefits of Exercise on the Brain. 15th The Society of Chinese Scholars on Exercise Physiology and Fitness (SCSEPF) Annual Conference. *Hong Kong Baptist University*, 22-26.
- Kolb, B., Gibb, R., & Robinson, T.E. (2003). Brain plasticity and Behavior. *American Psychological Society*, 12(1): 1-5. doi: 10.1146/annurev.psych.49.1.43
- Lafenetre, P., Leske, O., Ma-Hogemeie, Z., Haghikia, A., Bichler, Z., Wahle, P., & Heumann R. (2010). Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. *Front. Behav. Neurosci*, 3(34). doi: 10.3389/neuro.08.034.2009
- Leahey, T.H., & Harris, R.J. (2001). Neurophysiology of learning and cognition. In: Leahey TH, Harris RJ (eds) Learning and cognition. *Prentice-Hall, New Jersey*, 353–377. library.wur.nl
- Lent, R. (2004). *Cem Bilhoões de Neuroônios*, 2nd edn. Atheneu, Saõ Paulo. ID: lil-641138
- Leuner B, Gould E (2010). Structural plasticity and hippocampal function. *Annu Rev Psychol*, 61,111–113. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100359
- Lista, I., & Sorrentino, G. (2009). Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline *Cell Mol. Neurobiol*, 30, 493-503.
- Loprinzi, P.D., Moore, D., & Loenneke JP. (2020). Does Aerobic and Resistance Exercise Influence Episodic Memory through Unique Mechanisms? *Brain Sci*, 10(12), 913. doi: 10.3390/brainsci10120913

- Ma, D. K., Bonaguidi, M. A., Ming, G. L., & Song H. (2009). Adult Neural Stem Cells in the Mammalian Central Nervous System. *Cell Research*, 19(6), 672-82. doi: 10.1038/cr.2009.56
- Meisels, S. J. (2000). Handbook of Early Childhood Intervention. Second edition. Cambridge, MA. Cambridge University Press, 204-27
- Nelson, C. A. (2024). The Neurobiological Bases of Early Intervention. In. *Neurobiology of Language*, 5(2).
- Özbay, T. B. (2016). Erken Çocukluk Eğitimi ve Nöroplastisite. *Uluslararası Erken Çocukluk Eğitimi Çalışmaları Dergisi*, 1(2), 58-68
- Pajonk, F.G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Muller, S., Oest, M., Meyer, T., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Thornton, A. E., Honer, W.G., & Falkai, P. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen. Psychiatry*, 67(2), 133-143. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.193
- Pereira, A.C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., & Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(13), 5638–5643. doi:10.1073/pnas.0611721104
- Praag, H. V., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96(23), 13427-13431. doi: 10.1073/pnas.96.23.13427
- Rhyu, I. J., Bytheway, J. A., Kohler, S. J., Lange, H., Lee, K.J., Boklewski, J., McCormick, K. Williams, N. I., Stanton, G.B., Greenough, W.T., & Cameron, J.L. (2010). Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neuroscience*, 267(4), 1239-1248. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.003
- Roig, M., Nordbrandt, S., Geertsen, S. S., & Nielsen, J. B. (2013). The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1645-1666 doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.012
- Rosano, C., Vijay, K. V., Guralnik, J., Newman, A. B., Glynn, N. W., Launer, L., Taylor, C. A., Williamson, J., & Studenski, S. M. (2010). PahrPsychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 65(6), 639–647. doi: 10.1093/gerona/glq038
- Serra, L., Petrosini, L., Mandolesi, L., Bonarota, S., Balsamo, F., Bozzali, M., Caltagirone, C., & Gelfo, F. (2022). Walking, Running, Swimming: An Analysis of the Effects of Land and Water Aerobic Exercises on Cognitive Functions and Neural Substrates. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(23), 16310. doi: 10.3390/ijerph192316310
- Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons

- in the adult hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 21(5), 1628-1634. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-05-01628.2001
- Uzbyay T. (2004). Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(3): 1-11
- Van, P. H. (2008). Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuro-molecular Med*, 10, 128–140. doi: 10.1007/s12017-008-8028-z
- Van, P. H., Kempermann, G., & Gage. F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult Mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2, 266–270. doi: 10.1038/6368
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci*, 2580-2590. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x
- Voelcker-Rehage, C., Godde, B., & Staudinger, U.M., (2011). Cardiovascular and Coordination Training Differentially Improve Cognitive Performance and Neural Processing in Older Adults. *Front Hum Neurosci*, 5(26). doi: 10.3389/fnhum.2011.00026
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer A. F., & Van, P. H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci*, 17(10), 525–544. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.001
- Voss, P., Thomas, M. E., Cisneros-Franco, J. M., & Villers-Sidani, É. D. (2017). Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity. Implications for Learning and Recovery *Front. Psychol*, 8. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01657
- Yaşam”. Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik
- Yau, S.Y, Li, A., Sun, X., Fontaine, C. J., Christie, B. R., & So, K-F. (2016). Potential Biomarkers for Physical Exercise - Induced Brain Health. Role of Biomarkers in Medicine. UK, London: *IntechOpen*, 169-91

BÖLÜM 4

CAVITAS NASI VE SINUS PARANASALES'İN ANATOMİSİ VE VARYASYONLARI

Arş. Gör. Mehtap SEYAZ^{1, 2}
Doç. Dr. Yedigir KASTAMONİ³

1 Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0001-9027-7633

2 Arş. Gör., Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, Kırklareli, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0001-9027-7633

3 Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0002-3504-5853

1. CAVITAS NASI'NİN ANATOMİSİ

Cavitas nasi, sağ ve sol olmak üzere iki kısımdan oluşur. Cavitas nasi'yi bu iki kısma septum nasi ayırır (Arıncı&Elhan, 2016). Septum nasi çoğunlukla orta hatta yer almadığı için cavitas nasi'nin her iki tarafının büyüklüğü farklılık gösterebilir (Snell, 2015).

Cavitas nasi'yi nares denilen burun delikleri dışarıya, choana denilen geçit ise nasopharynx'e bağlar (Drake et al., 2012). Cavitas nasi'nin medial, lateral, superior ve inferior olmak üzere dört duvarı bulunur (Drake et al., 2012; Arıncı&Elhan, 2016).

1.1. Cavitas Nasi'nin Superior Duvarı

Cavitas nasi'nin superior duvarının oluşumuna anterior'dan posterior'a os nasale, os frontale, os ethmoidale'nin lamina cribrosa'sı ve os sphenoidale'nin corpus'u katılır. Bu yapıların da önünde cartilagine nasi bulunur (Drake et al., 2012; Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017).

1.2. Cavitas Nasi'nin Inferior Duvarı

Cavitas nasi'nin inferior duvarının oluşumuna ön tarafta maxilla'nın processus palatinus'u, arka tarafta ise os palatinum'un lamina horizontalis'i katılır. Inferior duvarı oluşturan yapılar aynı zamanda cavitas nasi (burun boşluğu) ile cavitas oris propria (ağız boşluğu)'yu birbirinden ayıran palatum durum'u da oluşturan yapılardır (Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017).

1.3. Cavitas Nasi'nin Medial Duvarı

Cavitas nasi'nin medial duvarının oluşumuna septum nasi katılır (More et al., 2007). Cavitas nasi'nin medial duvarını oluşturan anatomik yapılar; os ethmoidale'nin lamina perpendicularis'i, vomer ve cartilago septi nasi'dir. Ayrıca os nasale'ler, os frontale'nin spina nasalis'i, os sphenoidale'nin rostrum sphenoidale'si, maxilla'nın crista nasalis'i ve os palatinum'un crista nasalis'i az da olsa cavitas nasi'nin medial duvarının oluşumuna katılan anatomik yapılardır (Ozan, 2014).

1.4. Cavitas Nasi'nin Lateral Duvarı

Cavitas nasi'nin lateral duvarı diğer duvarlara göre daha karışık olmaktadır (Arıncı&Elhan, 2016). Cavitas nasi'nin lateral duvarını posterior'dan anterior'a; os sphenoidale'nin processus pterygoideus'unun lamina medialis'i, os palatinum'un lamina perpendicularis'i, concha nasalis inferior, concha nasalis media, concha nasalis superior, os lacrimale ve maxilla'nın processus frontalis'i oluşturur (Sancak et al., 2017). Ayrıca lateral duvarın

anterior'unda cartilago alaris major'un crus laterale'si ve cartilago septi nasi'nin processus lateralis'i yer alır (Arıncı&Elhan, 2016).

Lateral duvarda bulunan concha nasalis inferior en büyük olan concha'dır. Cavitas nasi'nin lateral duvarı ile arasında bir geçit bulunur. Bu geçit meatus nasi inferior olarak adlandırılır. Meatus nasi inferior'a ductus nasolacrimalis açılır (Moore et al., 2007).

Concha nasalis media orta büyüklükteki concha'dır. Anterior ucunun yukarısında bulunan kabartıya agger nasi denir. Concha nasalis media ile cavitas nasi'nin lateral duvarı arasında kalan geçite ise meatus nasi medius denir. Meatus nasi medius'a açılan anatomik yapılar; cellulae ethmoidales anteriores, cellulae ethmoidales mediae, sinus frontalis ve sinus maxillaris'tir (Arıncı&Elhan, 2016).

Concha nasalis media diseke edildiğinde bulla ethmoidalis denilen küçük bir kabartı ortaya çıkar. Bulla ethmoidalis, cellulae ethmoidales mediae tarafından oluşturulur. Bulla ethmoidalis'in aşağısında processus uncinatus denilen bir çıkıntı bulunur. Bulla ethmoidalis ve processus uncinatus arasında bulunan yarığa ise hiatus semilunaris denir (Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017). Hiatus semilunaris'in anterior ucu infundibulum ethmoidale denilen bir kanal ile sinus frontalis'e uzanır. Sinus maxillaris, hiatus semilunaris boyunca meatus nasi medius'a açılır (Snell, 2015).

Concha nasalis superior en küçük olan concha'dır. Concha nasalis superior'un altındaki geçit meatus nasi superior olarak adlandırılır. Cellulae ethmoidales posteriores bu geçite açılır (Arıncı&Elhan, 2016).

Concha nasalis superior'un üzerinde recessus sphenoethmoidalis isimli küçük bir çıkmaz yer alır. Sinus sphenoidalis, recessus sphenoethmoidalis denilen bu küçük çıkmaza açılan sinus'tur (Snell, 2015; Moore et al., 2007). Concha nasalis superior'un da yukarısında fetus'ta sıklıkla görülen fakat yetişkinde zamanla atrofiye olan bir başka concha daha bulunabilir. Bu concha, concha nasalis suprema olarak isimlendirilmektedir (Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017).

Nares'in hemen iç kısmında bulunan alan vestibulum nasi olarak adlandırılır (Snell, 2015). Limen nasi denilen kenar vestibulum nasi'yi sınırlar. Burada bulunan ve solunum esnasında hava ile gelen partikülleri tutan kıllara ise vibriseae denir (Arıncı&Elhan, 2016).

Cavitas nasi'nin limen nasi'den içerde kalan bölümünü mukoza tabakası örter. Bu mukoza tabakası septum nasi, concha nasalis superior, concha nasalis media ve concha nasalis inferior'da kalınken, cavitas nasi'nin inferior duvarında, meatus nasi superior, meatus nasi medius ve meatus nasi inferior'da incedir (Arıncı&Elhan, 2016).

Cavitas nasi'nin mukoza tabakası ile örtülü olan kısmı regio olfactoria ve regio respiratoria isimli iki bölümde incelenir (Arıncı&Elhan, 2016). Regio respiratoria cavitas nasi'nin en büyük bölümüdür ve zengin bir nörovasküler kaynağa sahiptir. Regio olfactoria daha küçüktür ve cavitas nasi'nin en üst noktasında bulunur (Drake et al., 2012).

1.5. Cavitas Nasi'nin Arterleri

Cavitas nasi'nin medial ve lateral duvarlarını a. ethmoidalis anterior, a. ethmoidalis posterior, a. sphenopalatina, a. palatina major, a. labialis superior ve a. facialis'in r. lateralis nasi ve r. septi nasi dalları besler (Moore et al., 2007).

Arteria sphenopalatina, vestibulum nasi'de a. labialis superior'un r. septalis'i ile anastomoz yapar (Snell, 2015). Sinus maxillaris'in mukoza tabakasını a. facialis'in dalları olan r. septi nasi, a. labialis superior ve a. maxillaris'in dalları olan a. infraorbitalis ile a. alveolaris superior besler. Arteria maxillaris'in dalı olan r. pharyngeus ise sinus sphenoidalis'in mukozasını besler (Arıncı&Elhan, 2016).

Septum nasi'nin anterior'unda burayı besleyen arterlerin anastomoz yaparak oluşturduğu "Kiesselbach alanı" denilen damardan zengin bir alan bulunur. Burası aynı zamanda epistaksis'in yoğunlukla gerçekleştiği alandır (Moore et al., 2007).

1.6. Cavitas Nasi'nin Venleri

Cavitas nasi'nin venleri v. sphenopalatina, v. facialis ve v. ophthalmica'ya açılır. Bu venler vücutta ısı değişimini sağlayarak akciğere giden havanın sıcaklığını artırır (Moore et al., 2007).

1.7. Cavitas Nasi'nin Lenfatik Drenajı

Cavitas nasi'nin anterior'unun lenfatikleri ve nasus externus'un lenfatikleri nodi submandibulares'e, cavitas nasi'nin posterior'unun lenfatikleri ise nodi retropharyngeales'ten geçtikten sonra nodi cervicales profundi'ye açılır (Ozan, 2014).

1.8. Cavitas Nasi'nin Sinirleri

Nervus alveolaris superior anterior'lardan gelen dallar, n. canalis pterygoidei, n. nasopalatinus, n. nasociliaris, n. palatinus anterior ve n. pterygopalatinus'un r. nasalis'leri cavitas nasi mukozasından genel duyuyu alırlar. Cavitas nasi'nin lateral duvarının ve septum nasi'nin anterior'unun genel duyusunu ise n. nasociliaris alır (Arıncı&Elhan, 2016).

Nervus alveolaris superior anterior'dan gelen dallar, concha nasalis inferior ve meatus nasi inferior'dan genel duyuyu alırlar. Septum nasi ve concha nasalis superior'un posterior-superior kısmından genel duyuyu n. canalis pterygoidei ve n. nasopalatinus'tan gelen dallar alır. Ayrıca n. nasopalatinus, septum nasi'nin orta bölümünün, n. palatinus major ise concha nasalis media ve concha nasalis inferior'un genel duyusunu alır (Arıncı&Elhan, 2016). Nervus palatinus major'un dalları cavitas nasi'nin lateral duvarında dağılır (Moore et al., 2007)

Nervus olfactorius ise regio olfactoria'da dağılır ve koku duyusunu alır (Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017). Nervus olfactorius olfaktor epitelden köken alır ve bu siniri oluşturan uzantılar foramina cribrosa'dan geçerek bulbus olfactorius'ta sonlanır (Moore et al., 2007).

2. SINUS PARANASALES'İN ANATOMİSİ

Sinus paranasales, cavitas nasi çevresinde bulunan cranium kemiklerinin içindeki hava dolu boşluklardır. Sinus paranasales'in gelişimi ve gelişim süreci sonrasında aldığı şekil çok sayıda varyasyon göstermektedir (Kalabalık&Tarım Ertaş, 2019).

Sinus paranasales, sinus sphenoidalis, sinus maxillaris, sinus frontalis ve cellulae ethmoidales olmak üzere dört çifttir. Sinus paranasales, yer aldığı kemiğe göre isimlendirilir ve cilia'lı mukoza tabakası ile kaplıdır (Drake et al., 2012).

2.1. Sinus Sphenoidalis

Sinus sphenoidalis, os sphenoidale'nin corpus'unun içinde bulunan, septum intersinuale sphenoidale denilen bölme ile birbirinden ayrılan iki adet boşluktur (Moore et al., 2007). Sinus sphenoidalis'ler recessus sphenothmoidalis'e açılır (Ozan, 2014).

Sinus sphenoidalis gl. hypophysialis, chiasma opticum, sinus cavernosus ve cavitas cranii ile yakından ilişkilidir (Drake et al., 2012). Sinus sphenoidalis'in duvarları ince olduğu için enfeksiyonu halinde komşuluğunda bulunan anatomik yapılar etkilenebilir, hatta enfeksiyon orbita'ya ulaşabilir (Arıncı&Elhan, 2016).

2.1.1. Sinus Sphenoidalis'in Arterleri, Venleri ve Sinirleri

Sinus sphenoidalis, a. ethmoidalis posterior tarafından beslenir. Venleri aynı isimli venlere açılır. Lenfatikleri ise nodi retropharyngeales'e drene olur. Nervus ethmoidalis posterior ise sinus sphenoidalis'in innervasyonunu sağlar (Ozan, 2014).

2.2. Sinus Frontalis

Sinus frontalis'ler os frontale'nin içinde ve dışarda bulunan laminaları arasında yer alır. Her iki sinus frontalis'i ayıran bölme septum intersinu-ale frontale adı verilir. Sinus frontalis yenidoğanda bulunmaz ve özellikle puberteden sonra gelişir (Arıncı&Elhan, 2016). Sinus frontalis'ler meatus nasi medius'a ductus nasofrontalis'ler vasıtası ile açılır (Arıncı&Elhan, 2016; Drake et al., 2012).

2.2.1. Sinus Frontalis'in Arterleri, Venleri ve Sinirleri

Sinus frontalis'i a. ethmoidalis anterior ve a. supraorbitalis besler. Venleri v. ophthalmica superior ve v. supraorbitalis'e dökülür. Lenfatikleri ise nodi submandibulares'e drene olur. Sinus frontalis'in siniri n. supraorbitalis'tir (Ozan, 2014; Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017).

2.3. Sinus maxillaris

Sinus maxillaris, sinus paranasales'in en büyük olanıdır. Corpus maxilla'da bulunur ve piramit şeklindedir (Arıncı&Elhan, 2016; Drake et al., 2012; Snell, 2015). Bu piramitin tabanı cavitas nasi'nin lateral duvarına, tepesi ise processus zygomaticus'a bakar. Orbita'nın tabanı sinus maxillaris'in tavanını oluşturur. (Ozan, 2014).

Sinus maxillaris'in üst duvarında canalis infraorbitalis yer alır. Sinus maxillaris, ostium sinus maxillaris aracılığıyla cavitas nasi'ye bağlanır (Arıncı&Elhan, 2016).

2.3.1. Sinus Maxillaris'in Arterleri, Venleri ve Sinirleri

Sinus maxillaris'i besleyen arterler; a. facialis, a. infraorbitalis ve a. palatina major'dur. Venleri aynı isimli venlere, lenfatikleri ise nodi submandibulares'e drene olur (Ozan, 2014; Arıncı&Elhan, 2016). Sinus maxillaris, n. infraorbitalis, n. alveolaris superior anterior, n. alveolaris superior medius ve n. alveolaris superior posterior tarafından innerve edilir (Arıncı&Elhan, 2016).

2.4. Cellulae ethmoidales

Cellulae ethmoidales yenidoğanda pek gelişmemiş olmakla birlikte puberteden sonra hızla gelişmektedir. Birden fazla küçük boyuttaki boşluktan oluşan cellulae ethmoidales'teki boşlukların bir bölümünün yapısına os sphenoidale, os frontale, maxilla, os lacrimale ve os palatinum katılır (Arıncı&Elhan, 2016).

Cellulae ethmoidales, cavitas nasi'nin lateral duvarındaki konumuna bağlı olarak cellulae ethmoidales anteriores, cellulae ethmoidales mediae ve cellulae ethmoidales posteriores olarak isimlendirilir (Drake et al., 2012).

Cellulae ethmoidales anteriores ve cellulae ethmoidales mediae meatus nasi medius'a açılırken, cellulae ethmoidales posteriores meatus nasi superior'a açılmaktadır (Arıncı&Elhan, 2016). Cellulae ethmoidales'in her biri birbirinden ince bir kemik yapı ile ayrıldığı için enfeksiyon olması halinde orbita'ya enfeksiyon yayılımı olabilir (Snell, 2015).

2.4.1. Cellulae Ethmoidales'in Arterleri, Venleri ve Sinirleri

Cellulae ethmoidales'i besleyen arterler; a. ethmoidalis anterior, a. ethmoidalis posterior ve a. sphenopalatina'dır. Venleri ise v. ethmoidalis anterior ve v. ethmoidalis posterior ve v. sphenopalatina'dır (Ozan, 2014; Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017).

Cellulae ethmoidales anteriores ve cellulae ethmoidales mediae'nin lenfatikleri nodi submandibulares'e, cellulae ethmoidales posteriores'in lenfatikleri ise nodi retropharyngeales'e drene olur. Nervus ethmoidalis anterior, n. ethmoidalis posterior ve ggl. pterygopalatinum'un rr. orbitales'i tarafından innerve edilirler (Arıncı&Elhan, 2016; Sancak et al., 2017).

3. CAVITAS NASI VE SINUS PARANASALES'TE GÖRÜLEN ANATOMİK VARYASYONLAR

Sinus paranasales'te anatomik varyasyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Bu anatomik varyasyonlar çoğunlukla sinus'ların drenaj yollarında daralmaya sebep olarak sinus paranasales'in pnömatizasyonunda azalmaya neden olurlar. Pnömatizasyonun azalması ise enfeksiyon riskini artırmaktadır (Lloyd et al., 1991; Yılmazsoy&Arslan, 2018).

Cavitas nasi ve sinus paranasales'te görülen anatomik varyasyonların bilinmesi özellikle postoperatif komplikasyonları önlemek için oldukça önemlidir (Kaplanoğlu et al., 2013). Cavitas nasi ve sinus paranasales'te sık görülen anatomik varyasyonlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1) (Şahin et al., 2007; Vaid et al., 2011; Akbulut&Demirel, 2019; Erdoğan et al., 2015; Kızıloğlu et al., 2021).

Anatomik yapı	Varyasyon
Septum nasi	Nasal septum deviasyonu
Cellulae ethmoidales	Agger nasi hücresi
Sinus maxillaris	Haller hücresi
Concha nasalis media	Bulböz tip
	Lamellar tip
	Extensive tip
	Paradoksal orta konka
Sinus sphenoidalis	Sellar tip
	Presellar tip
	Konkal tip
Fossa cranii anterior	Tip I
	Tip II
	Tip III

Tablo 1. *Cavitas nasi ve sinus paranasales'te sık görülen anatomik varyasyonlar*

Bu bölgede en sık görülen varyasyonlardan biri nasal septum deviasyonudur. Nasal septum deviasyonu, konjenital veya sonradan ortaya çıkabilen, septum nasi'nin sağa veya sola deviyeye olması ile karakterize bir durumdur. Nasal septum deviasyonu doğum travması, trafik kazaları gibi nedenlerden meydana gelebilir fakat gerçek nedeni tam olarak belirlenememiştir (Koo et al., 2017; Akbulut&Demirel, 2019). Pek çok hastada nasal septum deviasyonu meatus nasi medius'a erişimi engellediği için cerrahi müdahale gerektirebilir (Vaid et al., 2011).

Concha nasalis media'nın anatomik varyasyonları kronik sinüzit gelişimine neden olan önemli faktörlerden biridir. Concha bullosa, concha nasalis media'nın sık görülen anatomik varyasyonlarından biridir ve tanımı pnömatize olmuş concha nasalis media'dır. Literatürde sıklığı pnömatizasyon kriterlerindeki değişkenlik nedeniyle %5-55 arasında değişmektedir. Concha bullosa varlığı, tekrarlayan sinüzit, burunda tıkanıklık ve baş ağrısı

gibi çeşitli semptomlara sebep olabilir (Bolger et al., 1991; Şahin et al., 2007).

Concha nasalis media'nın meatus nasi medius'a doğru kıvrık olması klinikte sıklıkla kullanılan ifade ile "paradoksal orta konka" olarak ifade edilmektedir. Paradoksal orta konka'nın sıklığı ise literatürde %3-32 arasında değişmektedir (Şahin et al., 2007).

Concha bullosa ve septum deviasyonu agger nasi hücrelerinden sonra en sık görülen anatomik varyasyonlardır. Concha bullosa, lamellar, bulböz ve extensive olmak üzere üç tipte sınıflandırılmıştır (Bolger et al., 1991; Akbulut&Demirel, 2019; Wadhwa et al., 2017).

Concha bullosa'nın sıklığı literatürde %14-53,6 arasında değişmektedir ve en sık concha nasalis media'da görülür (Braun&Stammberger, 2003; El-Taher et al., 2019). Concha bullosa'nın oluşum nedenleri arasında konjenital anomaliler, septum deviasyonu sonucu meydana gelen ağız solunumu ve yüzdeki yapıların gelişim anomalileri düşünülmektedir (El-Taher et al., 2019).

Keros, fossa olfactoria derinliğini cerrahi açıdan önemli olan üç tipe ayırmıştır. Bu tiplendirmede fossa olfactoria'nın derinliği 1-3 mm arasında ise Tip I, 4-7 mm arasında ise Tip II, 8-16 mm arasında ise Tip III olarak adlandırılır (Keros, 1962; Kara et al., 2018; Kızıloğlu et al., 2021).

Lamina cribrosa'nın derinliği arttıkça, cerrahi esnasında yaralanma riski de o oranda artar. Lamina cribrosa'daki hasarlar sinus paranasales ile cranium arasında beyin omurilik sızıntısına da neden olabilmektedir. Bu durum da cranium ile sinus paranasales arasında enfeksiyon geçişine neden olabilir (O'Brien et al., 2016).

Sinus sphenoidalis, pnömatizasyon tipine göre sellar tip, presellar tip ve konkal tip olmak üzere üç çeşittir (Erdoğan et al., 2015). Sellar tip sinus sphenoidalis'te pnömatizasyon, yetişkinliğe kadar tuberculum sella'nın posterior'una ulaşır fakat konkal tip sinus sphenoidalis'te pnömatizasyon rudimenter olarak gözlenir. Literatürde, sellar tip sinus sphenoidalis'in konkal tip sinus sphenoidalis'e göre daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar çoğunluktadır (Lu et al., 2011; Tomovic et al., 2013; Erdoğan et al., 2015).

Sık gözlemlenen anatomik varyasyonlardan biri de Onodi hücresi'dir. Onodi hücresi, cellulae ethmoidales posteriores'in sinus sphenoidalis'in üzerinde lateral ve posterior pnömatizasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Onodi hücresi sıklığı literatürde %3,4-14 arasında değişmektedir (Weinberger et al., 1996; Vaid et al., 2011). Onodi hücresi aynı zamanda "sphenoid hücresi" olarak da adlandırılmaktadır. Nervus opticus'un sıklıkla bu hücre boyunca ilerlemesi sebebiyle önemli bir anatomik varyasyondur.

Bu durum cerrahi operasyonlar esnasında n. opticus'un yaralanmasına neden olabilmektedir (O'Brien et al., 2016).

Görülen anatomik varyasyonlardan bir başkası olan haller hücresi "infraorbital ethmoid hava hücresi" olarak tanımlanmaktadır (Vaid et al., 2011). Görülme sıklığı ise literatürde %4-45 olarak bildirilmiştir. Haller hücresi varlığının, hem tekrarlayan maksiller sinüzite hem de cerrahi esnasında orbita'nın yaralanmasına neden olabileceği bildirilmiştir (Şahin et al., 2007).

Agger nasi hücresi, sinus frontalis drenaj paterninde yer alan en öndeki ethmoidal hücredir ve popülasyonun %93'ünde görülür (Vaid et al., 2011). Agger nasi hücresi'nin konumu nedeniyle sinus frontalis ile yakın ilişki içinde bulunması kronik ve tekrarlayan sinüzit gibi klinik durumlarda tanının koyulması açısından önem arz etmektedir (Şahin et al., 2007).

4. SONUÇ

Sinus paranasales'te anatomik varyasyonlara sıkça rastlanmaktadır. Sinus paranasales'in radyolojik görüntülemesi sonucu gözlemlenen anatomik varyasyonlar, preoperatif dönemde meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesi için çok önemlidir (Orhan et al., 2014).

Ayrıca bu bölgedeki anatomik varyasyonların sinüzit gibi hastalıkların oluşmasında rol oynaması da bu anatomik varyasyonların bilinmesini önemli hale getirmektedir (Sümbüllü et al., 2013). Bu nedenle cavitas nasi ve sinus paranasales'in anatomisinin ve sık karşılaşılan anatomik varyasyonların detaylı olarak bilinmesinin klinisyenlere katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

5. KAYNAKÇA

- Arıncı, K., & Elhan, A. (2016). ANATOMİ 1. Cilt, (6. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 285-290.
- Akbulut, A., & Demirel, O. (2019). Nazal septum deviasyonu ve konka bulloza ilişkisinin konik ışınli bilgisayarli tomografi ile değerlendirilmesi. *Selcuk Dent J, ODMFR 2019 Kongre Kitapçığı Özel Sayısı*, 31-36.
- Bolger, W. E., Butzin, C. A., Parson, D. S. (1991). Paranasal Sinus Bony Anatomic Variations and Mucosal Abnormalities: CT Analysis for Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope*, 101, 56-64. <https://doi.org/10.1288/00005537-199101000-00010>
- Braun, H., & Stammberger, H. (2003). Pneumatization of Turbinates. *The Laryngoscope*, 113, 668-672. <https://doi.org/10.1097/00005537-200304000-00016>
- Drake, R. L., Vogl, W.A., Mitchell, A. W. M. (2012). *Gray's Basic Anatomy, (International Edition)*, 559-565.
- El- Taher, M., AbdelHameed, W. A., Alam-Eldeen, M. H., Haridy, A. (2019). Coincidence of Concha Bullosa with Nasal Septal Deviation; Radiological Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 71(3), 1918–S1922. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1311-x>
- Erdoğan, S., Keskin, G., Topdağ, M., Sarı, F., Öztürk, M., İşeri, M. Bilgisayarlı tomografide sfenoid sinüs anatomik varyasyonları. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(2), 55-58.
- Kalabalık, F., & Tarım Ertaş, E. (2019). Investigation of maxillary sinus volume relationships with nasal septal deviation, concha bullosa, and impacted or missing teeth using conebeam computed tomography. *Oral Radiology*, 35, 287–295. <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0360-x>
- Kaplanoğlu, H., Kaplanoğlu, V., Dilli, A., Toprak, U., Hekimođlu, B. (2013). An Analysis of the Anatomic Variations of the Paranasal Sinuses and Ethmoid Roof Using Computed Tomography. *Eurasian J Med* 2013; 45: 115-25. doi: 10.5152/eajm.2013.23
- Kara, A., Elden, H., Güven, M., Yılmaz, M. S., Demir, D. (2018). Paranasal Sinüs Bilgisayarlı Tomografi İncelemeleri ile Keros Sınıflaması ve Kribriform Plate Derinliği Asimetrisinin Değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 8(2), 352-358. <https://doi.org/10.31832/smj.378631>
- Keros, P. (1962). On the practical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the ethmoid. *Zeitschrift Fur Laryngologie, Rhinologie, Otologie Und Ihre Grenzgebiete*, 41, 809–813.
- Kızıloğlu, H. A., Ayyıldız, V. A., Okur, N. (2021). GÖLLER YÖRESİNDEKİ POPÜLASYONUN KRİBRİFORM PLATE DERİNLİĞİ VE ASİMETRİSİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE KEROS SINIFLAMASI İLE

BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ. SDÜ Tıp Fak Derg, 28(4), 641-647.
doi: 10.17343/sdutfd.980181

- Koo, S. K., Kim, J. D., Moon, J. S., Jung, S. H., Lee, S. H. (2017). The incidence of concha bullosa, unusual anatomic variation and its relationship to nasal septal deviation: A retrospective radiologic study. *Auris Nasus Larynx*, 44, 561-570. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2017.01.003>
- Lloyd, G. A. S., Lund, V. J., Scadding, G. K. (1991). CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *The Journal of Laryngology and Otology*, 105, 181-185. doi:10.1017/S0022215100115300
- Lu, Y., Pan, J., Qi, S., Shi, J., Zhang, X., Wu, K. (2011). Pneumatization of the sphenoid sinus in Chinese: the differences from Caucasian and its application in the extended transsphenoidal approach. *Journal of Anatomy*, 219, 132-142. doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01380.x
- Moore, K. L., & Dalley, A. F. (2007). *Kliniğe Yönelik Anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 954-959.
- O'Brien, W.T., Hamelin, S., Weitzel, E. K. (2016). The Preoperative Sinus CT: Avoiding a "CLOSE" Call with Surgical Complications. *Radiology*, 281(1), 10-21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152230>
- Orhan, İ., Soylu, E., Altın, G., Yılmaz, F., Çalın, Ö. F., Örmeci, T. (2014). Paranasal Sinüs Anatomik Varyasyonlarının Bilgisayarlı Tomografi ile Analizi. *Abant Medical Journal*, 3(2), 145-149. doi: 10.5505/abantmedj.2014.84803
- Ozan, H. (2014). *Ozan Anatomi*, (3. Baskı). Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 68, 227-229.
- Sancak, B., & Cumhuri, M. (2017). *Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar*, (11. Baskı). Ankara: Odtü Yayıncılık, 99-104.
- Snell, R.S. (2015). *Topografik Klinik Anatomi*, (9. İngilizce Baskıdan Çeviri). Ankara: Palme Yayıncılık, 639-644.
- Sümbüllü, M. A., Altun, O., Durna, D., Çakur, B. (2013). Nazal kavite ve osteomeatal kompleks anatomik varyasyonları. *Cumhuriyet Dent J*, 1-7. doi:10.7126/cdj.2013.2062
- Şahin, C., Yılmaz, Y. F., Titiz, A., Özcan, M., Özlügedik, S., Ünal, A. (2007). Paranasal Sinüslerin Anatomik Varyasyonları: Bilgisayarlı Tomografi Çalışması. *KBB ve BBC Dergisi*, 15 (2), 71-73.
- Tomovic, S., Esmaceli, A., Chan, N. J., Shukla, P. A., Choudhry, O. J., Liu, J. K., Eloy, J. A. (2013). High-Resolution Computed Tomography Analysis of Variations of the Sphenoid Sinus. *J Neurol Surg B*, 74, 82-90. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1333619>.
- Vaid, S., Vaid, N., Rawat, S., Ahuja, A. T. (2011). An imaging checklist for pre-FESS CT: framing a surgically relevant report. *Clinical Radiology*, 66, 459-470. doi:10.1016/j.crad.2010.11.010

- Wadhwa, S., Sharma, N., Garg, U., Dutta, P. (2017). Concha bullosa: types and relationship with chronic sinusitis. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, 3(3):482-485. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20172651>
- Weinberger, D.G, Anand, V.K., Al-Rawi, M., Cheng, H. J., Messina, A. V. (1996). Surgical Anatomy and Variations of the Onodi Cell. *American Journal of Rhinology*, 10(6), 365-370. <https://doi.org/10.2500/105065896781794851>
- Yılmazsoy, Y., & Arslan, S. (2018). Haller hücresi varyasyon sıklığı ve maksiller sinüzit ile ilişkisinin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 1(3), 54-58. <https://doi.org/10.32322/jhsm.442889>

BÖLÜM 5

POTENTIAL OF APIGENIN IN PHYSIOLOGICAL AND PHYSIOPATHOLOGICAL PROCESSES

Hamit USLU¹

Gözde ATİLA USLU²

1 Assoc. Prof. Department of Physiology, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan – Türkiye. hamit_uslu@hotmail.com Orcid Id: 0000-0002-3974-5814

2 Assoc. Prof. Department of Physiology, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan – Türkiye. gzd.gozde@hotmail.com Orcid Id: 0000-0002-2328-9164

Introduction

All foods originating from plants contain flavanoids, which are classified into several subclasses: flavones, flavanones, flavanols, isoflavones, and anthocyanidins. Flavanoids are members of the polyphenolic compound group. Flavanoids have been found to have a wide range of bioactivities from antioxidant activity to anticancer activity. With the identification of the beneficial effects of these natural products on health, the trend towards the isolation of these compounds has increased (1,2). One of the flavones showing these promising bioactivities is apigenin (4', 5, 7, trihydroxyflavone, C₁₅H₁₀O₅). This flavone has been reported to be found in high levels in thyme, cherries, tea, olives, broccoli, oranges, garlic, propolis, chamomile, parsley and celery (3-6). In another study, flavonoids were extracted from the leaves of *Adinandra nitida*, which is widely used in Chinese traditional medicine, and then Apigenin was obtained from the extract by acid hydrolysis and recrystallization. Apigenin was examined thermographically, and it was found that at about 355°C, it had an endothermal peak and began to melt (7). It has been stated that apigenin can be found in some plants in the form of aglycone or as apigenin glycoside (such as apigenin-7-O-glucoside, apigenin-7-O-neohesperidoside apigenin-6-C-glucoside, apigenin-8-C-glucoside) (8). Among flavonoids, flavanones are the starting compounds for the synthesis of other flavonoid groups. Naringenin can be synthesized from tyrosine by the action of various enzymes, while Apigenin has been reported to be synthesized from naringenin via flavone synthase I (9,10). After the frequent use of *E. coli* to synthesize naringenin from glucose (11), Lee et al. (12) synthesized apigenin from p-coumaric acid using four genes (4CL, CHS, CHI and FNS) in *Escherichia coli* to synthesize genkwanin (O-methyl derivative of apigenin) from tyrosine. Apigenin has various biological activities such as anti-oxidant (13), anti-atherogenic (16), anti-inflammatory (14), neuroprotective (17), anti-cancer (15), and due to the increasing interest, it is among the favorite compounds discussed that new effects can be revealed day by day and there are still many activities to be discovered.

Anti-oxidant Properties of Apigenin

Oxidative stress is a condition that can lead to cell damage, cell dysfunction and even cell death as a result of disruption of the oxi-

dant and antioxidant balance in favor of oxidants. Increased oxidative stress triggers a variety of pathological conditions, including aging, cancer, neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, metabolic diseases, inflammatory diseases and intoxications, and is therefore one of the most emphasized pathways in research (18). The free radicals involved in these pathological processes are actually unpaired electrons in some atoms and molecules. Because unpaired electrons tend to form pairs with other electrons, they are generally unstable and highly reactive. When an oxygen molecule is metabolized, it can undergo four-electron reduction, and with the addition of energy or interaction with transition elements, reactive oxygen metabolites are produced ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot OH$, and 1O_2 ... etc) (19). The interest in investigating natural antioxidant compounds to eliminate and/or reduce the effects of oxidative stress, which has been investigated for many years to be effective in the pathogenesis of many diseases, has increased day by day.

Singh et al. (20) found that apigenin decreased increased MDA levels, prevented lipid peroxidation by increasing decreased SOD, CAT, GPx, GSH, vitamin C and E levels and showed highly effective anti-oxidant effects in hepatocellular carcinogenesis supported by N-nitrosodiethylamine effect and phenobarbital. Darabi et al. (21) also found that apigenin administration significantly decreased total oxidant level and increased total antioxidant level and SOD activity in rats with polycystic ovary syndrome. In another study, apigenin application in rats with polymicrobial sepsis decreased lipid peroxidase, one of the oxidative stress markers, while increasing SOD, CAT activities and GSH levels, and as a result of these results, it was claimed to improve lung damage that may develop due to oxidative stress (22). Rašković et al. (23) determined that the increased malondialdehyde level in hepatotoxicity caused by high doses of paracetamol decreased with apigenin administration, moreover apigenin increased the activities of CAT and GR enzymes. In ethylene glycol-induced kidney damage, apigenin-treated urolytic animal groups have showed lower MDA levels and higher CAT, GPX, and SOD activity than the urolytic control group (24). They determined that apigenin administered at high doses decreased MDA and catalase activity in brain tissue and increased reduced glutathione levels in mice with chronic mild stress model (25). It has been reported that apigenin pretreatment against liver and kidney damage induced

by edifenphos, an organophosphate pesticide used as fungicide in agriculture, increased SOD, CAT, GSH and GST levels and decreased lipid peroxidation and protein carbonylation (26). In rats with doxorubicin-induced cardiotoxicity, one of the anthracycline group cancer medicines, apigenin administration drastically reduced MDA levels while significantly increasing SOD and GSH levels (27). Applying apigenin to counteract H_2O_2 -induced oxidative stress has been shown to significantly reduce MDA levels and increase CAT and cholinesterase activities in brain tissue (28). An additional study found that the application of apigenin magnesium complex against H_2O_2 -induced oxidative stress in hepatic stellate cells enhanced the survival rate of H_2O_2 -treated cells while having no detrimental effects on the cells. Additionally, the complex suppressed MDA and NO levels and increased SOD activity and GSH levels (29).

Apigenin's Role in Diabetes

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease that develops as a result of insulin hormone being produced insufficiently and/or not at all, or insulin hormone being produced but not used effectively. Diabetes is commonly categorized as type 1 and type 2. In type 1 DM, insulin replacement therapy is used to control blood glucose levels; in type 2 DM, diet, weight loss, exercise and oral hypoglycemic agents are used to control blood glucose levels. However, in cases where blood glucose levels cannot be controlled in Type 2 DM, additional insulin applications are also performed (30). Hyperglycemia, a hallmark of DM, can result in the development of major health issues like retinopathy, nephropathy, neuropathy, and an elevated risk of cardiovascular disease. According to estimates from the World Health Organization, there were 108 million more cases of diabetes in 1980 than there were in 2014 (422 million), and by 2040, there will be 200 million more cases. Diabetes, which has become a global public health problem, is becoming a serious burden on national economies (31,32). Ren et al. (33) reported that apigenin can significantly improve impaired glucose, lipid metabolism and decreased insulin sensitivity, reduce diabetic vasculopathy and endothelial dysfunction, and is highly effective in inhibiting NF- κ B-mediated inflammatory response in endothelial cells. In another study, it was reported that apigenin administration decreased oxidative stress, apoptosis, inflammation and fibrosis with its inhibitory effect on various pathways in STZ-induced renal injury and thus showed nephroprotective effect (34). Apigenin injection was founded by Khaled et al. (35) to lower blood glucose and alleviate diabetes-induced genitourinary dysfunction in rats with type 1 diabetes. In the study investigating the

neuroprotective potential of apigenin in rats with streptozotocin-induced diabetes, it was reported that apigenin decreased blood glucose levels, attenuated diabetes-related cognitive decline and improved cognitive function, decreased MDA levels in cerebral cortex and hippocampus samples, increased SOD activity and GSH levels, and suppressed apoptosis pathways (36). Apigenin administration was very successful in bringing blood glucose levels, drug-metabolizing hepatic enzymes, oxidative stress-reducing enzyme activities and lipid peroxidation levels closer to normal values in another STZ-induced diabetes study. Furthermore, they discovered that it boosted GLUT4 translocation while decreasing CD38 expression (37). Desoky et al. (38) investigated the effects of apigenin on diabetes-induced impaired vascular reactivity and found that an increase in responses to phenylephrine, potassium chloride and a decrease in responses to acetylcholine occurred in the thoracic aorta due to insulin deficiency and insulin resistance. However, it was stated that apigenin administration normalized these diabetes-induced altered vascular responses and that this effect was mediated by a mechanism involving PKC inhibition. It has been reported that apigenin-6-C- β -l-fucopyranosidine isolated from *Averrhoa carambola* L. decreased blood glucose and stimulated insulin secretion in diabetic rats and had a stimulatory effect on glycogen synthesis in muscle via MAPK-PP1 and PI3K-GSK3 pathways. Therefore, apigenin-6-C- β -l-fucopyranosidine have been founded both antihyperglycemic and insulinomimetic effects (39).

Apigenin and Cancer

Under normal conditions, the cell cycles and proliferation of all cells are strictly controlled under certain control mechanisms. But sometimes a cell breaks free from this control and begins to grow, multiply and spread uncontrollably. This uncontrolled cell behavior is the main distinguishing feature of cancer (40). Over the last century, many researchers have proposed many different theories about the occurrence of cancer. Viruses, chromosomal abnormalities, somatic mutations, accumulated multiple mutations, immunological surveillance, non-healing wounds, non-mutagenic mechanisms, and tissue organization field theories are a few of these, listed chronologically (41-49). According to the widely accepted theory, random mutations in genes that regulate cell development and change gradually accumulate, leading to uncontrolled cell proliferation (50).

Today, anti-cancer drugs aim to kill cancer cells by inducing apoptosis with minimal side effects on normal cells (51). Considering that cancer cases are increasing day by day, that traditional chemotherapy treatments are inadequate in the fight against cancer, and that chemotherapy treatments damage healthy cells as well as target cells, it is clear that the search for

new strategies for cancer treatments should continue. Of course, the use of herbal sources with far fewer side effects and active ingredients derived from them is the first way that comes to mind in this search (52).

Apigenin, a potent flavonoid, has become an important source of anti-cancer research in addition to its anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, antiviral and antihypertensive activities (53,54). Epidemiologic studies have suggested that eating a diet high in flavonoids may be effective in reducing the risk of developing different malignancies (55). Indeed, apigenin has been demonstrated to reduce several human cancers both in-vivo and in-vitro by encouraging cellular autophagy and apoptosis, cell cycle arrest, and preventing cell migration and invasion (53). Among them, it is reported to be able to stop cell growth and induce programmed cell death by modulating various pathways, including in breast, lung, pancreatic, cervical tumors. (56).

Apigenin administered concurrently with chemotherapy treatment has been reported to significantly reduce AKT phosphorylation, overexpressed genes, NF κ B, inhibition of Nrf2, overexpression of caspases, upregulation of MAPK and p53 compared to chemotherapy treatment alone (57). By modifying a number of cellular signaling pathways, such as those involved in inflammation, angiogenesis, tumor suppressor genes, MAPK/ERK, NF- κ B, PI3K/AKT, and STAT3, apigenin has also been demonstrated to have anti-cancer effects (58).

According to a recent research report, giving triple-negative breast carcinoma mice intraperitoneal 25 mg/kg apigenin for 28 days inhibited the development and multiplication of tumor cells by increasing apoptosis (59). Another in vitro study showed that in triple negative breast cancer, iron-apigenin nanocomplex can cause cell death by promoting apoptosis and ferroptosis by increasing intracellular oxidative stress and inhibiting the antioxidant system. In addition, in mice bearing 4T1 tumor, a breast cancer cell line derived from the mammary gland tissue of BALB/c mice, iron-apigenin nanocomplex could accumulate at the tumor site and improve the suppressed immune microenvironment and control tumor growth by enhancing the response of T cells (60). A study conducted on a triple negative breast cancer cell line revealed that apigenin increases ROS formation, inhibits cell migration, arrests the cell cycle at various phases, and stimulates apoptosis (61).

In experiments on human lung carcinoma (A549) and non-small cell lung cancer cells (H1975), treatment with Apigenin-7-glucoside stimulated cell proliferation and cell apoptosis in these cells. Furthermore, Apigenin-7-glucoside treatment induced ROS accumulation in lung cancer cells by suppressing the PI3K/Akt/mTOR pathway and attenuated the migration

and invasion of A549 and H1975 cells (62). Studies on A549 and Cellosaurus cell line NCI-H1975 have shown that apigenin can inhibit the viability of these cells and that apigenin can significantly suppress the colony forming ability of NCI-H1975 cells and emphasized that apigenin has high anti-cancer activity (63).

Apigenin has been shown to inhibit AP-1, MAPK, and NF- κ B pathways in the keratinocyte layer, which reduces the expression of inflammatory cytokines. Additionally, it has been shown to increase autophagy by inhibiting Akt and PKC activities and reducing mTOR activity (64).

Apigenin suppresses MED28-mediated cell growth in human liver cancer cells (65), suppresses colon cancer cell proliferation via blockade of Pyruvate Kinase M2-dependent glycolysis (66), as well as inducing apoptosis in tumorous cells in U937 human leukemia cells, suppressed tumor growth and proliferation (67,68), inhibited pancreatic cancer proliferation by arresting the G2/M cell cycle (69), and reduced prostate cancer CD44+ stem cell survival and migration via PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway (70), demonstrated anticancer effects on cervical cancer by down-regulating FAK signaling and PI3K/AKT signaling, which inactivate or activate various signaling targets (71). It is also known to inhibit the growth and proliferation of cancer cells by activating mitochondrial programmed cell death via the Akt/Bad/Bcl2/Bax axis (72) and to show anticancer properties by causing cell cycle arrest in various phases in oral squamous cell carcinoma cell line (73).

Apigenin is reported to have several properties like anti-inflammatory and antitumor that may help prevent and treat skin cancer, but its bio-efficacy is limited due to poor bioavailability. It seems clear that research is also needed to increase the absorption of apigenin from the gastrointestinal tract to increase its efficacy (74).

Apigenin and Neurodegenerative Problems

Apigenin is an essential option for therapy of neurological disorders since it is well-known for its antioxidative, anti-inflammatory, neurogenic, and neuroprotective properties and because it passes the blood-brain barrier very easily. Although apigenin is not harmful to healthy neurons, it causes cytotoxicity in cancer cells by stopping the cell cycle, triggering apoptosis, and preventing the migration, invasion, and angiogenesis of cancer cells. These effects of apigenin on cancer cells spread throughout the nervous system by activating various molecules and signaling pathways (75). It is known that apigenin has a protective effect on the blood brain barrier, but studies on how it accomplishes this are still ongoing. To the best of our knowledge, apelin is believed to provide this defense by preventing matrix

metalloproteinases from acting by reducing inflammation and oxidative stress. It becomes apparent that it may have an impact via the JAK/STAT, toll-like receptor, and nitrogen metabolism signaling pathways (76).

In a mouse model of focal ischemia, apigenin demonstrated neuroprotective effects by suppressing the production of PGE2 and NO in microglia, which in turn prevented neuronal cell death (77). Additionally, apigenin was found to significantly reduce disease severity and recurring by decreasing immune infiltration in the CNS in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (78); it has also been reported to decrease cell adhesion molecules such as E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1, which in turn inhibited the activity of the enzyme COX-2 and monocyte adhesion to the human umbilical vein endothelium (79).

Some researchers have reported that apigenin is effective in preventing depression by showing antidepressant-like effects (80,81). Indeed, Nakazawa et al. found that whereas apigenin raised the turnover of dopamine in the hypothalamus, it lowered the turnover of dopamine generated by the amygdala in mice that were given the forced swim test (80). Additionally, it has been noted that apigenin therapy effectively inhibits monoamine oxidase, which is useful in removing neurotransmitters like dopamine, serotonin, and norepinephrine (81). MAO-A and MAO-B are the two classes of monoamine oxidase. By raising serotonin and noradrenaline levels, selective inhibition of MAO-A is used to treat depression (82).

Yarim et al. (83) emphasized that apigenin administration alleviated the histopathological changes in the parkinsonian model induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice and was effective in normalizing the concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 and TGF- β . Anusha et al. (84) expressed that apigenin administration significantly prevented rotenone-induced motor impairments and striatal dopaminergic neuron loss, and also prevented neuroinflammation in the substantia nigra pars compacta by inhibiting α -synuclein accumulation in the substantia nigra and reducing NF- κ B gene expression, and showed anti-inflammatory effects by reducing TNF- α and IL-6 levels.

Currently, the main treatment strategy for Alzheimer's disease is to try to prevent the accumulation of misfolded A β -42 proteins inside or outside the cell and the production of tau filaments. Existing drugs improve the symptoms of the disease but are not very effective on the effects of the disease. In their study on *Drosophila melanogaster* with Alzheimer's disease, Siddique et al. (85) found that apigenin reduced oxidative stress, delayed the loss of climbing ability, inhibited acetylcholinesterase activity, prevented A β -42 accumulation and consequently was effective in reducing the symptoms of Alzheimer's disease.

Other Effects of Apigenin

Sepsis is a clinical syndrome defined as a systemic response to infection and can cause damage in multiple organs, therefore mortality and morbidity are quite high. In lipopolysaccharide-induced sepsis model, it has been reported that apigenin administration suppresses apoptosis and inflammation by inhibiting SphK1/S1P signaling pathway and accordingly shows cardioprotective effect (86). Pretreatment with apigenin inflammation in LPS-induced liver injury by inhibiting NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways. It also enhances antioxidant levels and may prevent acute liver injury (87). Apigenin administration has been shown in another study to stabilize mitochondrial function against LPS-induced mitochondrial dysfunction by preventing inflammation-induced endothelial cell damage. Because of this anti-inflammatory activity, apigenin can be regarded as a good alternative in the prevention and treatment of inflammatory diseases (88). Zhang et al. (89) founded that apigenin treatment reduced IL-1 β production by decreasing caspase-1 activation in macrophages, IL-6 production by inhibiting ERK1/2 activation, and NF- κ B activation in LPS-induced inflammation. As a result of these findings, it has been suggested that apigenin, which has a significant anti-inflammatory potential, is a good alternative that may be effective in the treatment of inflammatory diseases. Apigenin treatment in LPS-administration mice improved cardiac function and mitochondrial Complex I activity, decreased apoptosis, inflammatory cell infiltration, and chemotactic factor accumulation in the lungs, and successfully controlled NF- κ B activity (90).

In another study, apigenin decreased pancreatic TNF- α expression, prevented pancreatic necrosis, slowed the progression of acute pancreatitis and reduced its severity (91). In acrylonitrile-induced reproductive damage, apigenin has been suggested to exhibit protective effects against reproductive damage by affecting NF- κ B signalling, suppressing programmed cell death in reproductive cells and reducing inflammation (92). Irritable bowel syndrome (IBS) has been linked to intestinal microbiota dysbiosis and visceral hypersensitivity. Stress exacerbates IBS, and apigenin application has been shown to inhibit mast cell degranulation via the TLR 4 / MyD88 / NF κ B pathway, potentially alleviating visceral hypersensitivity (93). It has been proposed that by inhibiting oxidative stress, apoptosis, and inflammation, apigenin pretreatment against hepatic I/R injury may be useful in avoiding hepatocellular damage (94). According to a different study, apigenin pretreatment against renal I/R injury may have nephroprotective effects by controlling the mitochondria-dependent apoptosis signaling pathway in renal tubule cells, which is mediated by PI3K/Akt (95).

Zhou et al. (96) also found that apigenin suppressed apoptosis and increased mitochondrial membrane potential by activating PI3K/Akt pathway

in H9C2 cells in which myocardial ischemia-reperfusion was induced. As a result of these results, they suggested that apigenin may be an effective therapeutic candidate in myocardial ischemia-reperfusion. Li et al. (97) found that apigenin reduced NF κ B p65 and oxidized glutathione levels, increased GSH levels, and reduced endotoxin-induced myocardial damage by regulating TNF- α , IL-1 β , MIP-1 α , and MIP-2 levels. In cardiac hypertrophy due to renovascular hypertension has been determined, apigenin treatment lowered blood pressure, heart weight, cardiomyocyte cross-sectional area, serum angiotensin II and serum-myocardial free fatty acids, and decreased the expression of myocardial HIF-1 α protein (98).

Conclusion

Apigenin is now recognized as one of the most important flavonoids with potent bioactivity. As a matter of fact, many studies on apigenin have shown that it has anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-diabetic, cardioprotective, anti-cancer and apoptosis-inducing properties in cancer cells and suppressing properties in other cells. Although some studies have suggested that it may be more effective in the aforementioned diseases as an adjunct to existing treatment protocols rather than alone, some studies have suggested that it is a good alternative for new treatment protocols to be developed.

References

1. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47.
2. Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.
3. Lefort, É. C., & Blay, J. (2013). Apigenin and its impact on gastrointestinal cancers. *Molecular nutrition & food research*, 57(1), 126-144.
4. Tsanova-Savova, S., & Ribarova, F. (2013). Flavonols and flavones in some bulgarian plant foods. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 63(3).
5. Zhang, Q., Zhou, M. M., Chen, P. L., Cao, Y. Y., & Tan, X. L. (2011). Optimization of ultrasonic-assisted enzymatic hydrolysis for the extraction of luteolin and apigenin from celery. *Journal of food science*, 76(5), C680-C685.
6. Miean, K. H., & Mohamed, S. (2001). Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(6), 3106-3112.
7. Brad, K., & Zhang, Y. (2018). Study on extraction and purification of apigenin and the physical and chemical properties of its complex with lecithin. *Pharmacognosy magazine*, 14(54), 203.
8. Thomas, S. D., Jha, N. K., Jha, S. K., Sadek, B., & Ojha, S. (2023). Pharmacological and molecular insight on the cardioprotective role of apigenin. *Nutrients*, 15(2), 385.
9. Lyu, X., Ng, K. R., Lee, J. L., Mark, R., & Chen, W. N. (2017). Enhancement of naringenin biosynthesis from tyrosine by metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(31), 6638-6646.
10. Martens, S., Forkmann, G., Matern, U., & Lukačín, R. (2001). Cloning of parsley flavone synthase I. *Phytochemistry*, 58(1), 43-46.
11. Wu, J., Zhou, T., Du, G., Zhou, J., & Chen, J. (2014). Modular optimization of heterologous pathways for de novo synthesis of (2S)-naringenin in *Escherichia coli*. *PLoS One*, 9(7), e101492.
12. Lee, H., Kim, B. G., Kim, M., & Ahn, J. H. (2015). Biosynthesis of two flavones, apigenin and genkwanin, in *Escherichia coli*. *Journal of microbiology and biotechnology*, 25(9), 1442-1448.
13. Ibrahim, R. T. I., Mahmmud, A. A. M., & Taqa, G. A. R. T. (2020). Synthesis of silver nano particles using catechin and apigenin and study their anti-oxidant effect on the laboratory rats. *College Of Basic Education Research Journal*, 16(3), 919-943.
14. Wang, J., Liu, Y. T., Xiao, L., Zhu, L., Wang, Q., & Yan, T. (2014). Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF-κB pathway. *Inflammation*, 37, 2085-2090.

15. Mak, P., Leung, Y. K., Tang, W. Y., Harwood, C., & Ho, S. M. (2006). Apigenin suppresses cancer cell growth through ER β . *Neoplasia*, 8(11), 896-904.
16. Clayton, Z. S., Hutton, D. A., Brunt, V. E., VanDongen, N. S., Ziemba, B. P., Casso, A. G., ... & Seals, D. R. (2021). Apigenin restores endothelial function by ameliorating oxidative stress, reverses aortic stiffening, and mitigates vascular inflammation with aging. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 321(1), H185-H196.
17. Nabavi, S. F., Khan, H., D'onofrio, G., Šamec, D., Shirooie, S., Dehpour, A. R., ... & Sobarzo-Sanchez, E. (2018). Apigenin as neuroprotective agent: Of mice and men. *Pharmacological research*, 128, 359-365.
18. Preiser, J. C. (2012). Oxidative stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(2), 147-154.
19. Yoshikawa, T., & Naito, Y. (2002). What is oxidative stress?. *Japan medical association journal*, 45(7), 271-276.
20. Singh, J. P. V., Selvendiran, K., Banu, S. M., Padmavathi, R., & Sakthisekaran, D. (2004). Protective role of Apigenin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against hepatocarcinogenesis in Wistar albino rats. *Phytomedicine*, 11(4), 309-314.
21. Darabi, P., Khazali, H., & Mehrabani Natanzi, M. (2020). Therapeutic potentials of the natural plant flavonoid apigenin in polycystic ovary syndrome in rat model: via modulation of pro-inflammatory cytokines and antioxidant activity. *Gynecological Endocrinology*, 36(7), 582-587.
22. Cicek, M., Unsal, V., Doganer, A., & Demir, M. (2021). Investigation of oxidant/antioxidant and anti-inflammatory effects of apigenin on apoptosis in sepsis-induced rat lung. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(5), e22743.
23. Rašković, A., Gigov, S., Čapo, I., Paut Kusturica, M., Milijašević, B., Kojić-Damjanov, S., & Martić, N. (2017). Antioxidative and protective actions of apigenin in a paracetamol-induced hepatotoxicity rat model. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 42, 849-856.
24. Azimi, A., Eidi, A., Mortazavi, P., & Rohani, A. H. (2021). Protective effect of apigenin on ethylene glycol-induced urolithiasis via attenuating oxidative stress and inflammatory parameters in adult male Wistar rats. *Life Sciences*, 279, 119641.
25. Alghamdi, A., Almuqbil, M., Alrofaidi, M. A., Burzangi, A. S., Alshamrani, A. A., Alzahrani, A. R., ... & Asdaq, S. M. B. (2022). Potential antioxidant activity of apigenin in the obviating stress-mediated depressive symptoms of experimental mice. *Molecules*, 27(24), 9055.
26. Ahmad, A., Kumari, P., & Ahmad, M. (2019). Apigenin attenuates edifenphos-induced toxicity by modulating ROS-mediated oxidative stress, mitochondrial dysfunction and caspase signal pathway in rat liver and kidney. *Pesticide biochemistry and physiology*, 159, 163-172.

27. Zare, M. F. R., Rakhshan, K., Aboutaleb, N., Nikbakht, F., Naderi, N., Bakhs-hesh, M., & Azizi, Y. (2019). Apigenin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity via reducing oxidative stress and apoptosis in male rats. *Life sciences*, 232, 116623.
28. Al-Rawi, M. I., Almzaien, A. K., & Almzaien, K. A. (2021). Hypolipidemic and Antioxidant Efficacy of Apigenin in Hydrogen Peroxide induced Oxidative Stress in Adult Male Rats. *Medico-Legal Update*, 21(1).
29. Pan, X., Shao, Y., Wang, F., Cai, Z., Liu, S., Xi, J., ... & Zhuang, R. (2020). Protective effect of apigenin magnesium complex on H₂O₂-induced oxidative stress and inflammatory responses in rat hepatic stellate cells. *Pharmaceutical Biology*, 58(1), 553-560.
30. Bastaki, S. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *International journal of Diabetes and Metabolism*, 13(3), 111-134.
31. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 30020625.
32. Suryasa, I. W., Rodríguez-Gómez, M., & Koldoris, T. (2021). Health and treatment of diabetes mellitus. *International Journal of Health Sciences*, 5(1), 1-5.
33. Ren, B., Qin, W., Wu, F., Wang, S., Pan, C., Wang, L., ... & Liang, J. (2016). Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 773, 13-23.
34. Malik, S., Suchal, K., Khan, S. I., Bhatia, J., Kishore, K., Dinda, A. K., & Arya, D. S. (2017). Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-fibronectin pathways. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 313(2), F414-F422.
35. Khaled, M., Salama, R. A., Aboughalia, A., Tarek, M., & Mohamed Fawzy, N. (2024). Apigenin ameliorates genitourinary dysfunction in a type 1 diabetic rat model via Drp1 modulation. *Scientific Reports*, 14(1), 5754.
36. Mao, X. Y., Yu, J., Liu, Z. Q., & Zhou, H. H. (2015). Apigenin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats via suppressing oxidative stress and nitric oxide synthase pathway. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 15506.
37. Hossain, C. M., Ghosh, M. K., Satapathy, B. S., Dey, N. S., & Mukherjee, B. (2014). Apigenin causes biochemical modulation, GLUT4 and Cd38 alterations to improve diabetes and to protect damages of some vital organs in experimental diabetes. *Am J Pharmacol Toxicol*, 9(1), 39-52.
38. Desoky, N., El-Bassossy, H., Fahmy, A., & Azhar, A. (2014). Apigenin restores normal vascular reactivity in diabetic rats via protein kinase C inhibition. *Zagazig University Medical Journal*, 20(1), 1-5.

39. Cazarolli, L. H., Folador, P., Moresco, H. H., Brighente, I. M. C., Pizzolatti, M. G., & Silva, F. R. M. B. (2009). Stimulatory effect of apigenin-6-C- β -L-fucopyranoside on insulin secretion and glycogen synthesis. *European journal of medicinal chemistry*, 44(11), 4668-4673.
40. Sherr, C. J. (1996). Cancer cell cycles. *Science*, 274(5293), 1672-1677.
41. Becsei-Kilborn, E. (2010). Scientific discovery and scientific reputation: the reception of Peyton Rous' discovery of the chicken sarcoma virus. *Journal of History of Biology*, 43(1), 111-157.
42. Boveri, T. (1929, 1914). Knudson, A. G. (2001). Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 1(2), 157-162.
43. Wunderlich, V. (2007). Early references to the mutational origin of cancer. *International Journal of Epidemiology*, 36(1), 246-247.
44. NORDLING CO. (1953). A new theory on cancer-inducing mechanism. *British Journal of Cancer*, 7(1), 68-72.
45. Burnet, F. M. (1957). Cancer a biological approach. *British Medical Journal*, 1, 841-847.
46. Dvorak, H. F. (1986). Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *The New England Journal of Medicine*, 315, 1650-1659.
47. Tennant, R. W. (1993). A perspective on nonmutagenic mechanisms in carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 101(Suppl 3), 231-236.
48. Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2000). Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced. *Molecular Carcinogenesis*, 29(4), 205-211.
49. Meng, X., Zhong, J., Liu, S., Murray, M., & Gonzalez-Angulo, A. M. (2012). A new hypothesis for the cancer mechanism. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31, 247-268.
50. Vickers, M. A. (2007). JAK2 617V>F positive polycythemia rubra vera maintained by approximately 18 stochastic stem-cell divisions per year, explaining age of onset by a single rate-limiting mutation. *Blood*, 110(5), 1675-1680.
51. Safarzadeh, E., Shotorbani, S. S., & Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(Suppl 1), 421.
52. Kaswan, P. (2023). Natural resources as cancer-treating material. *South African Journal of Botany*, 158, 369-392.
53. Yan, X., Qi, M., Li, P., Zhan, Y., & Shao, H. (2017). Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell & bioscience*, 7, 1-16.

54. Patel, D., Shukla, S., & Gupta, S. (2007). Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise. *International journal of oncology*, 30(1), 233-245.
55. Shukla, S., & Gupta, S. (2010). Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharmaceutical research*, 27, 962-978.
56. Pandey, P., Khan, F., & Upadhyay, T. K. (2023). Deciphering the modulatory role of apigenin targeting oncogenic pathways in human cancers. *Chemical Biology & Drug Design*, 101(6), 1446-1458.
57. Nozhat, Z., Heydarzadeh, S., Memariani, Z., & Ahmadi, A. (2021). Chemoprotective and chemosensitizing effects of apigenin on cancer therapy. *Cancer Cell International*, 21, 1-26.
58. Rahmani, A. H., Alsahli, M. A., Almatroudi, A., Almogbel, M. A., Khan, A. A., Anwar, S., & Almatroodi, S. A. (2022). The potential role of apigenin in cancer prevention and treatment. *Molecules*, 27(18), 6051.
59. Sudhakaran, M., Navarrete, T. G., Mejía-Guerra, K., Mukundi, E., Eubank, T. D., Grotewold, E., ... & Doseff, A. I. (2023). Transcriptome reprogramming through alternative splicing triggered by apigenin drives cell death in triple-negative breast cancer. *Cell Death & Disease*, 14(12), 824.
60. Chen, R., Jiang, Z., Cheng, Y., Ye, J., Li, S., Xu, Y., ... & Kou, L. (2024). Multifunctional iron-apigenin nanocomplex conducting photothermal therapy and triggering augmented immune response for triple negative breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 655, 124016.
61. Nimal, S., Kumbhar, N., Saruchi, Rathore, S., Naik, N., Paymal, S., & Gacche, R. N. (2024). Apigenin and its combination with Vorinostat induces apoptotic-mediated cell death in TNBC by modulating the epigenetic and apoptotic regulators and related miRNAs. *Scientific Reports*, 14(1), 9540.
62. Chen, C., Zhong, S., Wu, H., Ge, J., & Wang, Q. (2023). Apigenin-7-glucoside induces apoptosis and ROS accumulation in lung cancer cells, and inhibits PI3K/Akt/mTOR pathway. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 22(5), 937-943.
63. Ji, R. S., Wang, Z. L., Wu, T., Li, Z. Y., Chen, L., Deng, X. R., ... & Liu, D. H. (2023). Effect of apigenin in combination with oxymatrine on non-small cell lung cancer and mechanism. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhongyao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica*, 48(3), 752-761.
64. Yoon, J. H., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2023). Apigenin: a therapeutic agent for treatment of skin inflammatory diseases and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1498.
65. Chou, J. C., Liu, C. C., & Lee, M. F. (2024). Apigenin Suppresses MED28-Mediated Cell Growth in Human Liver Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.

66. Shan, S., Shi, J., Yang, P., Jia, B., Wu, H., Zhang, X., & Li, Z. (2017). Apigenin restrains colon cancer cell proliferation via targeted blocking of pyruvate kinase M2-dependent glycolysis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(37), 8136-8144.
67. Budhraj, A., Gao, N., Zhang, Z., Son, Y. O., Cheng, S., Wang, X., ... & Shi, X. (2012). Apigenin induces apoptosis in human leukemia cells and exhibits anti-leukemic activity in vivo. *Molecular cancer therapeutics*, 11(1), 132-142.
68. Hashemi, M., NOURI, L. M., Entezari, M., Nafisi, S., & Nowroozii, H. (2010). Anti-mutagenic and pro-apoptotic effects of apigenin on human chronic lymphocytic leukemia cells.
69. Ujiki, M. B., Ding, X. Z., Salabat, M. R., Bentrem, D. J., Golkar, L., Milam, B., ... & Adrian, T. E. (2006). Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest. *Molecular cancer*, 5, 1-8.
70. Erdogan, S., Doganlar, O., Doganlar, Z. B., Serttas, R., Turkecul, K., Dibirdik, I., & Bilir, A. (2016). The flavonoid apigenin reduces prostate cancer CD44+ stem cell survival and migration through PI3K/Akt/NF- κ B signaling. *Life sciences*, 162, 77-86.
71. Chen, Y. H., Wu, J. X., Yang, S. F., Yang, C. K., Chen, T. H., & Hsiao, Y. H. (2022). Anticancer effects and molecular mechanisms of apigenin in cervical cancer cells. *Cancers*, 14(7), 1824.
72. Pratas, A., Malhão, B., Palma, R., Mendonça, P., Cervantes, R., & Marques-Ramos, A. (2024). Effects of apigenin on gastric cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 172, 116251.
73. Maggioni, D., Garavello, W., Rigolio, R., Pignataro, L., Gaini, R., & Nicolini, G. (2013). Apigenin impairs oral squamous cell carcinoma growth in vitro inducing cell cycle arrest and apoptosis. *International Journal of Oncology*, 43(5), 1675-1682.
74. Peterle, L., Sanfilippo, S., Borgia, F., Li Pomi, F., Vadalà, R., Costa, R., ... & Gangemi, S. (2023). The Role of Nutraceuticals and Functional Foods in Skin Cancer: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Foods*, 12(13), 2629.
75. Lotfi, M. S., & Rassouli, F. B. (2024). Natural Flavonoid Apigenin, an Effective Agent Against Nervous System Cancers. *Molecular Neurobiology*, 1-12.
76. Wang, X., Yu, Z., Dong, F., Li, J., Niu, P., Ta, Q., ... & Li, J. (2023). Clarifying the mechanism of apigenin against blood-brain barrier disruption in ischemic stroke using systems pharmacology. *Molecular diversity*, 1-22.
77. Ha, S. K., Lee, P., Park, J. A., Oh, H. R., Lee, S. Y., Park, J. H., ... & Kim, S. Y. (2008). Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model. *Neurochemistry international*, 52(4-5), 878-886.
78. Ginwala, R., McTish, E., Singh, N., Raman, C., Nagarkatti, M., Jain, P., & Khan, Z. K. (2015). Apigenin, a natural flavonoid, attenuates EAE severity

- through modulation of dendritic and other immune cell functions. *J. Neurovirol.*, 21(Supplement 1), S24-SS5.
79. Charrière, K., Schneider, V., Perrignon-Sommet, M., Lizard, G., Benani, A., Jacquin-Piques, A., & Vejux, A. (2024). Exploring the Role of Apigenin in Neuroinflammation: Insights and Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 5041.
 80. T. Nakazawa, T. Yasuda, J. Ueda, K. Ohsawa Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla frutescens* in the forced swimming test *Biol. Pharm. Bull.*, 26 (2003), pp. 474-480.
 81. X.H. Han, S.S. Hong, J.S. Hwang, M.K. Lee, B.Y. Hwang, J.S. Ro Monoamine oxidase inhibitory components from *Cayratia japonica* *Arch. Pharmacol. Res.*, 30 (2007), p. 13.
 82. M.B. Youdim, D. Edmondson, K.F. Tipton The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors *Nat. Rev. Neurosci.*, 7 (2006), p. 295.
 83. Yarim, G. F., Kazak, F., Yarim, M., Sozmen, M., Genc, B., Ertekin, A., & Gokceoglu, A. (2022). Apigenin alleviates neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 1-10.
 84. Anusha, C., Sumathi, T., & Joseph, L. D. (2017). Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. *Chemico-biological interactions*, 269, 67-79.
 85. Siddique, Y. H., Ara, G., Afzal, M., Varshney, H., Gaur, K., Subhan, I., ... & Shahid, M. (2022). Beneficial effects of apigenin on the transgenic *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *Chemico-Biological Interactions*, 366, 110120.
 86. Zhang, T., Yan, T., Du, J., Wang, S., & Yang, H. (2015). Apigenin attenuates heart injury in lipopolysaccharide-induced endotoxemic model by suppressing sphingosine kinase 1/sphingosine 1-phosphate signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 233, 46-55.
 87. Berköz, M., Ünal, S., Karayakar, F., Yunusoğlu, O., Özkan-Yılmaz, F., Özlüer-Hunt, A., & Aslan, A. (2021). Prophylactic effect of myricetin and apigenin against lipopolysaccharide-induced acute liver injury. *Molecular Biology Reports*, 48(9), 6363-6373.
 88. Duarte, S., Arango, D., Parihar, A., Hamel, P., Yasmeen, R., & Doseff, A. I. (2013). Apigenin protects endothelial cells from lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation by decreasing caspase-3 activation and modulating mitochondrial function. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 17664-17679.
 89. Zhang, X., Wang, G., Gurley, E. C., & Zhou, H. (2014). Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages. *PloS one*, 9(9), e107072.

90. Cardenas, H., Arango, D., Nicholas, C., Duarte, S., Nuovo, G. J., He, W., ... & Doseff, A. I. (2016). Dietary apigenin exerts immune-regulatory activity in vivo by reducing NF- κ B activity, halting leukocyte infiltration and restoring normal metabolic function. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 323.
91. Charalabopoulos, A., Davakis, S., Lambropoulou, M., Papalois, A., Simopoulos, C., & Tsaroucha, A. (2019). Apigenin exerts anti-inflammatory effects in an experimental model of acute pancreatitis by down-regulating TNF- α . *in vivo*, 33(4), 1133-1141.
92. Dang, Y., Li, Z., Wei, Q., Zhang, R., Xue, H., & Zhang, Y. (2018). Protective effect of apigenin on acrylonitrile-induced inflammation and apoptosis in testicular cells via the NF- κ B pathway in rats. *Inflammation*, 41, 1448-1459.
93. Xia, Y., Peng, S., Lin, M., Duan, H., Yuan, F., Shao, M., ... & Luo, H. (2023). Apigenin attenuates visceral hypersensitivity in water avoidance stress rats by modulating the microbiota-gut-brain axis and inhibiting mast cell activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 167, 115562.
94. Tsaroucha, A. K., Tsiaousidou, A., Ouzounidis, N., Tsalkidou, E., Lambropoulou, M., Giakoustidis, D., ... & Simopoulos, C. (2016). Intraperitoneal administration of apigenin in liver ischemia/reperfusion injury protective effects. *Saudi journal of gastroenterology*, 22(6), 415-422.
95. Wang, X., Wang, W., Wang, J. Z., Yang, C., & Liang, C. Z. (2018). Effect of apigenin on apoptosis induced by renal ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro. *Renal Failure*, 40(1), 498-505.
96. Zhou, Z., Zhang, Y., Lin, L., & Zhou, J. (2018). Apigenin suppresses the apoptosis of H9C2 rat cardiomyocytes subjected to myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulation of the PI3K/Akt pathway. *Molecular Medicine Reports*, 18(2), 1560-1570.
97. Li, F., Lang, F., Zhang, H., Xu, L., Wang, Y., Zhai, C., & Hao, E. (2017). Apigenin alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity by modulating inflammation, oxidative stress, and autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.
98. Zhu, Z. Y., Gao, T., Huang, Y., Xue, J., & Xie, M. L. (2016). Apigenin ameliorates hypertension-induced cardiac hypertrophy and down-regulates cardiac hypoxia inducible factor-1 α in rats. *Food & function*, 7(4), 1992-1998.

BÖLÜM 6

SAĞLIK KURUMLARINDA BİLGİ GÜVENLİĞİ KÜLTÜRÜ¹

Mehmet DAĞDELEN²

Doç. Dr. Ali YILMAZ³

1 Bu çalışma, Ali YILMAZ danışmanlığında Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı'nda Mehmet Dağdelen tarafından hazırlanan "Sağlık Kurumlarında Bilgi Güvenliği Kültürü" başlıklı Yüksek Lisans Tezinden hazırlanmıştır.

2 Mehmet DAĞDELEN, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

ORCID 0000-0003-1346-5192

3 Ali YILMAZ Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, aliyilmaz69@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7482-1712

1. Giriş

Sağlık sektörü bilgi yoğun bir sektördür ve bilgi akışında kişisel bilgiler de fazla düzeydedir. Teknolojinin gelişmesi, kağıt ortamından siber ortama geçilmesi, yeşil ve dijital hastane anlayışının gelişmesiyle birlikte sağlık sektöründe bilgi ve bilgi güvenliği anlayışında değişimler yaşanmıştır. Bilgi güvenliğindeki ihlaller; hastalar ve sağlık kuruluşları üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuştur. Korunmak istenen bilgilerin zafiyete uğraması ciddi bir risktir ve büyük maliyetlerin ortaya çıkmasına sebebiyet vermiştir. 2018 yılında yayımlanan Thales Veri Tehdit Raporuna göre dünyadaki sağlık kuruluşlarının yüzde 70'i veri ihlali yaşamıştır ayrıca 1200 küresel güvenlik uzmanının katıldığı ankette sağlık şirketlerinin yüzde 55'i siber saldırılara karşı kendilerini “aşırı savunmasız” ya da “çok savunmasız” olarak hissettiğini söylemiştir. (Security Intelligence, <https://securityintelligence.com/news/security-breaches-in-healthcare-70-percent-of-organizations-hit-globally-report-shows/>. Erişim: 08 Ağustos 2023) Kaybedilen veya çalınan sağlık bilgilerinin ABD sağlık sektörüne yılda 7 milyar ABD dolarına kadar mal olabileceği tahmin edilmiştir. (Agaku vd., 2014: 374) Bu bağlamda sağlık kuruluşları bilgi güvenliğine yönelik ulusal ve uluslararası mevzuat dahilinde tedbirler almıştır ve kurumlarda bilgi güvenliği kültürü yerleşmiştir.

2. Temel Kavramlar

Veri

Veri; enformasyon ve bilginin temelini oluşturan, tek başına anlamı olmayan, ham halde olan bir kavram olarak tanımlanmıştır. Kalseth ve Cummings'e göre veriler; olaylar hakkında bir dizi ayrı nesnel gerçektir. Veriler bağlam, sınıflandırma, hesaplamalar, düzeltmeler ve yoğunlaştırma yoluyla değer katarak bilgiye dönüştürülür. Veriler, bağlamı veya yorumu olmayan gerçekler ve rakamlardır. (Kalseth, Cumming, 2001: 166) Sağlık kuruluşları etkili ve uygun bir sağlık bakım hizmetlerini sağlamak amacıyla çok fazla veriyi bünyesinde barındırmaktadır. (Abouelmehdi vd.,2017:75)

Enformasyon

Enformasyon; elde edilen verilerin belirli bir formülde düzenlenmesidir. Bilgi ise enformasyonu belirli bir bağlamda üretken bir amaç için kullanmaktadır. (Jensen, 2005:54) Enformasyon alıcı üzerinde değişim olmasını sağlamaktadır. Bu değişim düşünce, olayları değerlendirme ve davranış boyutlarında olmaktadır. Enformasyon bu özellikleriyle verinin ötesindedir fark yaratan verilerdir. (Gürdal: 2000, 3)

Bilgi

Bilgi; elde etmek için uğraşlar verilen ve elde edildiğinde de oldukça geniş boyutlara evrilebilecek bir kavramdır. Türk Dil Kurumu Güncel Türkçe Sözlüğüne göre bilgi “öğrenme, araştırma veya gözlem yolu ile elde edilen gerçek, malumat, vukuf” anlamına gelmektedir. (<https://sozluk.gov.tr/>) Barutçugil’in tanımına göre bilgi; insanın etrafında olup bitenleri tam ve doğru olarak kavramasını sağlayan kişiselleştirilmiş enformasyondur ve bilgi kendini, düşünceler, öngörüler, sezgiler, fikirler, alınan dersler, uygulamalar ve yaşanan deneyimler şeklinde göstermektedir. (Barutçugil: 2002:10)

Bu tanımlar ışığında veri, enformasyon ve bilgi arasındaki ilişkiyi şu şekilde açıklanabilir:

- Veri, enformasyon ve bilgi birbirinden bağımsız değildir.
- Veriler enformasyonun; enformasyon da bilginin temelini oluşturmaktadır.
- Veriler ham haldedir, enformasyon verileri bir mesaja dönüştürme yapısındadır ve bilgi ise bunların da ötesinde değişime daha açık bir yapıdadır, kümülatif yapısıyla gelişime de müsaittir.
- Zaman zaman aynı anlamlarda kullanılsalar da farklı kavramlardır. (Davenport ve Prusak, 2001: 27).

Sağlık sektöründeki bilgi akışı sağlık kayıtlarının yapılması, teşhis ve tedavi sağlamanın ötesinde çeşitli amaçlara hizmet etmektedir. Bilgi; sağlık sistemi içerisinde verimliliği artırmak, kamu politikası geliştirmek ve idaresini yönlendirmek ve tıbbi araştırmaların yürütülmesinde kullanılabilir. (Hodge,2003:664)

Dijitalleşme

Yaşadığımız çağda gelişen ve sürekli gelişmekte olan teknoloji, artan ihtiyaçlar, erişilebilirliğin kolaylaşması ile birlikte bütün sektörlerde istekler sınırsız boyuta ulaşmıştır. Bu isteklere hızlı sürede cevap verebilmek, hayatı kolaylaştırabilmek adına bütün kuruluşlar işlerini kolaylaştırabilme ve daha iyi hizmet verebilmek için teknolojiyi en üst boyutta kullanmak istegindedirler. Kuruluşlar sağlık sektöründe de ekonomik, organizasyonel ve lojistik sıkıntıları aşabilmek adına teknoloji kullanımını ve dijitalleşme oranını yüksek seviyeye çıkarmıştır. (Timmis ve Timmis, 2017:1084) GBCHealth’in tanımına göre dijital sağlık; sağlık hizmetleri ve bilgilerinin kapsamlı dijitalleştirilmesi için geliştirilmiş bir şemsiye terimdir. Bu şemsiye terim hizmet sunumun verimliliği, kapsamı ve doğruluğu için geleneksel yöntemlerin aksine genellikle yapay zekâ ve otomasyon çözümlerinin kullanılmasını içermektedir. Dijital sağlık uygulamaları hastaların,

yatırımcıların, kuruluş sahiplerinin imkânlarını önemli ölçüde genişleterek büyük bir değişimi sağlamakta, sağlık hizmetlerini topluma sunabilme adına bilgiye erişimi kolaylaştırmaktadır. (Herselman vd., 2016:1-2) Sağlık kuruluşlarındaki elektronik sağlık kayıtları, e-postalar, yazıcılar, sabit ve taşınabilir diskler gibi yazılım uygulamaları hasta bilgilerini içermektedir. (Fernandez vd., 2015:456) Dünyada ve Türkiye’de yaşanan dijital dönüşümle birlikte dijital sağlık uygulamalarında artış görülmüştür. Ülkemizde sağlığın geliştirilmesi adına pek çok politika üretilmiş, çağın ilerisine geçmek için adımlar atılmıştır ve son yıllarda uygulanan politikalara 2003 yılında yayımlanan Sağlıkta Dönüşüm Politikaları esas olmuştur. Bu program ile birlikte kaliteli bir sağlık hizmeti alabilmek için sağlık bilgi sistemlerine de ihtiyaç hâsıl olmuş ve bu yönde adımlar atılmıştır. Ülkemizde kullanılan sağlık bilgi sistemi Türkiye Sağlık Bilgi Sistemi olmuştur ve bu programlar ile elektronik kayıtlar yapılmış, etkin ve verimli sağlık hizmeti verilebilmiş, erişilebilirliği yüksek, gizliliğe sahip ve bütüncül yapıda bir sağlık sistemi elde edilmiştir. (Korkmaz, 2018:252)

Kültür

Kurum kültürünün, örgüt kültürünün temelinde kültür yatmaktadır. Hoftsedde kültürü “Bir grup veya insan kategorisini diğerinden ayıran zihnin kolektif programlaması” olarak tanımlamıştır. Kültür; kurumların, örgütlerin yapısında yer alan çok temel, içselleştirilmiş, sair özelliklerden kolaylıkla ön plana çıkan, kendine münhasır, kurumların devamlılığını da sağlayan çok yönlü bir kavramdır. (Debode ve ark., 2020:69) Kültürün en önemli özellikleri şunlardır:

- Kültür öğrenilir: Kültür doğumdan sonra edinildiği için kurumun kültürü öğrenilebilen bir şeydir.
- Kültür tarihi ve süreklidir: Kültür, önceki kuşaklardan, geçmişten aktarılabildiği için süreklidir ve sürekliliğini de gelenek, görenek, duygu, düşünce, ortak yaşam biçiminden aldığı için de tarihidir.
- Kültür toplumsaldır: Değerler, inançlar, duygu ve düşünceler toplumu oluşturan kişilerce paylaşıldığında kültür olur bu yüzden kültür toplumsaldır.
- Kültür değişir: Zaman içerisinde meydana gelen olaylar, düşünceler ışığında kültürde değişimler yaşanabilir. (Yüksel, 1989:336)

Örgüt Kültürü

Örgüt kültürü bütün organizasyonu bir arada tutan bütüncül değerlerin toplamıdır ve örgüte adeta ayna tutarak oradaki işleyişin nasıl olduğu hakkında fikirler elde edilmesini sağlamaktadır. (Akalin, 2005:144) Ayrıca örgüt kültürü, belirli bir grup, belirli bir topluluk tarafından öğrenilen,

keşfedilen veya geliştirilen, belirli bir süre boyunca yeterince iyi işleyen ve yeni üyelere bunu algılamının uygun yolu olarak aktarılacak temel varsayımların bir modelidir. (Popovici vd. 2021:673) Örgüt kültürü örgütün var olmasıyla kendiliğinden yerleşmez, bu kültürün yerleşebilmesi için istikrara, ortak deneyimlere ve geçmişe sahip olunması gerekmektedir. Zaman içerisinde kuruluş rekabeti sürdürür, personel dış taleplerle nasıl baş edeceğini öğrenir ve iç istikrarı kurumsal hale getirirse kalıcı normlar oluşmakta, değerler geliştirilmekte ve yeni çalışanlara da öğretilmektedir. Kuruluşun başarısı ne kadar büyük olursa normları da o kadar sağlam olmakta ve örgüt kültürü de kalıcı hale gelmektedir. (Boan ve Funderburk, 2003:3)

Sağlık kurumlarında örgüt kültürünün 3 düzeyi vardır:

- **Görünür Tezahürler:** Hizmetleri ve hizmet organizasyonları arasındaki dağılımı (Örneğin; birinci basamak ikinci basamak ayrımı), tesislerin fiziksel düzeni (Bilgi işlem personelinin durduğu yerden doktorun bulunduğu alana kadar her yeri kapsar), kıyafet bütünlüğü (Aynı birimler için aynı renk farklı birimler için farklı renk önlük giyilmesi gibi), ödül sistemleri (Personelin hem çalışırken hem emekliliğinde özlük haklarının korunması), kalite iyileştirme yolları, hasta geri bildirimleri ve şikayetleri bir sağlık kurumunda gözle görülen tezahürlerdir.
- **Paylaşılan Düşünme Biçimleri:** Görünür tezahürleri ve bunlarla ilişkili davranışları haklı çıkarmak ve sürdürmek için kullanılan değerleri, inançları ve ayrıca işleri farklı yapmak için ortaya konan gerekçeleri içermektedir. Bunlar hasta ihtiyaçları, güvenlik, kalite, klinik performansı ve hizmet iyileştirme beklentileri gibi normları içerir.
- **Daha Derin Paylaşılan Varsayımlar:** Günlük uygulamanın (büyük ölçüde bilinçsiz ve incelenmemiş rutin faaliyetler) temelleridir. Bunlar profesyonel roller ve tanımlamalar hakkında fikirleri, hastaların ve bakıcıların bilgi ve eğitime ilişkin beklentileri, sağlık çalışanlarının görece seviyesini içermektedir. (Russell ve Davies, 2018:2)

Güvenlik Kültürü

Güvenlik kültürü kavramıyla kamuoyunun tanışması ilk kez 1986 yılında Çernobil faciasından sonra olmuştur. IAEA (Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu) ilk defa 1986 yılında bu kavramı kullanmış ve 1991 yılında da tanımlamıştır. Uluslararası Atom Enerjisi Kurumunun tanımına göre “Güvenlik kültürü; kurumun sağlık ve güvenlik programlarının yeterliliğine, tarzına ve uygulamadaki ısrarına karar veren birey ve grupların değer, tutum, yetkinlik ve davranış örüntülerinin bir ürünüdür.” Güvenlik kültü-

rü, örgütün tehlikelerden kurtulmasına yardımcı olan davranışlar bütünüdür. (Özkan ve Lajunen, 2003:3)

Güvenlik kültürünü teknoloji, politikalar, insanlar, yetkinlikler ve bunların arasındaki ilişkiler oluşturmaktadır. Teknoloji örgütteki asansörden malzeme ve teçhizata kadar her şeyi kapsamaktadır. Politikalar sadece yazılı kuralları kapsamaz aynı zamanda yazısız kuralları kapsamakta fikirler, gelenekler ve sosyal davranışlar üzerinde etkilerde bulunmaktadır. İnsan unsuru örgüt için çok önemli durumdadır. İnsan hem teknolojiyi kullanan ve yönlendiren olması, politikaları şekillendirmesi ve yönetmesi sebebiyle kilit roledir. İnsan, teknoloji ve politikalar arasındaki ilişki üst düzeydedir. İnsan davranışları politikalara ve teknolojinin seyrine yön verebildiği gibi, teknolojideki gelişim ve değişimler politikaların değişmesine, politikaların gidişatına etki edebilir ve uygulanan politikalarla insan davranışları ve teknolojinin düzeyini belirlemede kilit rol oynayabilir. Yetkinlikler bu üç kavram arasındaki ilişkiyi belirlemektedir ve bunların arasındaki ilişkiler de güvenlik kültürünün oluşmasını ve devamlılığını sağlayan asli unsurlardır. (Roer, 2015:30-35)

Güvenlik kültürünü oluşturan unsurlar:

- **Gerçeğin ve Rasyonelliğin Temeli:** Kuruluşların kendi düzeylerine göre güvenlik gereksinimlerini belirlemesi o kuruluşun en uygun güvenlik kültürünü tanımlayabilmesindeki ilk aşamadır, bu aşamada örgütün güvenlik kültüründeki gerçekliği ortaya konur. Güvenlik kültürü literatürü, organizasyonda güvenliği etkileyen en önemli etkenin hem çalışanların hem de organizasyonun kendisinin güvenliğine yönelik inancın en önemli etken olduğunu kabul etmektedir. Fakat güvenlik kültürünün kalitesi yalnızca kuruluşun sahip olduğu inançlara göre belirlenmemeli aynı zamanda kuruluşun, son kullanıcıların ve yöneticilerin bu konuda sahip olduğu çeşitli inançlardaki gerçeklik ve rasyonellik temelini nasıl değerlendirdiği ve yönettiği ile de belirlenmelidir. Personelin kendi inançları konusunda eleştirel olması ve çalışanlarının inançlarının kalitesine meydan okuyacak süreçlerin uygulamaya konduğu bir kuruluş, iyi bir güvenlik kültürünü kötü olandan ayıran şeydir.
- **Zamanın Mefhumu:** Bir organizasyonda zaman kavramı, organizasyonun uzun vadeli planlamayı, stratejik planlamayı ve hedef belirlemeyi benimseyip benimsemediği veya öncelikle kısa bir zaman ufku üzerinden tepki verip vermediği açısından incelenmektedir. Çoğu zaman bir kuruluşun güvenlik odağı uzun vadeli olabilecek olaylar üzerine değil kısa vadeli ve hemen çözülmesi gereken problemleri çözmeye üzerinedir. Kısa vadeye odaklanan kuruluşlarda zaman odağı “birisi tarafından ihlal edilmediği sürece

güvenlik, ilk eğitimden sonra bir daha asla ele alınmaz.” mefhumu ile açıklanır. Fakat yüksek kaliteli güvenlik kültürüne sahip kuruluşların uzun vadeli bağlılığa ve stratejik yönetime önem vermesi gerekmektedir.

- **Motivasyon:** İyi bir güvenlik kültürüne sahip kuruluşların, çalışanların güvenlik konusunda motive olmasını sağlamak için uygun süreçlere sahip olması gerekir. Motivasyon sadece çalışanın davranışının bilgi güvenliğini tehlikeye atmamasını sağlamayı amaçlamamalıdır. Çalışanların nasıl motive edildiğinin belirlenmesi; bunların içeriden mi yoksa dışarıdan mı motive edildiği önemlidir. Dahası, çalışanların doğası gereği iyi mi yoksa kötü mü olduğu, ödüllendirilmeleri mi yoksa cezalandırılmaları mı gerektiği ve başkalarının motivasyonunu manipüle etmenin çabayı veya çıktıyı değiştirip değiştiremeyeceği, motivasyonun özellikleridir.
- **Değişime/Yeniliğe/Kişisel Gelişime Yönelik İstikrar:** Bir kuruluşun güvenlik kültürünü seviyesini incelemenin önemli yönlerinden bir diğeri kuruluşun değişime ve yeniliğe olan toleransı ile değerlendirilir. Bu istikrar motivasyonla yakından ilişkilidir. Bazı çalışanlar değişime açıktır (risk alan), bazı çalışanlar ise istikrara yüksek düzeyde ihtiyaç duyar (riskten kaçınanlar). Bu aynı zamanda organizasyonlar için de geçerli olabilir. Risk alan kuruluşların, sürekli ve sürekli iyileştirme çabasıyla yenilikçi oldukları söylenir. Riskten kaçınan organizasyonlar daha az yenilikçi olma eğilimindedirler ve değişim için daha az çaba harcarlar. Genelde güvenlik gereksinimi daha düşük olan kuruluşlar değişime toleranslıdır fakat güvenlik gereksinimi yüksek olan kuruluşlar ise değişime daha dirençlidirler.
- **İş, Görev, İş Arkadaşları Arasındaki Uyum:** Bazı çalışanlar işi başlı başına bir amaç olarak görür ve işin başarısı ve üretkenliğiyle ilgilenirler. Bazı çalışanlar ise çalışmayı, rahat bir yaşam sürmek ve sosyal ilişkiler geliştirmek gibi başka amaçlara yönelik bir araç olarak görürler. Çalışanların buldukları pozisyona ilişkin hissettikleri sorumluluk, rol ve sorumlulukları açısından nasıl eğitildikleri gibi konular burada önem taşır. Bilgi güvenliğindeki önemli bir prensip, bir kuruluşun varlıklarının kullanımı ile güvenliği arasında her zaman bir dengenin, uyumun bulunmasıdır. Bir varlığa erişimi sınırlayarak onun güvenliğini önemli ölçüde artırabiliriz. Ancak erişimin sınırlandırılması bazen çalışanların günlük operasyonlarının ciddi şekilde engellenmesine neden olabilir. Yüksek güvenlik gerekliliklerine sahip kuruluşlarda çalışanların, güvenlik endişeleri nedeniyle kuruluşun varlıklarına getirilen sınırlamaları daha kolay kabul etme eğilimindedir. Güvenlik gereksinimlerinin

daha düşük olduğu bazı kuruluşlarda çalışanlar, yüksek güvenli bir ortama göre çok daha az olmasına rağmen uygulanan güvenlik kısıtlamalarından rahatsız olduğu gözlemlenmiştir. Güvenlik ile çalışanların işlerinde kendilerini nasıl kısıtlanmış hissettikleri arasındaki denge güvenlik kültürünün önemli bir yönüdür. Personel motive olursa ve güvenlik konusunda kendini sorumlu hissederse daha az kısıtlanmış hissedecektir. Çalışanların kurum içinde güvenlik konusunda kendilerini sorumlu hissetmelerinin sağlanması gerektiği açık olmakla birlikte, belirli güvenlik alanlarından sorumlu personelin de aynı derecede güçlü bir sahiplenme duygusuna sahip olması önemlidir.

- **İzolasyona Karşı Uyum/İşbirliği:** Çalışanların tek başına veya işbirliği halinde nasıl çalışabileceğine odaklanır. İnsan ilişkilerinin doğasına ve işin en etkili ve verimli şekilde nasıl gerçekleştirileceğine ilişkin temel değerlerdir. Bazı kuruluşlarda işin çoğunluğu bireyler tarafından gerçekleştirilir ve işbirliği genellikle özerkliğin ihlali olarak görülür. Bazı kuruluşlar ise işbirliğini memnuniyetle karşılar ve ekip çalışmasını teşvik eder, genellikle çalışmalarını çalışan grupları etrafında düzenler. Genelde bir kuruluşun güvenlik planlaması ve uygulaması yalnızca küçük bir uzman ve yönetici grubu tarafından yürütülmektedir. Ancak bu sorumlulukların tek bir kişi tarafından yapılması sürdürülebilir değildir, hatalara sebebiyet vermeye müsaittir. Ayrıca orta düzey yönetim düzeyindeki güvenlik yönetim süreçleri ve yapıları genellikle ilgili günlük karar alma süreçlerinde paydaşlarla işbirliği eksikliğinin yalnızca motivasyonu ve işe yönelimi olumsuz yönde etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda tehlikeli derecede dar bir güvenlik odağına yol açar. Kapsam, bilgi güvenliğinde seçilen güvenlik kontrollerinin kalitesi kadar önemli olduğundan, personel güvenliği veya veri güvenliği gibi belirli alanların göz ardı edilmesi, bir kuruluşun güvenliğinin önemli ölçüde çökmesine yol açabilir.
- **Kontrol ve Sorumluluk:** Bir kuruluşta güvenlik yönetişiminin odak noktası sıkı bir kontrolün veya gevşek bir kontrolün olup olmadığıdır. Merkezi karara sahip bir kuruluş sıkı bir kontrole sahip olma eğilimindeyken, merkezi olmayan karara sahip bir kuruluş esnek bir kontrole sahip olması muhtemeldir, ancak değişiklik yönetimi süreçleri kontrolün gerçekte ne kadar gevşek olduğunu hala etkileyebilir. Sıkı kontrolün olduğu yerde, çoğunluğun davranışına rehberlik etmek üzere birkaç kişi tarafından belirlenen resmileştirilmiş kurallar ve prosedürler vardır. Kontrolün daha az olduğu yerlerde ise daha az kural veya resmi prosedür ve ortak karar alma ile birlikte çalışanların esnekliği ve

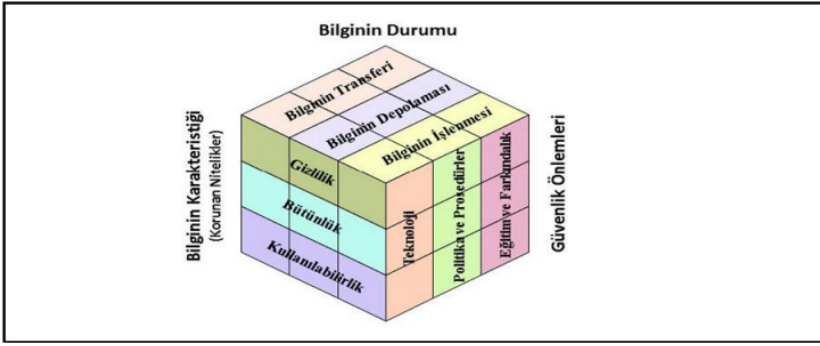
özzerklığı vardır. Kuruluşun karar verme süreci üzerinde sıkı veya gevşek bir kontrolün olup olmadığı, aynı zamanda kuruluşun bireysel inisiyatife tolerans gösterme düzeyini de etkiler. Sıkı bir kontrol ya da gevşek bir kontrol olup olmadığına bakılmaksızın, güvenliğin farklı alanlarında kimin ve ne zaman karar hakkına sahip olduğuna dair açık kuralların bulunması önemlidir. Bu hususa genellikle sorumluluk denir ve tüm sorumlulukların tahsis edilmesi stratejik güvenlik politikasının gerekli bir özelliğidir. Güvenlik hedefleri ile kurumsal hedeflerin yanlış hizalandığı kuruluşlarda, güvenlik girişimlerini destekleme konusunda isteksizlik olması muhtemeldir ve sonuç olarak kuruluşun güvenlik konusunda çok az koordinasyonu olabilir. Güvenlik kültürü kavramının güvenlik yönetişimi kavramına genişlemesine etki eden en önemli boyutu kontrol, koordinasyon ve sorumluluktur.

- **Yönelim ve Odaklanma (Dahili ve/veya Harici):** Bir kuruluşun güvenliğinin yönelimi ve odağı kuruluşun faaliyet gösterdiği ortama bağlıdır. Bir kuruluş, içsel bir yönelime (kurum içindeki insanlara ve süreçlere odaklanan) veya dışsal yönelime (dış bileşenlere, müşterilere, rakiplere ve çevreye odaklanan) veya her ikisinin bir kombinasyonuna sahip olabilir. Dış denetim ve hükümet gerekliliklerine uymak zorunda olan çok sayıda kuruluş bulunmaktadır. Bu nedenle, risk yönetimi süreçlerinin vurgusu genellikle güvenliklerini artırmak değil, yalnızca bu gereksinimleri karşılamaktır. Orta ila yüksek düzeyde güvenliğe sahip olan kuruluşların çoğu, hem içe hem de dışa dönük bir odağa sahiptir. Bir kuruluşta güvenlik hem dış faktörlerden hem de iç ihtiyaçlardan etkilendiğinden, ideal bir güvenlik kültürünü iç ve dış odaklar arasında bir dengeye sahip olan kuruluşur. (Ruighaver vd., 2007:57-61)

3. Bilgi Güvenliği

Bilgi güvenliği bilginin ve bilgi sistemlerinin her türlü korunmasıdır. Bilgi güvenliği sağlanırken “bilmesi gereken” prensibine göre hareket edilmelidir. En mahrem bilgilerin sadece yetkili kişiler tarafından kullanılması elzem olup her türlü tehlikeye karşı önlem alınmalıdır. Bilgi güvenliği sistemdeki en zayıf halka kadar güçlüdür. Bu önlem bilgilerin yalnızca paylaşılması değil ifşa edilmesinden, hasar verilmesine, bilgilerin yok edilmesine kadar bütün tedbirleri kapsamaktadır. (Güngör, 2015:5) Bilgi güvenliğinin amacı bilgi varlıklarının sürdürülebilir olması ve yeterli düzeyde güvenli olması ve koruma sağlamasıdır. (Box ve Pottas, 2014:1463) Hastanelerde kişisel bilgiler kullanılır ve saklanır. Sağlık tesisleri bu bilgi güvenliği konusunda dikkatli olmalı, ihlalleri ve sızıntıları önlemelidir. (Baran ve Şener, 2019:109) Bilgi güvenliği farkındalığını sağlamak, risk-

lerin sürekli değişmesinden ötürü daha da zorlaşan dinamik bir süreçtir. (Kruger ve Hearney, 2006:290) Bilgi güvenliği Solomon'un bilgi güvenliği üçgeni adını verdiği gizlilik, bütünlük ve erişilebilirlikten oluşan 3 unsur üzerine inşa edilmiştir. Gizlilik; sadece yetkili kişilerin gerekli bilgilere erişebilmesini ifade eder. Çeşitli şifreleme, ortalama teknikleriyle gizlilik sağlanır ve yetkisiz kişilerin bilgiye ulaşması engellenir. Bütünlük; bilgilerin yetkisiz kişilerce bütünlüğüne zarar verilmemesini sağlamak demektir. Bütünlüğün bozulması kasten ya da ihmal sonucu olabilir. Bütünlük bilgilerin silinmesi, değiştirilmesi, bozulması gibi hususları kapsamaktadır. Bütünlük sağlandığı takdirde bilgi deformasyonunun da önüne geçilmiş olur. Kullanılabilirlik; bilgiye kolayca erişebilmek demektir. Bu ilkenin sağlanması durumunda herhangi bir olumsuz durumda karşılaşıldığı takdirde bilgiye rahatlıkla ulaşım sağlanır. Bu erişim kullanıcı hakları çerçevesinde sınırlıdır. (Baykara ve ark., 2013:239)



Şekil 1: Mc Cumber'in Bilgi Güvenliği Modeli

Mc Cumber'in bilgi güvenliği modeli 3 temel üzerine inşa edilmiştir. Bilgi güvenliğinin temel unsurları kabul edilen gizlilik bütünlük ve kullanılabilirlik Mc Cumber'in modeline göre bilginin karakteristik özelliklerindedir. Bilginin durumu yüzünde; bilginin transferi, bilginin depolanması ve bilginin işlenmesi vardır. Herhangi bir bilgi herhangi bir zamanda bu üç durumdan en az birinde yer almaktadır. İşte bu bulunduğu yer bilginin durumunu tayin eder. Diğer yüz olan güvenlik önlemleri unsurunda; teknoloji, politika ve prosedürler son olarak da eğitim ve farkındalık unsurları yer alır. Güvenlik tedbirleri unsuru diğer iki yüz olan bilginin karakteristiği ve bilginin durumu unsurlarının birleşimi noktasında yer alır. Bu özelliği ile güvenlik tedbirleri tamamlayıcı unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu boyutlardan biri eksik olursa güvenlik açığı yaşanmış olur. (Özdemir, 2019:16-17)

4. Güvenlik Kültürü

Güvenlik kültürü kavramıyla kamuoyunun tanışması ilk kez 1986 yılında Çernobil faciasından sonra olmuştur. IAEA (Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu) ilk defa 1986 yılında bu kavramı kullanmış ve 1991 yılında da tanımlamıştır. Uluslararası Atom Enerjisi Kurumunun tanımına göre “Güvenlik kültürü; kurumun sağlık ve güvenlik programlarının yeterliliğine, tarzına ve uygulamadaki ısrarına karar veren birey ve grupların değer, tutum, yetkinlik ve davranış örüntülerinin bir ürünüdür.” Güvenlik kültürü, örgütün tehlikelerden kurtulmasına yardımcı olan davranışlar bütünüdür. (Özkan ve Lajunen, 2003:3) Güvenlik kültürünü teknoloji, politikalar, insanlar, yetkinlikler ve bunların arasındaki ilişkiler oluşturur. Teknoloji örgütteki asansörden malzeme ve teçhizata kadar her şeyi kapsar. Politikalar sadece yazılı kuralları kapsamaz aynı zamanda yazısız kuralları kapsar fikirler, gelenekler ve sosyal davranışlar üzerinde etkilerde bulunur. İnsan unsuru örgüt için çok önemlidir. İnsan hem teknolojiyi kullanan ve yönlendiren olması ve politikaları şekillendirmesi ve yönetmesi sebebiyle kilit roledir. İnsan, teknoloji ve politikalar arasındaki ilişki üst düzeydedir. İnsan davranışları politikalara ve teknolojinin seyrine yön verebildiği gibi, teknolojideki gelişim ve değişimler politikaların değişmesine, politikaların gidişatına etki edebilir ve uygulanan politikalarla insan davranışları ve teknolojinin düzeyini belirlemede kilit rol oynayabilir. Yetkinlikler bu üç kavram arasındaki ilişkiyi belirler ve bunların arasındaki ilişkiler de güvenlik kültürünün oluşmasını ve devamlılığını sağlayan asli unsurlardır. (Roer, 2015:30-35)

Organizasyonun güvenlik kültürünü 8 başlık altında incelenebilir.:

Gerçeğin ve Rasyonelliğin Temeli: Kuruluşların kendi düzeylerine göre güvenlik gereksinimlerini belirlemesi o kuruluşun en uygun güvenlik kültürünü tanımlayabilmesindeki ilk aşamadır, bu aşamada örgütün güvenlik kültüründeki gerçekliği ortaya konur. Güvenlik kültürü literatürü, organizasyonda güvenliği etkileyen en önemli etkenin hem çalışanların hem de organizasyonun kendisinin güvenliğine yönelik inancın en önemli etken olduğunu kabul etmektedir. Fakat güvenlik kültürünün kalitesi yalnızca kuruluşun sahip olduğu inançlara göre belirlenmemeli aynı zamanda kuruluşun, son kullanıcıların ve yöneticilerin bu konuda sahip olduğu çeşitli inançlardaki gerçeklik ve rasyonellik temelini nasıl değerlendirdiği ve yönettiği ile de belirlenmelidir. Personelin kendi inançları konusunda eleştirel olması ve çalışanlarının inançlarının kalitesine meydan okuyacak süreçlerin uygulamaya konduğu bir kuruluş, iyi bir güvenlik kültürünü kötü olandan ayıran şeydir.

Zamanın Mefhumu: Bir organizasyonda zaman kavramı, organizasyonun uzun vadeli planlamayı, stratejik planlamayı ve hedef belirlemeyi benimseyip benimsemediği veya öncelikle kısa bir zaman ufku üzerinden tepki verip vermediği açısından incelenmektedir. Çoğu zaman bir kuruluşun güvenlik odağı uzun vadeli olabilecek olaylar üzerine değil kısa vadeli ve hemen çözülmesi gereken problemleri çözme üzerinedir. Kısa vadeye odaklanan kuruluşlarda zaman odağı “birisi tarafından ihlal edilmediği sürece güvenlik, ilk eğitimden sonra bir daha asla ele alınmaz.” mefhumu ile açıklanır. Fakat yüksek kaliteli güvenlik kültürüne sahip kuruluşların uzun vadeli bağlılığa ve stratejik yönetime önem vermesi gerekmektedir.

Motivasyon: İyi bir güvenlik kültürüne sahip kuruluşların, çalışanların güvenlik konusunda motive olmasını sağlamak için uygun süreçlere sahip olması gerekir. Motivasyon sadece çalışanın davranışının bilgi güvenliğini tehlikeye atmamasını sağlamayı amaçlamamalıdır. Çalışanların nasıl motive edildiğinin belirlenmesi; bunların içeriden mi yoksa dışarıdan mı motive edildiği önemlidir. Dahası, çalışanların doğası gereği iyi mi yoksa kötü mü olduğu, ödüllendirilmeleri mi yoksa cezalandırılmaları mı gerektiği ve başkalarının motivasyonunu manipüle etmenin çabayı veya çıktıyı değiştirip değiştiremeyeceği, motivasyonun özellikleridir.

Değişim/Yeniliğe/Kişisel Gelişime Yönelik İstikrar: Bir kuruluşun güvenlik kültürünü seviyesini incelemenin önemli yönlerinden bir diğeri kuruluşun değişime ve yeniliğe olan toleransı ile değerlendirilir. Bu istikrar motivasyonla yakından ilişkilidir. Bazı çalışanlar değişime açıktır (risk alan), bazı çalışanlar ise istikrara yüksek düzeyde ihtiyaç duyar (riskten kaçınanlar). Bu aynı zamanda organizasyonlar için de geçerli olabilir. Risk alan kuruluşların, sürekli ve sürekli iyileştirme çabasıyla yenilikçi oldukları söylenir. Riskten kaçınan organizasyonlar daha az yenilikçi olma eğilimindedirler ve değişim için daha az çaba harcarlar. Genelde güvenlik gereksinimi daha düşük olan kuruluşlar değişime toleranslıdır fakat güvenlik gereksinimi yüksek olan kuruluşlar ise değişime daha dirençlidirler.

İş, Görev, İş Arkadaşları Arasındaki Uyum: Bazı çalışanlar işi başlı başına bir amaç olarak görür ve işin başarısı ve üretkenliğiyle ilgilenirler. Bazı çalışanlar ise çalışmayı, rahat bir yaşam sürmek ve sosyal ilişkiler geliştirmek gibi başka amaçlara yönelik bir araç olarak görürler. Çalışanların buldukları pozisyona ilişkin hissettikleri sorumluluk, rol ve sorumlulukları açısından nasıl eğitildikleri gibi konular burada önem taşır. Bilgi güvenliğindeki önemli bir prensip, bir kuruluşun varlıklarının kullanımı ile güvenliği arasında her zaman bir dengenin, uyumun bulunmasıdır. Bir varlığa erişimi sınırlayarak onun güvenliğini önemli ölçüde artırabiliriz. Ancak erişimin sınırlandırılması bazen çalışanların günlük operasyonlarının ciddi şekilde engellenmesine neden olabilir. Yüksek güvenlik gerekliliklerine sahip kuruluşlarda çalışanların, güvenlik endişeleri nedeniyle kuru-

luşun varlıklarına getirilen sınırlamaları daha kolay kabul etme eğilimindedir. Güvenlik gereksinimlerinin daha düşük olduğu bazı kuruluşlarda çalışanlar, yüksek güvenli bir ortama göre çok daha az olmasına rağmen uygulanan güvenlik kısıtlamalarından rahatsız olduğu gözlemlenmiştir. Güvenlik ile çalışanların işlerinde kendilerini nasıl kısıtlanmış hissettikleri arasındaki denge güvenlik kültürünün önemli bir yönüdür. Personel motive olursa ve güvenlik konusunda kendini sorumlu hissederse daha az kısıtlanmış hissedecektir. Çalışanların kurum içinde güvenlik konusunda kendilerini sorumlu hissetmelerinin sağlanması gerektiği açık olmakla birlikte, belirli güvenlik alanlarından sorumlu personelin de aynı derecede güçlü bir sahiplenme duygusuna sahip olması önemlidir.

İzolasyona Karşı Uyum/İşbirliği: Çalışanların tek başına veya işbirliği halinde nasıl çalışabileceğine odaklanır. İnsan ilişkilerinin doğasına ve işin en etkili ve verimli şekilde nasıl gerçekleştirileceğine ilişkin temel değerlerdir. Bazı kuruluşlarda işin çoğunluğu bireyler tarafından gerçekleştirilir ve işbirliği genellikle özerkliğin ihlali olarak görülür. Bazı kuruluşlar ise işbirliğini memnuniyetle karşılar ve ekip çalışmasını teşvik eder, genellikle çalışmalarını çalışan grupları etrafında düzenler. Genelde bir kuruluşun güvenlik planlaması ve uygulaması yalnızca küçük bir uzman ve yönetici grubu tarafından yürütülmektedir. Ancak bu sorumlulukların tek bir kişi tarafından yapılması sürdürülebilir değildir, hatalara sebebiyet vermeye müsaittir. Ayrıca orta düzey yönetim düzeyindeki güvenlik yönetim süreçleri ve yapıları genellikle ilgili günlük karar alma süreçlerinde paydaşlarla işbirliği eksikliğinin yalnızca motivasyonu ve işe yönelimi olumsuz yönde etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda tehlikeli derecede dar bir güvenlik odağına yol açar. Kapsam, bilgi güvenliğinde seçilen güvenlik kontrollerinin kalitesi kadar önemli olduğundan, personel güvenliği veya veri güvenliği gibi belirli alanların göz ardı edilmesi, bir kuruluşun güvenliğinin önemli ölçüde çökmesine yol açabilir.

Kontrol ve Sorumluluk: Bir kuruluşta güvenlik yönetişiminin odak noktası sıkı bir kontrolün veya gevşek bir kontrolün olup olmadığıdır. Merkezi karar almaya sahip bir kuruluş sıkı bir kontrole sahip olma eğilimindeyken, merkezi olmayan karar almaya sahip bir kuruluşun esnek bir kontrole sahip olması muhtemeldir, ancak değişiklik yönetimi süreçleri kontrolün gerçekte ne kadar gevşek olduğunu hala etkileyebilir. Sıkı kontrolün olduğu yerde, çoğunluğun davranışına rehberlik etmek üzere birkaç kişi tarafından belirlenen resmileştirilmiş kurallar ve prosedürler vardır. Kontrolün daha az olduğu yerlerde ise daha az kural veya resmi prosedür ve ortak karar

alma ile birlikte çalışanların esnekliği ve özerkliği vardır. Kuruluşun karar verme süreci üzerinde sıkı veya gevşek bir kontrolün olup olmadığı, aynı zamanda kuruluşun bireysel inisiyatife tolerans gösterme düzeyini de etkiler. Sıkı bir kontrol ya da gevşek bir kontrol olup olmadığına bakılmaksızın, güvenliğin farklı alanlarında kimin ve ne zaman karar hakkına sahip olduğuna dair açık kuralların bulunması önemlidir. Bu hususa genellikle sorumluluk denir ve tüm sorumlulukların tahsis edilmesi stratejik güvenlik politikasının gerekli bir özelliğidir. Güvenlik hedefleri ile kurumsal hedeflerin yanlış hizalandığı kuruluşlarda, güvenlik girişimlerini destekleme konusunda isteksizlik olması muhtemeldir ve sonuç olarak kuruluşun güvenlik konusunda çok az koordinasyonu olabilir. Güvenlik kültürü kavramının güvenlik yönetişimi kavramına genişlemesine etki eden en önemli boyutu kontrol, koordinasyon ve sorumluluktur.

Yönelim ve Odaklanma (Dahili ve/veya Harici): Bir kuruluşun güvenliğinin yönelimi ve odağı kuruluşun faaliyet gösterdiği ortama bağlıdır. Bir kuruluş, içsel bir yönelime (kurum içindeki insanlara ve süreçlere odaklanan) veya dışsal yönelime (dış bileşenlere, müşterilere, rakiplere ve çevreye odaklanan) veya her ikisinin bir kombinasyonuna sahip olabilir. Dış denetim ve hükümet gerekliliklerine uymak zorunda olan çok sayıda kuruluş bulunmaktadır. Bu nedenle, risk yönetimi süreçlerinin vurgusu genellikle güvenliklerini artırmak değil, yalnızca bu gereksinimleri karşılamaktır. Orta ila yüksek düzeyde güvenliğe sahip olan kuruluşların çoğu, hem içe hem de dışa dönük bir odağa sahiptir. Bir kuruluşta güvenlik hem dış faktörlerden hem de iç ihtiyaçlardan etkilendiğinden, ideal bir güvenlik kültürünü iç ve dış odaklar arasında bir dengeye sahip olan kuruluşur. (Ruighaver vd., 2007:57-61)

5. Bilgi Güvenliği Kültürü

Türkiye’de kişisel verilerin korunması kanunu kapsamında sağlık verileri “özellikli veri” olarak tanımlanmış olup gizliliği ve güvenliğinin sağlanması sağlık kuruluşlarınca zorunludur. (KVKK, md 6.) 1982 Anayasası 20. Maddesinde yer alan “*Herkes, özel hayatına ve aile hayatına saygı gösterilmesini isteme hakkına sahiptir. Özel hayatın ve aile hayatının gizliliğine dokunulamaz*” (T.C. Anayasası, Md.20) ibareleri gereği kişisel verilerin korunması önemlidir. Bilgi güvenliği kültürü bir kuruluşta kabul edilen ve teşvik edilen bilgi güvenliği algıları, tutumları ve varsayımları - dolayısıyla bir kuruluşta bilgi varlıklarını korumak için işlerin yapılma şeklini ifade eder. (Alnatheer, 2014:104) Bilgi güvenliği politikalarının

örgüt içerisinde başarılı sonuçlar verebilmesi bu bağlı bulunan politikaların personel tarafından kabulüne, kuruma uygunluğuna ve doğru uygulanmasına bağlıdır. (Gaunt, 2000:154) Bu uygulama alanı kuruluşun bilgi güvenliği uygulaması ve bilgi güvenliği politikalarında ve bu politikalara uyum ve anlayış düzeyinde kuruluşa yönelik güvenlik tehditlerinin kabul edilmesinde ve bunların farkında olunmasıyla kendini gösterir. (Sherif vd., 2015:439) Bilgi güvenliği kültürü bir kere oluşturulup daha sonra hiçbir değişiklik olmadan ömür boyu kullanılabilir bir kavram değildir, kültürün örgütün hedefleriyle örtüşmesi ve örgüt üyelerinin unutmaması için sürekli olarak oluşturulması, sürdürülmesi veya değiştirilmesi gerekir. Bu hiç bitmeyen bir süreç, bir değerlendirme, değişim veya bakım döngüsüdür.

Bilgi Güvenliği Kültürünü Etkileyen Faktörler

Bilgi güvenliği kültürü çeşitli faktörlerden etkilenir:

1. **Yönetim:** Yönetim kademesi ve liderler örgüt içerisindeki rolleri ve oluşturmak istenen kültürü oluşturmada çok etkilidir. Yetkili kişilerin örgütün bilgi güvenliği kültürü stratejisini tanımlayıp örnek olarak liderlik yapması gerekmektedir.
2. **Bilgi Güvenliği Politikaları:** Çalışanların bilgi güvenliği politikaları kuralları ve prosedürleri hakkındaki bilgisi ve algısı bilgi güvenliği kültürünü olumlu etkileyebilir. Bu politika, bilgi güvenliği kültürünü yönlendirmek ve ortak değerler ve inançlar oluşturabilmek için temel yapı taşıdır.
3. **İşyeri Yetenekleri:** Organizasyonun iç yetenekleri, çalışanlar, geçici çalışanlara olan güven, çalışanların becerisi, iş memnuniyeti, görev baskısı, görevin önemi, güvenlik uygulamaları, disiplin prosedürleri, denetim, ödül gibi faktörler örgütün işyeri yeteneklerini etkiler.
4. **Risk ve Yanıt Faktörleri:** Organizasyon içerisinde güvenlik olaylarına karşı teşhis, önleme, tespit etme ve yanıt verme şekli bilgi güvenliği riskini en aza indirmek için önemlidir.
5. **Operasyonel Yönetim:** Organizasyonun risk değerlendirme yaklaşımına dayanarak bilgi güvenliğini yönetmek için kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Gözden geçirme, denetim ve izleme olumlu bir bilgi güvenliği yönetiminde önemlidir.
6. **Eğitim ve Farkındalık:** Bilgi güvenliği farkındalığı ve bilgi güvenliği politikalarını doğru uygulayabilmek için çalışanlara eğitim vermek gerekir. Eğitim ve farkındalığın bilgi güvenliği üzerinde olumlu bir etki bıraktığı kanıtlanmıştır.
7. **Değişim Yönetimi:** Örgütteki yaşanan teknolojik değişimler verilerin işlevselliği, kullanılabilirliği, mahremiyet ve güvenlik üzerinde olumlu

etkiler doğurur. Değişim yönetimi süreçlerine çalışanlar da dahil edilmelidir.

- 8. Ulusal ve Örgütsel Kültür:** Organizasyonun faaliyet gösterdiği toplum bilgi güvenliği kültürü üzerinde olumlu etki göstermektedir. Bazı toplumlarda bilgi akışı şeffaf ve açıktır fakat bazı toplumlarda ise bilgi akışı sınırlıdır. Bu durum da kültürel faktörlerde, bilgilerin işlenmesinde, korunmasında ve nihayetinde bilgi güvenliği kültürünü etkilemektedir.
- 9. Bilgi:** Yerleşik bir bilgi güvenliği oluşturabilmek Organizasyondaki bireyler bilgiyi ve bilgi güvenliğini kullanıp kullanmadıkları konusunda test edilebilir. Yerleşik bir kültüre sahip olmak daima avantaj sağlar.
- 10. Güvenlik Davranışları:** Güvenlik bileşenlerinin uygulanması, çalışanların bilgi varlıkları ile etkileşimi üzerinde etki eder ve bunun sonucunda çalışanların güvenlik davranışı olarak ifade edilen davranışlar oluşur. Amaç örgütün politikalarına dayalı bilgi varlıklarının korunmasının benimsenmesidir.
- 11. Güvenlik Uyumluluğu:** İşgücünün, bilgi güvenliği politikası ve prosedürleri hakkındaki bilgisi ve bilgi güvenliği politikalarına karşı tutumu ve uyumu örgüt için olumlu bir etkidir. Güçlü bir bilgi güvenliği kültürü olan bir örgütte kültürün görünür bir özelliği olarak uyum sağlanması beklenir.
- 12. Kişisel Konular:** Çalışanlarla ilgili şahsi konular, genellikle ilgili olaylar, medya, kişisel faydalar, grup/toplum yararı ve farkındalık, politikanın kabul edilmesi, bağlılık, itaat ve etik gibi konular bilgi güvenliği kültürünü etkiler. Ayrıca alt kültür normları da etkilidir. (Veiga ve Martins, 2017:77-79)

6. Türkiye’de Durum

Türkiye’deki sağlık kuruluşlarında bilgi güvenliği Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğüne bağlı Sistem Yönetimi ve Bilgi Güvenliği Dairesi Başkanlığı marifetiyle yürütülmektedir. Sistem Yönetimi ve Bilgi Güvenliği Dairesi Başkanlığının görev tanım formlarına bakacak olursak;

a. Bilgi güvenliği ihlal olayı tespit ettiğinde <https://bilgiguvenligi.saglik.gov.tr> adresine ihlal bildiriminde bulunmak

b. Bakanlık ve bağlı kuruluşlarının yerel ağlarını tesis etmek veya ettirmek

c. Veri merkezlerinin altyapısını planlamak, kurmak ve işletmek

ç. Sistem ve ağların 7 gün 24 saat kesintisiz çalışmasını sağlamak

d. Projelere ait sunucuları kurmak, konfigüre etmek, işletmek

e. Veri tabanları performansını ölçmek, değerlendirmek ve bakımlarını yapmak

f. Sağlık Bilişim Ağı (SBA) Projesi'nin idari olarak tüm süreçlerinin koordinasyonunu ve takip edilmesini sağlamak, projede yer alan katma değerli hizmetlerin yürütülmesini sağlamak

g. Bakanlık bilgisayar ve çevre birimleri temin süreçlerinde teknik destek vermek, bunların tamir ve bakım hizmetlerini sağlamak, arıza tespit sistemine bildirilen talepleri takip etmek

ğ. Bakanlık tarafından yürütülen bilişim temelli tüm projelerde kullanılan ve kullanılacak olan kullanıcı hesaplarının sürekliliğini sağlamak

h. Bilgi güvenliği standartlarını belirlemek

ı. Son kullanıcı güvenliğini sağlamak üzere eğitim programları ve eğitim materyalleri geliştirmek, kongre, seminer, konferans vb. etkinlikler düzenlemek

i. Sağlık Sektörü ile ilgili SOME (Siber Olaylara Müdahale Ekibi) organizasyonunu kurmak, raporlamak, çalıştırmak ve denetlemek

j. Ulusal Siber Olaylara Müdahale Merkezi (USOM) ve istihbarat sağlayan kurumlarla koordinasyonu sağlamak, ilgili kurum ve kuruluşlardan gelen özel siber güvenlik önlemlerinin Bakanlığa bağlı tüm teşkilatta uygulanmasını sağlamak

k. Bilgi Güvenliği Yönetim Sistemini kurmak, sürdürülebilirliğini sağlamak, iyileştirmek ve geliştirmek maddelerinin olduğunu görmekteyiz. (<https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR,12830/sistem-yonetimi-ve-bilgi-guvenligi-dairesi-baskanligi.html#>)

Sağlık Bakanlığı Bilgi Güvenliği Politikaları Yönergesine göre bilgi güvenliği konusunda yetkili kurullar belirtilmiştir ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılında yayımlanan Bilgi Politikaları Kılavuzuna göre esasların belirlendiği görülmektedir. (Bakanlığı S., 2018: 1-7) Sağlık Bakanlığı Bilgi Politikaları Kılavuzuna göre bilgi güvenliği konusunda bir standart aranmaktadır ve bu standartlar TS ISO/IEC 27001 Bilgi Güvenliği Yönetim Sistemine göre belirlenmektedir. Kurumlar bu standartlara sertifikalandırılmaktadır. Ayrıca bu kılavuzda bilgi güvenliği-

nin ihlal yönetimi, bilgi güvenliği denetimleri, kılavuzun uygulanmasına dair hal tarzı, bilgi güvenliği eğitimleri de belirlenmiştir. Bu sayede bilgi güvenliğine dair olumlu yönde gelişmeler ve geri dönüşler görülmektedir. (Bakanlığı S., 2014:1-10) TS ISO/IEC 27001 Bilgi Güvenliği Yönetim Sisteminde amaç herhangi bir olumsuz durum oluşmadan tedbir almak, bilgiyi ve bilgi akışının devamını aksaksız bir şekilde sürdürmektir. Bir sağlık kuruluşunda yatak kapasitesine göre sistemin gelişmişliğini inceleyecek olursak; 1200 yatak kapasiteli bir üniversitesi hastanesinde tam elektronik otomasyon sistemine sahiptir. Sağlık kuruluşu 7 gün 24 saat esasına göre hizmet verir ve aynı anda yaklaşık 2000 işlem yapılabilir. Bu veriler Bilgi Güvenliği Yönetim Sisteminin geliştiği noktayı gözler önüne serer. (İleri, 2016:59)

7. Sonuç ve Öneriler

Dijitalleşen ve değişen dünyada bilgi güvenliği çok daha kritik noktaya ulaşmıştır. Sağlık kurumları da bilgileri korumak maksadıyla çeşitli önlemler almaktadır ve kurumsal bir bilgi güvenliği kültürü elde etmeye çalışmaktadır. Bilgi güvenliği kültürünün kuruma yerleşmesi etkin ve verimli bir çalışmanın önünü açacağı görülmektedir. (Marşap, 2010:39)

Kaynakça

- Abouelmehdi, K., Beni-Hssane, A., Khaloufi, H., & Saadi, M. (2017). Big data security and privacy in healthcare: A Review. *Procedia Computer Science*, 113, 73-80.
- Agaku, I. T., Adisa, A. O., Ayo-Yusuf, O. A., & Connolly, G. N. (2014). Concern about security and privacy, and perceived control over collection and use of health information are related to withholding of health information from healthcare providers. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 21(2), 374-378.
- Akalın, H. E. (2005). Yoğun bakım ünitelerinde hasta güvenliği. *Yoğun Bakım Dergisi*, 5(3), 141-146.
- Alnatheer, M. A. (2014). A conceptual model to understand information security culture. *International Journal of Social Science and Humanity*, 4(2), 104.
- Baran, S., & Şener, E. (2018). Hastanelerde Bilgi Güvenliği Yönetimi: Nitel Bir Araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*, 10(23), 108-125.
- Barutçugil, İ. (2002). Bilgi Yönetimi. İstanbul: Kariyer Yayıncılık
- Baykara, M., Daş, R., & Karadoğan, İ. (2013, May). Bilgi güvenliği sistemlerinde kullanılan araçların incelenmesi. In *1st International Symposium on Digital Forensics and Security (ISDFS'13)* (Vol. 20, p. 21).
- Boan, D., & Funderburk, F. (2003). Healthcare quality improvement and organizational culture. *Delmarva Foundation*, 5, 1-18.
- Box, D., & Pottas, D. (2014). A model for information security compliant behaviour in the healthcare context. *Procedia Technology*, 16, 1462-1470.
- Coventry, L., & Branley, D. (2018). Cybersecurity in healthcare: A narrative review of trends, threats and ways forward. *Maturitas*, 113, 48-52.
- Da Veiga, A., & Martins, N. (2017). Defining and identifying dominant information security cultures and subcultures. *Computers & Security*, 70, 72-94.
- Davenport, T. ve Prusak L. (2001), 'İş Dünyasında Bilgi Yönetimi', Rota Yayın, İstanbul.
- DeBode, J. D., Haggard, D. L., & Haggard, K. S. (2020). Economic freedom and Hofstede's cultural dimensions. *International Journal of Organization Theory & Behavior*.
- Fernández-Alemán, J. L., Sánchez-Henarejos, A., Toval, A., Sánchez-García, A. B., Hernández-Hernández, I., & Fernandez-Luque, L. (2015). Analysis of health professional security behaviors in a real clinical setting: An empirical study. *International journal of medical informatics*, 84(6), 454-467.
- Gaunt, N. (2000). Practical approaches to creating a security culture. *International journal of medical informatics*, 60(2), 151-157.

- Güngör, M. (2015). Ulusal Bilgi Güvenliği: Strateji ve Kurumsal Yapılanma. *TC Kalkınma Bakanlığı Bilgi Toplumu Daire Başkanlığı, Yayın*, (2919).
- Gürdal, O. (2000). Tekstil Endüstrisinde Enformasyon Olgusu. Ankara: Türk Kütüphaneciler Derneği.
- Hassan, N. H., & Ismail, Z. (2014, May). A conceptual model towards information security culture in health informatics. In *The Malaysia-Japan Model on Technology Partnership: International Proceedings 2013 of Malaysia-Japan Academic Scholar Conference* (pp. 187-196). Tokyo: Springer Japan.
- Hodge, J.G. (2003) 'Health information privacy and public health', *Journal of Law, Medicine and Ethics*, Vol. 31, No. 4, pp.663–671.
- <https://sozluk.gov.tr/> Erişim: 03 Ocak 2024
- Jensen, P. E. (2005). A contextual theory of learning and the learning organization. *Knowledge and Process Management*, 12(1), 53-64.
- Kai Roer. (2015). *Build a Security Culture* (Vol. 00002). ITGP.
- Kalseth, K., & Cummings, S. (2001). Knowledge management: development strategy or business strategy. *Information Development*, 17(3), 163-172.
- Kişisel Verileri Koruma Kanunu, Md.6 (Erişim:10 Ocak 2024)
- Korkmaz, S., & Hoşman, İ. (2018). Sağlık Sektöründe Tele-Tıp Uygulamaları: Tele-Tıp Uygulama Boyutlarını İçeren Bir Araştırma. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 4(3), 251-263.
- Kruger, H. A., & Kearney, W. D. (2006). A prototype for assessing information security awareness. *Computers & security*, 25(4), 289-296.
- Mannion, R., & Davies, H. (2018). Understanding organisational culture for healthcare quality improvement. *Bmj*, 363.
- Marşap, A., Akalp, G., & Yeniman, E. (2010). Sağlık işletmelerinde insan kaynağının kurumsal bilgi güvenliği kültürü gelişimi. *Bilişim Teknolojileri Dergisi*, 3(1).
- Nifakos, S., Chandramouli, K., Nikolaou, C. K., Papachristou, P., Koch, S., Pannaousis, E., & Bonacina, S. (2021). Influence of human factors on cyber security within healthcare organisations: A systematic review. *Sensors*, 21(15), 5119.
- Özdemirci, F., & Torunlar, M. (2018). Bilgi-Değişim-Siber Güvenlik-Bağımsızlık. *Bilgi Yönetimi*, 1(1), 78-83.
- Özkan, T., & Lajunen, T. (2003). Güvenlik kültürü ve iklimi. *Pivolka*, 2(10), 3-4.
- Pieters, W. (2011). The (social) construction of information security. *The Information Society*, 27(5), 326-335.

- Popovici, N., Horga, M. G., & Botoc, L. (2021). The Organizational Culture of State Operated Healthcare Facilities. *Ovidius University Annals, Economic Sciences Series*, 21(1), 673-676.
- Security Intelligence, <https://securityintelligence.com/news/security-breaches-in-healthcare-70-percent-of-organizations-hit-globally-report-shows/>. (Erişim: 08 Ağustos 2023)
- Ruighaver, A. B., Maynard, S. B., & Chang, S. (2007). Organisational security culture: Extending the end-user perspective. *Computers & security*, 26(1), 56-62.
- Sherif, E., Furnell, S., & Clarke, N. (2015). An identification of variables influencing the establishment of information security culture. In *Human Aspects of Information Security, Privacy, and Trust: Third International Conference, HAS 2015, Held as Part of HCI International 2015, Los Angeles, CA, USA, August 2-7, 2015. Proceedings 3* (pp. 436-448). Springer International Publishing.
- <https://some.saglik.gov.tr/TR-87722/hakkimizda.html> (Erişim:10 Şubat 2024)
- Tekerek, M. (2008). Bilgi güvenliği yönetimi. *KSÜ Dođa Bilimleri Dergisi*, 11(1), 132-137.
- Türkiye Cumhuriyeti 1982 Anayasası, Md. 20 (Erişim:11 Ocak 2024)
- Van Niekerk, J., & Von Solms, R. (2006, July). Understanding Information Security Culture: A Conceptual Framework. In *ISSA* (pp. 1-10).
- Yüksel, B. (1989). Kültürel Niteliklerimizin Yönetime Etkileri. *Anadolu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 7(1), 333-347.

