

International Researches in Health and Natural Sciences



Editör
Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

Ankara, 2019

Kitap Adı : International Researches in Health and Natural Sciences
İmtiyaz Sahibi : Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni : Doç. Dr. Atilla ATİK
Kapak&İç Tasarım : Melek ZORLUSOY
Sosyal Medya : Arzu ÇUHACIOĞLU
Yayına Hazırlama : Gece Akademi  Dizgi Birimi
Yayıncı Sertifika No : 15476
Matbaa Sertifika No : 34559
ISBN : 978-605-7809-80-3

Editör: Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission. Gece Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

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

Birinci Basım/First Edition ©Mart 2019/Ankara/TURKEY ©copyright



Gece Publishing

ABD Adres/ USA Address: 387 Park Avenue South, 5th Floor, New York, 10016, USA

Telefon/Phone: +1 347 355 10 70

Gece Akademi

Türkiye Adres/Turkey Address: Kocatepe Mah. Mithatpaşa Cad. 44/C Çankaya, Ankara, TR

Telefon/Phone: +90 312 431 34 84 - +90 555 888 24 26

web: www.gecekitapligi.com — www.gecekitap.com

e-mail: geceakademi@gmail.com

International Researches in Health and Natural Sciences

Editör

Mehmet Dalkılıç

Yazarlar

Chapter 1: Berna Evranos Öğmen,

Chapter 2: Emine Petekkaya, Okan Gönder, Kaan Yücel,

Chapter 3: Sadi Elasan,

Chapter 4: Saliha Ayşenur Çam,

Chapter 5: Gözde Sayın, Ömer Lütfü Çorbacı,

Chapter 6: Fevzi Altuner, Erol Oral, Burak Özdemir,

Chapter 7: Türkan Yaman, Özgür Zeydan

Editörün Notu

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Contents

Chapter 1	1
Hypoparathyroidism (Berna Evranos Öğmen)	1
1. INTRODUCTION.....	3
2. ETIOLOGY	3
2.1. Postsurgical	4
2.2. Autoimmune.....	4
2.3. Genetic disorders.....	4
2.4. Other	4
3. CLINICAL FEATURES	4
3.1. Acute manifestations	4
3.2. Chronic manifestations.....	5
3.2.1.Extrapramidal disorders.....	5
3.2.2.Ocular disease	5
3.2.3.Skeletal.....	5
3.2.4.Renal	5
3.2.5.Dental abnormalities.....	5
3.2.6.Ectodermal manifestations	5
3.2.7.Quality of life	6
4. DIAGNOSIS	6
4.1.DIFFERENTIAL DIAGNOSIS	6
4.2.ADDITIONAL EVALUATION AFTER DIAGNOSIS	7
5. MANAGEMENT	7
5.1. Postsurgical hypoparathyroidism.....	8
5.2. Acute hypoparathyroidism	8
5.3. Chronic Hypoparathyroidism	9
5.3.1.Calcium and vitamin D.....	9
5.3.2.Monitoring.....	10
5.3.3.Preventing hypercalciuria	10

5.4. Second-line therapy	11
5.4.1.Dosing and monitoring	11
5.4.2.Adverse effects	12
6. PARATHYROID INSUFFICIENCY	13
7. PREGNANCY	13
8. References	14
Chapter 2	21
İnsanda Ağlamanın Nöroanatomisi (Emine Petekkaya, Okan Gönder, Kaan Yücel)	21
1. GİRİŞ	23
2. PATOLOJİK AĞLAMA	27
2.1.Ağlama Vokalizasyonu’nun Anatomisi:	29
3. REFERANSLAR	29
Chapter 3	33
Meme Kanserini Öngörmeye Etkili Olan Bazı Değişkenlerin Weka Analiz Programı ile Sınıflandırılması (Sadi Elasan).....	33
1. Giriş	35
1.1.Karar Ağaçları ve K-En Yakın Komşu Algoritmaları	35
1.2.Rastgele Orman (Random Forest) Algoritması	37
1.3.C4.5 (successor of ID3) Algoritması	37
2. Gereç ve Yöntem.....	37
3. Weka programı ile algoritmaların sınıflandırma performansları....	38
4. Tartışma ve Sonuç	40
5. Referanslar	41
Chapter 4	43
Alzheimer Hastalığı Patogenezini Açıklayan Hipotezler ve Güncel İlaç Araştırmaları (Saliha Ayşenur Çam)	43
1. Alzheimer Hastalığı.....	45
1.1.Alzheimer Hastalığı Etiyolojisi	46
1.2.Alzheimer Hastalığı Tanı ve Prognozu.....	47
1.3.Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi.....	48

1.4.Alzheimer Hastalığı Tedavisi	52
1.5.Alzheimer Hastalığında Güncel İlaç Araştırmaları	53
2.Kaynakça.....	56
Chapter 5	63
The Development of Squares from the Past to Present (Gözde Sayın, Ömer Lütfü Çorbacı).....	63
1. Introduction	65
2. The Public External Space and the Square in the Ottoman Town .	66
3. Square from the 19th century to the 1950s	67
4. The Square from 1950s to 1980s	71
5. The Square concept from years of 1980s up to present	73
6. Conclusion	75
7. References	76
Chapter 6	79
Van İli Hayvan Varlığının Yem ve Arpa İhtiyacı Üzerine Bir Değerlendirme (Fevzi Altuner, Erol Oral, Burak Özdemir)	79
1. Giriş:	82
2. Van İli Tarım Alanları Genel Kullanım Durumu:.....	82
3. Van İl'i Hayvan Varlığı Yem İhtiyacı ve Arpa Üretimi İlişkisi:....	83
3.1.Hayvan Varlığı	84
3.2.Van İl'inin Hayvan Mevcuduna Göre Arpa İhtiyacı.....	86
3.3.Kanatlı Mevcudu Yem İhtiyacı ve Arpa İlişkisi	87
3.4.Van İl'i Toplam Hayvan Mevcudu Yem İhtiyacı İlişkisi.....	88
3.5.Toplam Yem Üretimi	88
4. Tahlil ve Sonuç:	89
5. Kaynaklar	90
Chapter 7	93
Şeker Fabrikalarında Atık Yönetimi ve Sürdürülebilir Uygulamalar (Türkan Yaman, Özgür Zeydan)	93
1. Giriş	95
2. Türkiye’de Şeker Üretimi.....	96

3. Şeker Pancarı ile Şeker Üretimi.....	97
4. Şeker Endüstrisinin Çevresel Etkileri	99
5. Şeker Fabrikalarında Çevre Yönetimi ve Mevzuat.....	101
6. Şeker Fabrikası Atıkları için Arıtma Seçenekleri	102
7. Şeker Üretiminde Sürdürülebilir Uygulamalar	104
8. Sonuçlar	105
9. Kaynaklar	106

CHAPTER 1

Hypoparathyroidism (Berna Evranos Öğmen)

Hypoparathyroidism

Dr. Öğr. Üyesi Berna Evranos Öğmen

*Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine,
Department of Endocrinology and Metabolism*

1. INTRODUCTION

Parathyroid hormone (PTH) is the primary regulator hormone of calcium metabolism. PTH influences the bone and renal cells directly, while it acts on the gastrointestinal system indirectly by active vitamin D (1,25-dihydroxy vitamin D3).

Hypoparathyroidism (HP) is a rare disease of mineral metabolism occurred by the destruction of the parathyroid glands (autoimmune, surgical), altered regulation of PTH production, impaired PTH action, or abnormal parathyroid gland development (Table 1). In the United States, the prevalence of hypoparathyroidism is 60 000 to 115 000 [1, 2].

Hypocalcemia develops in PTH insufficiency. According to the severity of hypocalcemia, patients may apply with different clinics, ranging from any symptoms to life-threatening seizures, refractory heart failure, or laryngospasm. Clinical findings are also determined by chronicity and the occurrence rate of hypocalcemia in addition to the severity. The ionised calcium and PTH levels are reciprocally related [3]. This relationship is achieved through the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). Calcium-conserving and phosphaturic effects of PTH are lost when PTH production is absent or deficient. Thus, hypocalcemia and hyperphosphatemia, which are characteristic of hypoparathyroidism, develop.

The etiology, clinical features, diagnosis, and management of hypoparathyroidism will be defined here.

2. ETIOLOGY

Postsurgical hypoparathyroidism is the most common cause of hypoparathyroidism in adults [4] (Table 1). Bilezikian et al. showed that anterior neck surgery is constituting 75% of all cases [5]. The autoimmune disease forms the second most common etiology of hypoparathyroidism [6]. Disorders of magnesium can be confused with hypoparathyroidism. Hypermagnesemia and severe hypomagnesemia can suppress and impair PTH secretion and action, and thus cause functional hypoparathyroidism [7]. Rarely, some infiltrative diseases cause hypoparathyroidism. Iron or copper or tumour metastases are known culprit agents that may cause infiltrative hypoparathyroidism [8-12]. Some genetic diseases can infrequently cause hypoparathyroidism [13-15]. Some syndromic (Polyglandular deficiency, DiGeorge's syndrome) and nonsyndromic diseases have genetic forms of hypoparathyroidism [1]. Activating mutations in the genes coding the CaSR and G protein α 11 subunits cause autosomal dominant hypocalcemia (ADH) 1 and 2, respectively. Presence of candidiasis, or family history or multiple endocrine hormone deficiency in a young patient should remind genetic

etiology. Genetic counselling and germline mutation testing should be performed.

2.1. Postsurgical

After surgery of the thyroid, parathyroid, or radical neck for head and neck cancer, hypoparathyroidism can occur transient, permanent, or even intermittent. According to the results of two observational studies, after surgery for thyroid cancer, hypoparathyroidism occurred transiently in 20% and permanently in 0.8 - 3.0 % of patients [16, 17]. If the goitre is extensive and anatomic landmarks are decayed during surgery, permanent hypoparathyroidism mainly occurs. During operation by the extraction of one or more parathyroid glands or manipulation of the blood supply, transient hypoparathyroidism may occur. Intermittent hypoparathyroidism is caused by a decreased parathyroid reserve (parathyroid insufficiency). Permanent hypoparathyroidism occurs in 0.12-4.6% of anterior neck surgeries [18].

2.2. Autoimmune

Hypoparathyroidism is a component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome, also known as polyglandular autoimmune syndrome type 1 (PAS 1). The mutations in the autoimmune regulator (*AIRE*) gene causes this disease. Hypoparathyroidism typically appears during childhood or adolescence.

Autoimmune disease of the parathyroid glands causes permanent hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism is caused by activating antibodies to the CaSR. These antibodies cause a decline in PTH secretion but do not appear to be destructive. Rarely, it remits spontaneously.

2.3. Genetic disorders

Genetic defects should be investigated in infants and children with hypoparathyroidism with parathyroid resistance syndromes, congenital metabolic abnormalities, and congenital multisystem abnormalities.

2.4. Other

Infiltrative diseases of the parathyroid glands are rarely encountered and destroy the gland. Wilson's disease, hemochromatosis, granulomas, or metastatic cancer are examples of these infiltrative diseases (Table 1).

3. CLINICAL FEATURES

3.1. Acute manifestations

The acute manifestations of hypoparathyroidism are due to acute hypocalcemia. Tetany is the characteristic sign of acute hypocalcemia that reflects neuromuscular irritability. The symptoms of tetany may be mild (perioral numbness, paresthesias of the hands and feet, muscle cramps) or severe (carpopedal spasm, laryngospasm, and focal or generalised seizures). Trousseau's and Chvostek's signs are classic signs of latent tetany. Fatigue, hyperirritability, anxiety, and depression are less specific symptoms of hypocalcemia. Some patients may have no neuromuscular symptoms despite severe hypocalcemia. Prolonged QT interval, hypotension, heart failure, and arrhythmia are hypocalcemia-related cardiac signs.

3.2. Chronic manifestations

Although the signs and symptoms of acute hypocalcemia are similar regardless of the etiology, there are several features that are unique to chronic hypoparathyroidism. These include the presence of cataracts, basal ganglia calcifications, dental abnormalities, and ectodermal manifestations.

3.2.1.Extrapyramidal disorders

Basal ganglia calcifications are a manifestation of longstanding hypocalcemia[19, 20]. They can be explored by computed tomography (CT) when routine skull radiographs are normal [21]. Basal ganglia calcifications may cause parkinsonism, other movement disorders or dementia in some patients, while does no symptoms in others [20, 22]. In some cases, extrapyramidal symptoms improve after treatment of hypocalcemia[19, 23].

3.2.2.Ocular disease

Chronic hypocalcemia, particularly by hypoparathyroidism, causes cataracts, and treatment of hypocalcemia arrests their progression [24, 25]. Keratoconjunctivitis has also been detected [26].

3.2.3.Skeletal

The skeletal abnormalities with hypocalcemic disorders are related to the underlying cause. Patients with hypoparathyroidism have variable skeletal abnormalities. Bone mineral density (BMD) is typically above average at all measurement sites in patients with idiopathic or postsurgical hypoparathyroidism [27-29].

3.2.4.Renal

PTH effects on tubular functions are lost. As a result, calciuria increased while urinary phosphate excretion reduced. This is not common in hypoparathyroidism, because filtered calcium is lower than normal. In the same way, high phosphate concentration causes a higher phosphate filtration. Therefore, urinary calcium and phosphate excretion expected to be normal in patients with untreated hypoparathyroidism. Nevertheless, hypercalciuria occurs because patients require high-dose calcium and active vitamin D therapy for control of the serum calcium concentration [6, 30].

3.2.5.Dental abnormalities

If hypocalcemia starts during early stages of development, dental abnormalities occur. These anomalies are dental hypoplasia, failure of tooth eruption, defective enamel, and root formation, and abraded carious teeth[31, 32]. Early treatment of hypocalcemia can reverse these changes.

3.2.6.Ectodermal manifestations

Chronic hypocalcemia causes dry, puffy, and coarse skin. Coarse, brittle, and sparse hair with patchy alopecia and brittle nails are other dermatologic manifestations [32]. These abnormalities correlate with the severity and chronicity of hypocalcemia, are not specific to hypoparathyroidism, and heal by treatment of hypocalcemia. Moniliasis occurs only in patients with PAS 1.

Moniliasis takes precedence of the other immune disorders and first appears during childhood or adolescence. This disorder is associated with defective cellular immunity that persists despite correction of hypocalcemia. The nails, skin, and gastrointestinal tract are typically involved. The moniliasis is often refractory to antifungal therapy.

3.2.7. Quality of life

Quality of life is declined, including the classical description of “brain fog,” in patients with hypoparathyroidism. The questionnaires that assess the quality of life have documented lower scores than expected norms[33, 34].

4. DIAGNOSIS

Persistent hypocalcemia with a low or inappropriately normal PTH level is virtually diagnostic of hypoparathyroidism (PTH deficiency) in the absence of hypomagnesemia [6, 35]. The presence of a low serum calcium concentration should be confirmed by repeat sampling and corrected for albumin if needed. Serum intact PTH detected by a second- or third-generation assays, creatinine, phosphorus, and magnesium should be measured to determine the cause of the hypocalcemia. Serum PTH and calcium levels should be measured at the same time in order to evaluate correctly. Most patients with hypoparathyroidism have an elevated serum phosphorus level. Patients with hypoparathyroidism typically have normal serum 25-hydroxyvitamin D, normal or low 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations (because of the reduced capacity of PTH to stimulate renal production of 1,25-dihydroxy vitamin D), and normal magnesium and creatinine levels.

In patients with impaired albumin levels, the measured serum calcium concentration should be corrected. The corrected calcium is calculated using the following equation: $\text{Serum calcium (mg/dL)} + 0.8 \times (4 - \text{patient albumin (g/dL)})$. If the laboratory can reliably measure ionised calcium, it can be used as an alternative to the corrected serum calcium.

Immediately following neck surgery, acute onset of symptoms of hypocalcemia (e.g., neuromuscular irritability) makes the diagnosis obvious. Hypoparathyroidism should also be suspected in any patient with mild or severe symptoms of neuromuscular irritability.

Also, hypoparathyroidism should be suspected in patients who are incidentally noted to have a low serum total calcium or low ionized calcium, particularly when there is a personal or family history of autoimmune diseases, history of head and neck surgery, or the presence of a neck scar. Such patients may have mild symptoms of hypocalcemia (e.g., muscle cramps) or no symptoms.

4.1. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The combination of low or inappropriately normal intact PTH with low corrected serum calcium may also be found in patients with hypomagnesemia and patients with an activating mutation of the CaSR gene (ADH). Although kidney disease, vitamin D deficiency (as diagnosed by low 25-hydroxyvitamin D) and pancreatitis may all cause hypocalcemia, PTH levels are generally

increased rather than decreased in association with the low serum calcium in these other clinical conditions.

Hypomagnesemia (serum magnesium concentration below 0.8 mEq/L) causes hypocalcemia by inducing PTH resistance or deficiency. It is, therefore, a reversible cause of hypocalcemia associated with low or inappropriately normal PTH. Hypocalcemia should resolve within minutes or hours after the restoration of normal serum magnesium concentrations if hypomagnesemia was the cause of the hypocalcemia.

Patients with ADH may have symptomatic hypocalcemia; however, the majority of patients with ADH are asymptomatic, and therefore, they are diagnosed after adulthood by an incidentally detected hypocalcemia. Most biochemical tests do not reliably discriminate this disorder from other forms of PTH-deficient hypoparathyroidism; however, patients with ADH have relative or absolute hypercalciuria. The major clinical clues to this syndrome are the absence of symptoms, its familial nature, and the tendency of patients to develop ectopic calcifications affecting the kidneys, especially during treatment with calcium and vitamin D supplementation. The diagnosis can be confirmed by detecting the mutations in the *CaSR* gene or its downstream pathway.

4.2.ADDITIONAL EVALUATION AFTER DIAGNOSIS

Once hypoparathyroidism is diagnosed, 24-hour urine calcium is measured to establish a baseline urine calcium excretion before initiating therapy. Also, serum 25-hydroxyvitamin D is measured in order to correct underlying vitamin D deficiency, which is prevalent in the population.

For patients with suspected autoimmune hypoparathyroidism (a personal or family history of autoimmune diseases, no history of head and neck surgery), some experts measure autoantibodies against the parathyroid glands [36]. Although PAS 1 usually presents in childhood, components of the syndrome, including hypoparathyroidism, may occur in early adult life [37]. Consequently, on the rare occasion that an adult patient presents with hypoparathyroidism and history of one component of PAS 1 such as candidiasis, it would be important to assess adrenal function to exclude adrenal insufficiency and to consider assessment for an *AIRE* gene mutation.

5. MANAGEMENT

The management of hypoparathyroidism depends upon the severity of the presentation and/or development rate of hypocalcemia. The targets of therapy are to alleviate symptoms, to increase and sustain the serum calcium level in the low-normal range, e.g., 8.0 to 8.5 mg/dL, and to preclude iatrogenic development of nephrolithiasis. Maintaining the serum calcium in the normal or high-normal range is not required and is usually inhibited by hypercalciuria.

In patients with magnesium deficiency, hypomagnesemia should be corrected first to treat hypocalcemia effectively. The treatment approach outlined below accepts normal magnesium levels.

5.1. Postsurgical hypoparathyroidism

Acute hypoparathyroidism can occur after total or near-total thyroidectomy. Monitoring for hypocalcemia after near-total or total thyroidectomy is necessary. Serum calcium and albumin should be measured on the evening of surgery and the next morning. Oral and/or intravenous calcium and oral calcitriol supplementation should be administered based upon the results of the serum calcium corrected for albumin.

Transient acute hypocalcemia may also occur after partial or total parathyroidectomy. Patients undergoing parathyroidectomy who have vitamin D deficiency are more prone to develop the hungry bone syndrome [38]. Hyperparathyroid patients who had bone disease preoperatively are prone to develop the hungry bone syndrome. In these patients, calcium is rapidly absorbed by demineralised bones and calcium replacement is required to sustain normal serum calcium levels. In the post parathyroidectomy process, long and abundant calcium and vitamin D replacement may be required in patients with vitamin D-deficient hungry bone syndrome.

5.2. Acute hypoparathyroidism

Severe symptoms with a rapid decline in serum calcium and PTH levels are characteristics of patients with acute hypoparathyroidism. Intravenous calcium therapy is suggested in patients with an acute decline in serum corrected calcium to ≤ 7.5 mg/dL, even if they are asymptomatic and also in patients with tetany, seizures, or markedly prolonged QT intervals on electrocardiogram.

Treatment in adults is initiated with the intravenous application of one 10 mL ampule of 10 percent calcium gluconate (90 mg of elemental calcium per 10 mL) in 50 mL of 5 percent dextrose infused over 10 to 20 minutes, followed by an intravenous infusion of calcium gluconate. Oral calcitriol (0.5 mcg two times daily) and calcium (1 to 4 g of elemental calcium carbonate daily in divided doses) should be started as early as possible (i.e., when the patient can take oral supplements). When the serum calcium is in a safe range (>7.5 mg/dL), and the patient is asymptomatic, intravenous calcium is gradually weaned. Acute management in children is with intravenous administration of calcium gluconate at a slow rate (not greater than 2 mL [1.86 mg of elemental calcium]/kg over 10 minutes) while closely monitoring pulse rate (and the QT interval).

For adults with milder degrees of symptoms (e.g., paresthesias) and hypocalcemia (corrected serum calcium >7.5 mg/dL), initial treatment with oral calcium and vitamin D supplementation is sufficient. The initial dose in adults is 1 to 4 g of elemental calcium carbonate along with calcitriol 0.5 mcg twice daily. If symptoms do not improve with oral calcium, intravenous calcium infusion is required.

For children with milder degrees of symptoms of hypocalcemia in the postoperative period, initial treatment is intravenous calcium gluconate. The target of treatment is sustaining calcium levels in the low-normal range. Oral calcium citrate or calcium gluconate (25 to 50 mg/kg elemental calcium daily in divided doses) and calcitriol (infants 0.04 to 0.08 mcg/kg daily, children >1

year 0.25 mcg daily) are also initiated. When the serum calcium is normal, and the child is asymptomatic, the intravenous calcium is gradually weaned.

Postsurgical hypoparathyroidism may be transient, resolving within three to six weeks but occasionally only after a year [39]. Because it may be transient, calcium and vitamin D supplements should be tapered slowly three to six weeks after surgery. Most patients can discontinue supplements entirely. Patients with a recurrence of hypocalcemia during the taper are more likely to have permanent hypoparathyroidism and should remain on oral supplementation.

5.3. Chronic Hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism due to autoimmune parathyroid gland destruction, irradiation, or infiltrative diseases is more insidious in onset, and these patients typically do not require intravenous calcium supplementation. However, in patients who become unable to take or absorb oral supplements, intravenous calcium is indicated to prevent acute hypocalcemia.

For the initial management of patients with chronic hypocalcemia, oral calcium, and vitamin D supplementation are suggested. Calcitriol is the vitamin D metabolite of choice because it does not require renal activation; it rapidly acts (hours) and has a shorter half-life. Other acceptable vitamin D analogues include alfalcidol or dihydrotachysterol. Lifelong treatment is required in patients with chronic hypoparathyroidism.

5.3.1. Calcium and vitamin D

1 to 2 g of elemental calcium per day, in divided doses, is sufficient in the majority of the patients with chronic hypoparathyroidism [6]. Calcium carbonate is the most commonly used preparation. However, in patients with old age or achlorhydria, it may be less absorbable. These patients might be treated with calcium citrate.

The starting dose of calcitriol is 0.25 mcg twice a day. After that, weekly dose increments are required to achieve low-normal serum calcium. A dose up to 2 mcg per day is sufficient in many adults. Required vitamin D dose varies from patient to patient, and the correct dose is found by trial and error.

For children, oral calcium glubionate, calcium carbonate, or calcium citrate is administered (25 to 50 mg/kg elemental calcium daily) in divided doses, along with calcitriol (infants 0.04 to 0.08 mcg/kg daily, children > 1-year initial dose 0.25 mcg daily). The dose of calcitriol may be increased by 0.25 mcg at two- to four-week intervals to maintain the serum calcium concentrations within the low-normal range and to avoid hypercalciuria.

Several preparations of vitamin D are available. The various preparations differ in cost and the onset and duration of action. For the renal conversion of calcidiol (25-hydroxyvitamin D) to the active metabolite calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D), PTH is required. Calcitriol is the most active metabolite of vitamin D and often the first treatment option [6, 32]. Action onsets rapidly in hours with a half-life of approximately four to six hours. Therefore, hypercalcemia developed by calcitriol treatment quickly (in a few days) cures with the drug cessation [40, 41].

Alfacalcidol (1- α -hydroxyvitamin D₃) is a synthetic analogue of vitamin D that requires conversion by liver enzymes to the active metabolite 1,25-dihydroxyvitamin D. Similar to calcitriol; it rapidly acts and has a relatively short half-life. Although it is not available in the United States, it is used in other countries for the treatment of hypocalcemia associated with hypoparathyroidism [42] and as a treatment adjunct in chronic kidney disease. Dihydroxycholesterol is similar in structure to alfacalcidol and requires 25-hydroxylation in the liver to form the active drug. As a result, dihydroxycholesterol is effective in patients with impaired 1 α hydroxylation. It acts rapidly and has a relatively short duration of action.

5.3.2.Monitoring

Weekly serum calcium and phosphate monitoring are required until a stable calcium level is reached. After this condition is achieved, monitoring at three- to six-month intervals is sufficient [43]. The major side effects of calcium and vitamin D replacement in patients with hypoparathyroidism are hypercalcemia and hypercalciuria, which, if chronic, can cause nephrolithiasis, nephrocalcinosis, and renal failure [40, 41]. The earliest sign of toxicity is hypercalciuria and can appear before hypercalcemia.

Targets of the treatment of chronic hypocalcemia are as followings:1) to prevent signs and symptoms of hypocalcemia; 2) to keep the serum calcium level slightly below normal (i.e., no more than 0.5 mg/dL below normal) or in the low normal range; 3) to provide the calcium-phosphate product to below 55 mg²/dL²; 4) to avoid hypercalciuria; 5) to avoid hypercalcemia; and 6) to avoid renal nephrocalcinosis/nephrolithiasis and other extraskeletal calcifications.

5.3.3.Preventing hypercalciuria

An increase in urinary calcium excretion is a predictable consequence of raising serum calcium in patients with hypoparathyroidism [44]. The stimulatory effect of PTH on renal tubular calcium reabsorption is lost in these patients [45] and, therefore, excretion of calcium increased at the same serum calcium levels when compared with normal individuals. Thus, the attempt to provide normal values may cause hypercalciuria, which is causative for nephrolithiasis, nephrocalcinosis, and possible chronic kidney disease [46]. Urinary calcium measurement should be performed periodically for the prevention of these complications, and if it is elevated (≥ 300 mg in 24 hours), the dose of calcium and vitamin D should be reduced. Firstly the treatment is reducing the dose of calcium and vitamin D.

In some patients, maintaining renal calcium reabsorption, the addition of thiazide diuretics (12.5 to 50 mg daily), with or without dietary sodium restriction is required [47, 48]. A thiazide is typically added when the 24-hour urinary calcium approaches 250 mg [6]. Due to the hypokalemia or hypomagnesemia effects of thiazides, monitoring of serum potassium and magnesium is required [6]. Phosphate binders or low-phosphate diets should be applied only in situations with high hyperphosphatemia levels (well above normal) [5].

5.4. Second-line therapy

In 2015 in the United States, the FDA approved recombinant human (rh) PTH (1-84) for the management of hypoparathyroidism. Because hypoparathyroidism is a hormonal deficiency, replacement of the missing hormone, i.e., PTH 1-84, is a potentially attractive intervention [49]. The addition of recombinant human PTH 1-84 is an option for patients with chronic hypoparathyroidism who cannot maintain stable serum and urinary calcium levels with calcium and vitamin D supplementation [50].

In the trials, PTH has been shown to maintain serum calcium levels while reducing the need for large doses of calcium and vitamin D [46, 51-59]. Subcutaneous administration of synthetic PTH 1-34 controlled hypocalcemia with a lower risk of hypercalciuria when compared with calcitriol (all subjects received oral calcium supplementation)[46, 51]. Twice-daily administration of PTH 1-34 provided better metabolic control and allowed a reduction in total daily PTH dose (46 versus 97 mcg daily) [52]. Similar findings were noted in a trial comparing once- versus twice-daily PTH administration in 14 children with chronic hypoparathyroidism (total daily dose of 25 versus 58 mcg)[53].

Recombinant human PTH may also improve abnormal skeletal properties in hypoparathyroidism, in which bone turnover may be quite reduced [5]. In a study of PTH 1-84 in 30 patients with hypoparathyroidism, bone mineral density (BMD) significantly increased in the lumbar spine (2.9 percent) and decreased in the distal one-third radius (2.4 percent) [54]. In a histomorphometric analysis of paired iliac crest biopsy samples from 30 patients with primary hypoparathyroidism, PTH 1-84 treatment of hypoparathyroidism was associated with an increase in the remodelling rate in both trabecular and cortical compartments [55]. These findings support that PTH returns bone metabolism to typical levels of euparathyroid individuals; however, the clinical significance of this finding is not clear.

5.4.1.Dosing and monitoring

For patients in the United States, PTH 1-84 is available through a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program to minimize the potential risk of osteosarcoma [60]. Before administering PTH 1-84, serum 25-hydroxyvitamin D should be measured in order to correct underlying vitamin D deficiency. Patients should be receiving adequate supplemental calcium and active vitamin D, as evidenced by serum calcium concentrations >7.5 mg/dL[61].

PTH 1-84 is injected subcutaneously in the thigh each morning using a multidose injection pen device. The initial dose is 50 mcg. The dose of calcitriol should be reduced by 50 percent upon initiation of PTH 1-84, whereas the dose of supplemental calcium should be maintained [61]. Serum calcium should be measured within three to seven days after initiating PTH 1-84, and the dose of supplemental calcitriol and calcium reduced, as needed, to maintain the serum calcium within the lower half of the normal range. Weekly monitoring of urinary and serum calcium should continue until calcitriol is discontinued, and a stable serum calcium concentration (at the low end of the normal range) is reached. If the serum calcium cannot be maintained above 8

mg/dL without calcitriol, the dose of PTH 1-84 can be increased by 25 mcg every four weeks up to a maximum daily dose of 100 mcg.

The goal is to find the lowest dose of PTH 1-84 to maintain the serum calcium concentration in the lower half of the normal range, without the need for active vitamin D and with calcium supplementation sufficient to meet daily requirements. Once a maintenance dose is achieved, monitoring at three- to six-month intervals is likely sufficient. Monitoring of serum calcium should be performed more frequently in patients taking digoxin because hypercalcemia increases the risk of digoxin toxicity.

If PTH 1-84 is discontinued, the dose of calcium supplementation should be increased, and active vitamin D should be resumed to avoid severe hypocalcemia.

5.4.2. Adverse effects

The most commonly reported adverse events are tingling, pricking, burning of skin, hypocalcemia, hypercalcemia, headache, nausea, vomiting, arthralgia, and hypercalciuria.

PTH 1-84 can cause hypercalcemia, particularly during initial therapy, when the doses of supplemental calcium and vitamin D are being reduced. Hypercalcemia may cause nausea, vomiting, constipation, low energy, or muscle weakness. If a dose of PTH is missed, hypocalcemia may develop.

In a rat model, PTH 1-84 caused an increase in the incidence of osteosarcoma [62]. The risk was dependent on dose and duration of treatment. Thus, although data are not available in humans, PTH 1-84 is contraindicated in patients who are at increased risk for developing osteosarcoma, such as patients with a prior history of external beam radiation therapy involving the skeleton, Paget disease of bone, unexplained elevations in alkaline phosphatase, or in children with open epiphyses [61].

PTH 1-84 is not yet initial therapy, because of high cost, the necessity for subcutaneous administration, and uncertainty about the long-term safety of dosing for primary hypoparathyroidism (relative to its skeletal effects, particularly in growing children who may be at greater risk of osteosarcoma).

The last Guideline [63] offered to recommend consideration of rh PTH (1-84) therapy in any patient with well-established chronic hypoparathyroidism of any etiology except for ADH with the following conditions: variable and inconsistent control of the serum calcium with frequent episodes of hypo- and hypercalcemia; nephrolithiasis, nephrocalcinosis, or reduced creatinine clearance or eGFR to <60 mL/min; hypercalciuria and/or other biochemical indices of renal stone risk; persistently elevated serum phosphate and/or calcium-phosphate product ($>55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$); excessive amounts of oral medications required to control symptoms such as $>2.5 \text{ g}$ of calcium or $>1.5 \text{ }\mu\text{g}$ of active vitamin D, or both; and a gastrointestinal tract disorder that might lead to variable calcium and vitamin D absorption.

6. PARATHYROID INSUFFICIENCY

Parathyroid insufficiency is a term used to describe decreased parathyroid reserve. It is described most often in patients undergoing routine postoperative monitoring of serum calcium and PTH after thyroid or other neck surgery and is believed to be due to intraoperative injury to the parathyroid glands or their vascular supply [64]. Patients with parathyroid insufficiency have intermittent mild hypocalcemia (7.0 to 8 mg/dL) with inappropriately low-normal serum PTH levels (11.6 to 24.5 pg/mL [normal range 6 to 40 pg/mL]). They are typically asymptomatic and do not require calcium and vitamin D supplements to maintain stable serum calcium concentrations. However, patients with parathyroid insufficiency are at risk for developing more severe hypocalcemia with the initiation of certain medications, such as bisphosphonates and denosumab, or in the setting of severe vitamin D deficiency. Hypocalcemia is more likely to occur when high doses of especially potent bisphosphonates, such as zoledronic acid, are used [65]. Patients should be alerted to this risk and should receive adequate calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate or denosumab therapy.

7. PREGNANCY

Special care should be taken in the management of women with hypoparathyroidism during pregnancy and following delivery. There are conflicting data as to whether calcitriol requirements fall [66, 67] or do not fall during pregnancy [68-70]. On the other hand, there is uniform agreement that calcitriol requirements decrease during lactation [66, 71-73].

Serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D double during a normal pregnancy. However, intact PTH concentrations remain low to normal, suggesting that PTH does not mediate the late partum rise in 1,25-dihydroxyvitamin D production. The increase in serum 1,25-dihydroxyvitamin D may be regulated by other pregnancy hormones, which are normal in hypoparathyroid women, such as PTH-related protein (PTHrP), prolactin, estrogen, and placental growth hormone [66, 73, 74]. Thus, serum calcium concentrations should be measured frequently during late pregnancy and lactation in women with hypoparathyroidism, who may have a rise in serum calcium requiring a decrease in calcitriol dose [66, 67, 71, 73]. If the calcitriol dose is not reduced, the combination of elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D and PTHrP can lead to increases in intestinal absorption and bone resorption and hypercalcemia [72]. The requirement for calcitriol will return to antepartum levels with the cessation of lactation.

Table 1 Causes of hypoparathyroidism

1-Post-surgical (thyroidectomy, parathyroidectomy, radical neck dissection)
2-Autoimmune
1. Autoimmune polyglandular syndrome (The mutations in the <i>AIRE</i> gene)
2. Isolated hypoparathyroidism due to activating antibodies to the calcium-sensing receptor
3-Genetic disorders
1. Abnormal parathyroid gland development
2. Abnormal PTH synthesis
3. Activating mutations of calcium-sensing receptor (autosomal dominant hypocalcemia or sporadic isolated hypoparathyroidism)
4-Infiltration of the parathyroid gland (granulomatous, iron overload, metastases)
5-Radiation-induced destruction parathyroid glands (Radioactive iodine treatment)
6-Hungry bone syndrome (post parathyroidectomy)
7-HIV infection

8. References

- [1] B.L. Clarke, E.M. Brown, M.T. Collins, H. Juppner, P. Lakatos, M.A. Levine, M.M. Mannstadt, J.P. Bilezikian, A.F. Romanischen, R.V. Thakker, Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2016) 2284-2299.
- [2] J. Powers, K. Joy, A. Ruscio, H. Lagast, Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database, *J Bone Miner Res*, 28 (2013) 2570-2576.
- [3] E.M. Brown, PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues, *Miner Electrolyte Metab*, 8 (1982) 130-150.
- [4] S.J. Marx, Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders, *N Engl J Med*, 343 (2000) 1863-1875.
- [5] J.P. Bilezikian, A. Khan, J.T. Potts, Jr., M.L. Brandi, B.L. Clarke, D. Shoback, H. Juppner, P. D'Amour, J. Fox, L. Rejnmark, L. Mosekilde, M.R. Rubin, D. Dempster, R. Gafni, M.T. Collins, J. Sliney, J. Sanders, Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research, *J Bone Miner Res*, 26 (2011) 2317-2337.

- [6] D. Shoback, Clinical practice. Hypoparathyroidism, *N Engl J Med*, 359 (2008) 391-403.
- [7] I.N. Cholist, S.F. Steinberg, P.J. Tropper, H.E. Fox, G.V. Segre, J.P. Bilezikian, The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects, *N Engl J Med*, 310 (1984) 1221-1225.
- [8] T.O. Carpenter, D.L. Carnes, Jr., C.S. Anast, Hypoparathyroidism in Wilson's disease, *N Engl J Med*, 309 (1983) 873-877.
- [9] L. Ghosh, M. Shah, S. Pate, J. Mannari, K. Sharma, Wilson's disease presenting with hypokalemia, hypoparathyroidism and renal failure, *J Assoc Physicians India*, 60 (2012) 57-59.
- [10] J. Fatima, R. Karoli, V. Jain, Hypoparathyroidism in a case of Wilson's disease: Rare association of a rare disorder, *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (2013) 361-362.
- [11] C.A. Horwitz, W.P. Myers, F.W. Foote, Jr., Secondary malignant tumors of the parathyroid glands. Report of two cases with associated hypoparathyroidism, *Am J Med*, 52 (1972) 797-808.
- [12] T. Watanabe, I. Adachi, S. Kimura, K. Yamaguchi, M. Suzuki, A. Shimada, K. Abe, A case of advanced breast cancer associated with hypocalcemia, *Jpn J Clin Oncol*, 13 (1983) 441-448.
- [13] B.F. Thakker RV, Jüppner H., Genetic disorders of calcium homeostasis caused by abnormal regulation of parathyroid hormone secretion or responsiveness, in: J.J. DeGroot LJ, eds. (Ed.) *Endocrinology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 2016, pp. 1063–1089.
- [14] F.M. Hannan, R.V. Thakker, Investigating hypocalcaemia, *BMJ*, 346 (2013) f2213.
- [15] S. Lee, M. Mannstadt, J. Guo, S.M. Kim, H.S. Yi, A. Khatri, T. Dean, M. Okazaki, T.J. Gardella, H. Juppner, A Homozygous [Cys25]PTH(1-84) Mutation That Impairs PTH/PTHrP Receptor Activation Defines a Novel Form of Hypoparathyroidism, *J Bone Miner Res*, 30 (2015) 1803-1813.
- [16] S.A. Hundahl, B. Cady, M.P. Cunningham, E. Mazzaferri, R.F. McKee, J. Rosai, J.P. Shah, A.M. Fremgen, A.K. Stewart, S. Holzer, Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study, *Cancer*, 89 (2000) 202-217.
- [17] M.A. Rafferty, D.P. Goldstein, L. Rotstein, S.L. Asa, T. Panzarella, P. Gullane, R.W. Gilbert, D.H. Brown, J.C. Irish, Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rates? An analysis of 350 patients, *J Am Coll Surg*, 205 (2007) 602-607.
- [18] R. Asari, C. Passler, K. Kaczirek, C. Scheuba, B. Niederle, Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study, *Arch Surg*, 143 (2008) 132-137; discussion 138.
- [19] P.A. Tambyah, B.K. Ong, K.O. Lee, Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery, *Am J Med*, 94 (1993) 444-445.
- [20] R. Rastogi, N.J. Beauchamp, P.W. Ladenson, Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003) 1476-1477.

- [21] F. Illum, E. Dupont, Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism, *Neuroradiology*, 27 (1985) 32-37.
- [22] M. Preusser, M. Kitzwoegerer, H. Budka, S. Brugger, Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism, *Neuropathology*, 27 (2007) 453-456.
- [23] S. Abe, K. Tojo, K. Ichida, T. Shigematsu, T. Hasegawa, M. Morita, O. Sakai, A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations, *Intern Med*, 35 (1996) 129-134.
- [24] R. Stein, V. Godel, Hypocalcemic cataract, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 17 (1980) 159-161.
- [25] R. Rajendram, J.A. Deane, M. Barnes, P.G. Swift, K. Adamson, S. Pearce, G. Woodruff, Rapid onset childhood cataracts leading to the diagnosis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, *Am J Ophthalmol*, 136 (2003) 951-952.
- [26] L. Merenmies, A. Tarkkanen, Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis, *Acta Ophthalmol Scand*, 78 (2000) 532-535.
- [27] B.A. Laway, R. Goswami, N. Singh, N. Gupta, A. Seith, Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64 (2006) 405-409.
- [28] F.K. Chan, S.C. Tiu, K.L. Choi, C.H. Choi, A.P. Kong, C.C. Shek, Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003) 3155-3159.
- [29] M.R. Rubin, D.W. Dempster, H. Zhou, E. Shane, T. Nickolas, J. Sliney, Jr., S.J. Silverberg, J.P. Bilezikian, Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism, *J Bone Miner Res*, 23 (2008) 2018-2024.
- [30] D.M. Mitchell, S. Regan, M.R. Cooley, K.B. Lauter, M.C. Vrla, C.B. Becker, S.A. Burnett-Bowie, M. Mannstadt, Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012) 4507-4514.
- [31] M.J. Kinirons, J.F. Glasgow, The chronology of dentinal defects related to medical findings in hypoparathyroidism, *J Dent*, 13 (1985) 346-349.
- [32] C.D. Goltzman D, Hypoparathyroidism. , in: F. MJ (Ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, , American Society of Bone and Mineral Research, Washington, 2006, pp. 216.
- [33] W. Arlt, C. Fremerey, F. Callies, M. Reincke, P. Schneider, W. Timmermann, B. Allolio, Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D, *Eur J Endocrinol*, 146 (2002) 215-222.
- [34] N. Hadker, J. Egan, J. Sanders, H. Lagast, B.L. Clarke, Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study, *Endocr Pract*, 20 (2014) 671-679.
- [35] M.S. Cooper, N.J. Gittoes, Diagnosis and management of hypocalcaemia, *BMJ*, 336 (2008) 1298-1302.
- [36] C. Betterle, S. Garelli, F. Presotto, Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease, *Autoimmun Rev*, 13 (2014) 417-422.

- [37] A.S. Wolff, M.M. Erichsen, A. Meager, N.F. Magitta, A.G. Myhre, J. Bollerslev, K.J. Fougner, K. Lima, P.M. Knappskog, E.S. Husebye, Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene, *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (2007) 595-603.
- [38] S.J. Silverberg, Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism, *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2 (2007) V100-104.
- [39] A. Sitges-Serra, S. Ruiz, M. Girvent, H. Manjon, J.P. Duenas, J.J. Sancho, Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy, *Br J Surg*, 97 (2010) 1687-1695.
- [40] J.A. Kanis, R.G. Russell, Rate of reversal of hypercalcaemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1alpha-hydroxylated derivatives, *Br Med J*, 1 (1977) 78-81.
- [41] N.H. Bell, P.H. Stern, Hypercalcemia and increases in serum hormone value during prolonged administration of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D, *N Engl J Med*, 298 (1978) 1241-1243.
- [42] A. Halabe, R. Arie, D. Mimran, R. Samuel, U.A. Liberman, Hypoparathyroidism-a long-term follow-up experience with 1 alpha-vitamin D3 therapy, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40 (1994) 303-307.
- [43] L. Mortensen, L. Hyldstrup, P. Charles, Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis, *Eur J Endocrinol*, 136 (1997) 52-60.
- [44] K. Kurokawa, Calcium-regulating hormones and the kidney, *Kidney Int*, 32 (1987) 760-771.
- [45] F.A. Gesek, P.A. Friedman, On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells, *J Clin Invest*, 90 (1992) 749-758.
- [46] K.K. Winer, J.A. Yanovski, G.B. Cutler, Jr., Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism, *JAMA*, 276 (1996) 631-636.
- [47] R.H. Porter, B.G. Cox, D. Heaney, T.H. Hostetter, B.J. Stinebaugh, W.N. Suki, Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone, *N Engl J Med*, 298 (1978) 577-581.
- [48] F. Santos, M.J. Smith, J.C. Chan, Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydrochlorothiazide, *Am J Dis Child*, 140 (1986) 139-142.
- [49] G. Tabacco, J.P. Bilezikian, New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 47 (2018) 901-915.
- [50] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431358.htm> (Accessed on January 30).
- [51] K.K. Winer, C.W. Ko, J.C. Reynolds, K. Dowdy, M. Keil, D. Peterson, L.H. Gerber, C. McGarvey, G.B. Cutler, Jr., Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium, *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003) 4214-4220.

- [52] K.K. Winer, J.A. Yanovski, B. Sarani, G.B. Cutler, Jr., A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (1998) 3480-3486.
- [53] K.K. Winer, N. Sinaii, D. Peterson, B. Sainz, Jr., G.B. Cutler, Jr., Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (2008) 3389-3395.
- [54] M.R. Rubin, J. Sliney, Jr., D.J. McMahon, S.J. Silverberg, J.P. Bilezikian, Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone, *Osteoporos Int*, 21 (2010) 1927-1934.
- [55] M.R. Rubin, D.W. Dempster, J. Sliney, Jr., H. Zhou, T.L. Nickolas, E.M. Stein, E. Dworakowski, M. Dellabadia, R. Ives, D.J. McMahon, C. Zhang, S.J. Silverberg, E. Shane, S. Cremers, J.P. Bilezikian, PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism, *J Bone Miner Res*, 26 (2011) 2727-2736.
- [56] T. Sikjaer, L. Rejnmark, L. Rolighed, L. Heickendorff, L. Mosekilde, G. Hypoparathyroid Study, The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study, *J Bone Miner Res*, 26 (2011) 2358-2370.
- [57] M. Mannstadt, B.L. Clarke, T. Vokes, M.L. Brandi, L. Ranganath, W.D. Fraser, P. Lakatos, L. Bajnok, R. Garceau, L. Mosekilde, H. Lagast, D. Shoback, J.P. Bilezikian, Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1 (2013) 275-283.
- [58] Y. Ramakrishnan, H.C. Cocks, Impact of recombinant PTH on management of hypoparathyroidism: a systematic review, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273 (2016) 827-835.
- [59] N.E. Cusano, M.R. Rubin, D.J. McMahon, C. Zhang, R. Ives, A. Tulley, J. Sliney, Jr., S.C. Cremers, J.P. Bilezikian, Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety, *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (2013) 137-144.
- [60] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM431974.pdf> (Accessed on March 18).
- [61] <https://natpara.com/prescribing-information/PDF#page=1> (Accessed on March 18).
- [62] J. Jolette, C.E. Wilker, S.Y. Smith, N. Doyle, J.F. Hardisty, A.J. Metcalfe, T.B. Marriott, J. Fox, D.S. Wells, Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats, *Toxicol Pathol*, 34 (2006) 929-940.
- [63] M.L. Brandi, J.P. Bilezikian, D. Shoback, R. Bouillon, B.L. Clarke, R.V. Thakker, A.A. Khan, J.T. Potts, Jr., Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines, *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2016) 2273-2283.
- [64] R. Promberger, J. Ott, F. Kober, M. Karik, M. Freissmuth, M. Hermann, Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy, *Thyroid*, 21 (2011) 145-150.
- [65] D.H. Schussheim, T.P. Jacobs, S.J. Silverberg, Hypocalcemia associated with alendronate, *Ann Intern Med*, 130 (1999) 329.

- [66] T. Cundy, S.A. Haining, D.F. Guiland-Cumming, J. Butler, J.A. Kanis, Remission of hypoparathyroidism during lactation: evidence for a physiological role for prolactin in the regulation of vitamin D metabolism, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 26 (1987) 667-674.
- [67] I. Blickstein, I. Kessler, M. Lancet, Idiopathic hypoparathyroidism with gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol*, 153 (1985) 649-650.
- [68] F. Callies, W. Arlt, H.J. Scholz, M. Reincke, B. Allolio, Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases, *Eur J Endocrinol*, 139 (1998) 284-289.
- [69] B.L. Salle, F. Berthezene, F.H. Glorieux, E.E. Delvin, M. Berland, L. David, J.P. Varenne, G. Putet, Hypoparathyroidism during pregnancy: treatment with calcitriol, *J Clin Endocrinol Metab*, 52 (1981) 810-813.
- [70] A. Sadeghi-Nejad, J.I. Wolfsdorf, B. Senior, Hypoparathyroidism and pregnancy. Treatment with calcitriol, *JAMA*, 243 (1980) 254-255.
- [71] R.K. Rude, M.R. Haussler, F.R. Singer, Postpartum resolution of hypocalcemia in a lactating hypoparathyroid patient, *Endocrinol Jpn*, 31 (1984) 227-233.
- [72] R.H. Caplan, E.A. Beguin, Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation, *Obstet Gynecol*, 76 (1990) 485-489.
- [73] C.S. Kovacs, H.M. Kronenberg, Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation, *Endocr Rev*, 18 (1997) 832-872.
- [74] M.F. Sowers, B.W. Hollis, B. Shapiro, J. Randolph, C.A. Janney, D. Zhang, A. Schork, M. Crutchfield, F. Stanczyk, M. Russell-Aulet, Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss, *JAMA*, 276 (1996) 549-554.

CHAPTER 2

**İnsanda Ağlamanın Nöroanatomisi (Emine Petekkaya, Okan
Gönder, Kaan Yücel)**

İnsanda Ağlamanın Nöroanatomisi

Emine Petekkaya¹, Okan Gönder², Kaan Yücel³

¹Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD, İstanbul

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hatay

³Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD, Aksaray

1. GİRİŞ

İnsanların neden ağladığı ile ilgili teoriler iki başlık altında toplanabilir. İlk teoride gözün kendisini temizleme, koruma ve iyileştirmesine yönelik oluşan gözyaşları yer almaktadır. Bu tip gözyaşları refleks, irritan ve uyarılmış ağlama şeklinde alt gruplarda tekrar sınıflandırılabilir. İrrite edici maddelere maruziyet sonrası gözün kaygan hale getirilerek temizlenmesine yardımcı olmak amacıyla oluşan ağlama “irritan”, göz, burun ve yüzde yer alan serbest sinir sonlanmaları tarafından ışık, soğuk, rüzgâr, yabancı cisimler veya irritan edici gaz ve sıvı gibi uyaranlara maruz kalma sonucu meydana gelen şekli “refleks”, sıklıkla alerjik veya kimyasal maddeler gibi lokal irritan edici yapılara reaksiyon olarak gelişen veya lakrimal bezdeki sekretuar hücrelerdeki cAMP-bağlı sinyal yollarını etkileyen bazı ilaçların parasempatometik etkileri sonucu meydana gelen şekli ise “uyarılmış ağlama” olarak sınıflandırılmaktadır (Sebastian, 2010). Gözyaşları temelde her insanın gözlerinin nemlendirilmesi için sürekli olarak üretilmektedir. Bazal gözyaşları denilen bu gözyaşı çeşidi korneanın yağlı (lubricant) ve beslenmiş bir şekilde olmasını sağlar. İnce tabaka düzensizliklerini düzelterek optikal kalite için çok düzgün bir yüzey yaratır. Gözyaşı filmi adı verilen yapı gözün yüzeyine bakterinin girmesini engeller, gözyaşındaki tuzlar ve bazı antibiyotik proteinler aracılığı ile bakterileri eradike eder. Bu işlevi etkili bir antibakteriyel ve antiviral ajan olan lizozim ile gerçekleştirir ve bakterilerin %90-95’ini 5-10 dakika içinde yok eder (Sebastian, 2010). Gözyaşlarının kimyasal yapısı karışıktır. Gözyaşının ana bileşiklerinden biri çoğunlukla sodyum klorür ve potasyum klorür olmak üzere tuzlardır. Tuzlar gözyaşlarının kurumaya karşı çalışırlar (Basha ve ark, 2018). Refleks gözyaşlarının prensibi fazla miktarda bazal gözyaşı oluşturarak gözde rahatsızlık yaratan maddelerin uzaklaştırılmasıdır. İrritan gözyaşlarına benzer benzer prensiple gözün herhangi bir tip yabancı cisim ve kimyasal maddeye maruz kalması durumunda gözyaşlarının sıvı kıvamı artırılarak irritan maddenin gözden uzaklaştırılması sağlanır.

İkinci teoride yer alan ağlama, kişiler arası etkileşimlerde empati oluşturma katkıları ile duygusal boşalma ve iyileşme süreçlerine yönelik dökülen emosyonel gözyaşlarını kapsamaktadır (Balsters ve ark, 2013). Emosyonel ağlama (psikojenik ağlama) gözlerin herhangi bir irritan edici maddeye maruz kalma durumu olmadan lakrimal aparatın gözyaşı dökülmesi olarak tanımlanmıştır (Vingerhoets & Bylsma, 2016). Psikojenik ağlama; başkalarının yardım etme isteğini arttırmada bir nevi işaret fişegi gibi uyarıcı

etki yaparak, kişi için önemli kişilerden özenli ve koruyucu yanıtlar gelmesini sağlamaktadır (Burghardt ve ark, 2013, Vingerhoets ve ark, 2016). İnsan duygularına yanıt olarak üretilen gözyaşları bazal ve iritan gözyaşlarından hem kimyasal hem de hacim olarak farklıdır. Duygusal gözyaşlarında protein, prolaktin, manganez, potasyum ve serotonin konsantrasyonlarının artmış olduğu tespit edilmiştir. Kornea epiteli altındaki sinir uçlarından salınan serotoninin kornea epitelinden klorür salınımını aktive ettiği öne sürülmektedir (Martin & Brennan, 1994). Duygusal gözyaşlarının, stresin etkilerine maruz kalan insanı rahatlatmak adına insan vücudunun fiziksel ve psikolojik sağlığı açısından eşsiz bir kimyasal yapıya sahip olduğu öne sürülmüştür (Griffith, 2011). Duygusal gözyaşlarında özellikle artan potasyum ve manganez elementleri strese yanıtın yan ürünleridirler ve insan vücudunda toksin olarak görev yaparlar.

Farklı gözyaşi tiplerinin protein içeriklerinin de belirgin bir şekilde farklı olduğu bilinmektedir. Örneğin, sIgA seviyeleri kapalı gözden, bazal ve refleks gözyaşlarına kadar değişir. Bu gözyaşi tiplerinde lactoferrin, lipocalin-1, ve lizozim gibi gözyaşi proteinlerinin miktarları değişmemektedir. sIgA ve albümin gibi proteinler uyarılmamış gözyaşi üretiminde sabit bir değerde bulunurken, uyarılmış gözyaşi üretiminde artış olduğunda minimal seviyede azalmaktadır (You ve ark, 2013).

Ağlamaya yol açan insani durumlar eğlence, öfke, engellenme, üzüntü, umutsuzluk, kaygı, vicdan azabı, başarısızlık, minnettarlık, empati, haz, acıma, yalnızlık, intikam, baştan çıkarma, kaçış, akut veya kronik ağrı, göz irritasyonu, yorgunluk, stres ve hatta manipölasyon gibi olumsuz ve olumlu nedenlerle olmaktadır (Basha ve ark, 2018). Emosyonel ağlama sırasında gözyaşlarına, emosyonel yüz ifadeleri ve vokalizasyon (ses çıkartmalar) da eşlik ederek empati ile ilgili tüm yolaklar uyarılır. Ağlama sırasında aktifleşen mimik kasları şunlardır; musculus (m.) occipitofrontalis'in venter frontalis'i, m. corrugator supercilii, m. orbicularis oculi, m. zygomaticus major ve minor, m. depressor anguli oris ve m. mentalis'dir (Bylsma ve ark, 2018). Emosyonel ifadeleri sağlayan yüz mimik kasları nucleus (nuc.) nervi facialis tarafından innerve edilmektedir. Bu nucleus'a supplemanter motor korteks, gyrus cinguli korteksinin rostrum'u, primer motor korteks, ventrolateral premotor korteks ve gyrus cinguli korteksinin kaudal kısmından lifler gelir (Bylsma ve ark, 2018).

Nuc. lacrimalis'ten çıkan preganglionik parasempatik lifler hiç sinaps yapmadan ganglion geniculi'ye ulaşır. Bu ganglion'dan çıkan nervus (n.) petrosus major n.petrosus profundus'a katılarak Vidian siniri oluşturur. Vidian sinir de ganglion pterygopalatinum (veya ganglion sphenopalatinum)'da sonlanır. Buradan çıkan postganglionik parasempatik lifler glandula (gl.) lacrimalis'e projekte olarak bezin parasempatik innervasyonunu sağlarlar. Ağlama sırasında sempatik aktivitede artış görülürken, ağlamanın çözüldüğü ve sonlandığı iyileşme sürecinde ise parasempatik aktivitede artış olduğu gösterilmiştir (Bylsma ve ark, 2018).

Hem refleks hem de emosyonel gözyaşlarının üretilmesinden sorumlu yapı olan gl. lacrimalis orbita'nın üst-dış kadranında yerleşmiştir. Lakrimal bez iki lobdan oluşur; alt lob m. levator palpebra superioris 'in aponeurozu altında

yerleşmiştir ve konjuktival fornix'in üst dış tarafına yaklaşık 12 adet boşalma kanalı ile bağlanır. Ancak, bazal gözyaşları denen gözün sürekli korunması ve beslenmesi için önemli olan gözyaşları gözkapaklarının altında yerleşmiş aksesuar lakrimal bezlerce üretilmektedir. Lakrimal bez tarafından salınan sıvı esasen su, elektrolitler ve proteinlerden oluşur. Gözyaşı; lakrimal bez, aksesuar lakrimal bez ve konjuktivanın Goblet hücrelerince üretilir. Gözyaşının normal sekresyonu 1-2 γ L'dir. Gözyaşı sıvısının hacmi yaklaşık olarak 5-10 γ L'dir (Miller ve ark, 2005). Lakrimal bez sıvısının uygun miktarda ve bileşikte olması göz sağlığı için önemlidir ve bu bileşiklerin konsantrasyonu kanal sisteminin hücreleri tarafından ayarlanmaktadır. Glandula lacrimalis'teki sekretuar hücrelerin çalışmasını ayarlayan esas nörotransmitterler parasempatik sistem nörotransmitterleri olan asetilkolin, vazoaaktif intestinal peptit (VIP), sempatik sistem nörotransmitterleri ise nöradrenalin ve nöropeptit Y'dir (Bylsma, 2018). İnsanlarda ve diğer memelilerde diğer bölgelerdeki varlığı ile bilinen VIP, insanların gözyaşı kanallarında, yalnızca salgı tübüllerinin arasında, seromüköz bezlerin intra ve interlobüler bağ dokusu septalarının etrafındaki kan damarları arasında bulunur. VIP'in, glandüler hücrelerde protein salgılanmasının uyarılmasında doğrudan etkisi olduğu ve birçok türde VIP'in asetilkolin ile birlikte lokalize olduğu bildirilmiştir (Paulsen ve ark, 2000). Asetilkolin; su, elektrolitler, protein ve musinin gözyaşı filmine geçmesini uyarır. Bu işlevini gl. lacrimalis üzerinden klasik sinaptik yol etkisi ile gösterir ve muskarinik reseptör ve G proteinini uyarır; hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artışa yol açar. Ca^{+2} /calmodulin protein kinazların aktivasyonu sonucu iyon kanallarının açılmasını sağlayan proteinlerin fosforilasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak, gözyaşı sıvısı oluşur. Bu maddelerin lakrimal bezden salınım mekanizmaları farklı da olsa, hepsinin salınımı nöral kontrol altındadır. Bu nöral uyarı göz yüzeyinin hücrelerinin çevresel koşullara (ısı, nem, mekanik, kimyasal) veya patojenik koşullara bağlı gereksinimlerini ve yüzey epitelinin gereksinimlerini (büyüme kontrolü, yara iyileşmesi, elektrolit taşınması, gözyaşı/humor aköz bariyerinin devamlılığının sağlanması, yüzey proteinlerinin dökülmesi gibi) karşılamak üzere hızlı bir yanıt verilmesini sağlar. Refleks gözyaşı, göz yüzeyindeki duyuşal sinir sonlanmalarının çevredeki değişikliklere yanıt vermesiyle oluşur. Sonuç olarak, lakrimal bezden hızlı bir şekilde sıvı salınır ve potansiyel tehditler yıkanır ve nötralize edilir.

Korneal duyuşal sinirlerin uyarılması, lakrimal bezden sıvı salınımını kolaylaştırıp vazodilatasyonu sağlayarak refleks gözyaşlarının hızlı bir biçimde üretilmesi sağlanır. Gözyaşlarının önceden depolanması gibi bir durum söz konusu değildir. N. facialis tarafından yönetilen bu lakrimal bez uyarısı trigeminal-parasempatik refleks olarak bilinir. Ancak basit bir refleks değildir. Kornea ve konjuktiva'dan gelen duyuşal girdi beyin sapının bir parçası olan pons'un tegmentum kısmındaki nuc. salivatorius superior'da yer alan nucleus lacrimalis hücrelerince işlenir. Nuc. lacrimalis'teki hücreler prefrontal korteks ve gyrus cinguli gibi limbik yapılar ve diğer merkezlerden gelen girdiyi de işlerler. Bu merkezlerden gelen lifler bu hücrelerden gelen çıktıyı modüle ederler. Nuc. lacrimalis; ayrıca merkezi otonom sinir sistemi

ağının ektisindedir. Gl. lacrimalis'ten gözyaşı salgılatmada dominant olan parasempatik sistemdir ve preganglionik parasempatik lifler vasıtasıyla etki gösterir. Preganglionik sempatik nöronlar medulla spinalis'in C8'den L2'ye uzanan segmentlerinde columna intermediolateralis'te yerleşiktirler ve vazomotor, sudomotor, pilomotor ve visseromotor efektörleri etkilemek üzere farklı fonksiyonel birimlere ayrılarak organize olmuşlardır. Sempatik sistemden gelen liflerin gözyaşı salgılatmada çok az etkisi vardır; esasen bez üzerindeki fonksiyonlarını gl. lacrimalis'e gelen kan akımını ayarlayarak gösterirler.

Ağlama bozukluğu ile ilgili ender görülen genetik bir hastalık olan Ailesel Distoni'de insula'da yer alan işi nöronlarda azalma olduğu görülmüştür. Evrimsel ve filogenetik olarak daha yeni bir yapı olan insula'nın insanlarda emosyonel yanıtlar, toplumsal farkındalık, oto-kontrol ile ilgili olması sebebiyle emosyonel ağlamada rolü olduğu gözlenmiştir. Özellikle lateralize olarak sağ insula'nın ve sol amygdala'nın ağlama sırasında vokalizasyon sırasında aktif olarak uyarıldığı gösterilmiştir (Sander & Scheich, 2005). Emosyonel stres sonucu ağlamanın, özellikle sonlarına doğru, parasempatik aktivitenin arttığı ve bir rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Ağlamanın bu fizyolojik uyum aktivitesi sağlıklı bireylerde gözükürken, depresif bireylerde gözlenmemiştir (Vingerhoets & Scheirs, 2001). Emosyonel gözyaşları stres sonucu oluşan toksik yan ürünleri içermektedir. Örneğin, emosyonel gözyaşlarında duygu durumu etkileyen manganez, kan serum seviyesinden 30 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, emosyonel gözyaşlarında iritanlarla oluşan gözyaşlarına göre albümin proteini %24 daha fazla bulunmuştur. Böylece böbrekler gibi gözyaşlarının da detoksifikasyon işlevi görerek duygu modunda iyileştirme gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Vingerhoets ve ark., 2000). Stresle ilgili kimyasal maddeler, ağrıyı kontrol eden bir endorfin olan, *endorfin leucine-enkefalin* emosyonel gözyaşları ile birlikte salgılanmaktadır. Stresle ilgili emosyonel gözyaşlarında bulunan en önemli madde Aderenokortikotrofik hormon (ACTH)'dur. ACTH salgılatma stresin önemli bir göstergesidir. Bu sonuçlara göre gözyaşı baskılamak kalple ilgili sorunlar, ülser gibi sağlık sorunlarına yol açabileceği söylenebilir.

İnsanlarda görülen emosyonel ağlamanın evrimsel temeli hayvanlardaki strese bağlı çılgınlarda yatmaktadır ki hayvanlardaki bu vokalizasyon yardım isteme ve beslenme davranışı ile ilgilidir (Bylsma ve ark., 2018). Yine hayvan çalışmalarında çılgınlık atmanın stresle ortaya çıkan yüksek kortizol seviyelerini düşürdüğü ve homeostasis'in sağlanmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Vingerhoets & Scheirs, 2001). Emosyonel ağlama ancak olgu sunumu şeklinde atlar, aslanlar, timsahlar, geyikler gibi kısıtlı sayıda hayvan grubunda gösterilmiştir (Vingerhoets & Bylsma, 2016). Emosyonun veya stresin ayarlanmasında ACTH faktörü gibi, ayrıca sosyal fonksiyon ve bağlanma davranışıyla ilintili nörotransmitter sistemler (oksitosin gibi) insan emosyonel ağlamasıyla da ilgilidirler. İnsan gözyaşlarının tıpkı ter gibi kemosinyal (feromonlar) olarak görev yaptığı ileri sürülmüştür ki yapılan bir çalışmada kokusuz kadın gözyaşlarını buruna çekmenin cinsel uyarılmayı azalttığı görülmüştür (Gelstein ve ark., 2011).

Kas aktivitesi, vokalizasyon, gözyaşı üretimi, duygusal deneyim gibi emosyonel ağlamanın farklı bileşenleri ile ilgili nöral devreler merkezi otonom sistem ağına ait yapıları içermektedir. Bu ağ homeostasis'in idame ettirilmesinde, duyguların ifade edilmesinde, strese yanıtta, adaptasyon ve hayatta kalmada önemli olan visseromotor,, nöroendokrin, kompleks motor ve ağrı kontrol mekanizmaları için kritik bir öneme sahiptir (Bylsma ve ark, 2018).

İnsanlarda emosyonel ağlama üç ardışık evreye ayrılmıştır: 1) gözyaşı öncesi evre, 2) gözyaşı başlangıç evresi ve 3) ağlama evresi. Gözyaşı öncesi evrede medial prefrontal korteks aktivitesinde kademeli bir artış gözlenirken ağlama başlayınca aktivite keskin şekilde artar. Bu keskin artışın sempatik aktivasyondan parasempatik aktivasyona geçişi gösterdiği düşünülmektedir (Bylsma ve ark, 2018). Medial prefrontal korteks emosyonel bilginin işlenmesinde ve kontrolünde görev aldığından bu davranışa etkin katılım göstermektedir.

Merkezi otonom sinir sistemi ağı aminoasitler, asetilkolin, monoaminler ve nöropeptilleri içeren çeşitli nörotransmitterlerin aktivitesine bağlıdır. Bu ağ birbirleriyle bağlantılı telencephalon, diencephalon ve beyin sapında yer alan ve preganglionik sempatik ve parasempatik visseromotor çıktıları kontrol eden beyin sahalarını içerir. Merkezi otonom sinir sistemi ağını oluşturan yapılar şunlardır; 1) insular ve medial prefrontal korteks 2) amigdala'nın nuc.centralis'i ve stria terminalis'in bed nucleus'u 3) hipotalamus 4) mesencephalon'da yer alan periaqueduktal gri cevher (Substantia grisea centralis) 5) pons'ta yer alan parabrachial Kolliker-Fuse bölgesi 6) nuc. tractus solitarii 7) medullar orta retiküler bölge, özellikle ventrolateral medulla. Bazı durumlarda cerebellum da bu ağın bir parçası olarak değerlendirilmiştir (Bylsma ve ark, 2018).

2. PATOLOJİK AĞLAMA

Hem gülme hem ağlama davranışının ortaya çıkabilmesi periaqueduktal gri cevher'in pons, medulla ve kranial sinirler (5., 7., 9., 10., 12.) ile bağlantılarının sağlam olmasına bağlıdır (Bylsma ve ark, 2018). Bir olgu sunumunda pons'ta serebellar pedünkülleri de kapsayacak şekilde cavernos hemangiom'un spontan kanaması ile oluşan lezyon sonrası patolojik gülme ve ağlama geliştiği rapor edilmiştir (Maheshwari ve ark, 2010). Patolojik ağlama ve gülme %5-10 sıklıkta travmatik beyin hasarı, Multipl Skleroz, ALS, Parkinson hastalığı, subkortikal ve beyin sapı enfarktında, beyin sapında ve etrafında yer alan tümörler gibi çeşitli patolojik durumlarda görülür. Patolojik ağlama hastalarında da bu kimyasal maddelerin reseptörlerinin inhibe edilmesi yoluyla vokalizasyonlar azaltılabilmektedir (Maheshwari ve ark, 2010). Patolojik gülme ve ağlamanın patofizyolojisi serebro-pontin-serebellar yolların fonksiyon bozukluğu ile açıklanır. Vokalizasyonlarda glutamat ve CRH ile aktive olan gyrus cinguli ve bağlantıları önem taşır. Patolojik ağlama hastalarında da bu ligandların reseptörlerinin inhibe edilmesi yoluyla vokalizasyonlar azaltılabilmektedir (Bylsma ve ark, 2018). Bu durum gülme ve ağlamanın direkt olarak motor kortikal inhibisyonundan ziyade, beyin sapı

çekirdeklerini ve cerebellum'u içeren devrelerin fonksiyon bozukluğu sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir (Kocer ve ark, 2009). Wojtecki ve ark. (2007) ventral subtalamik çekirdeğin derin beyin stimülasyonu ile tek bir hastada pozitron emisyon tomografide talamus aktivasyonunun eşlik ettiği kısa, stereotipik, üzüntü olmadan kontrol edilmeyen ağlama meydana getirmişlerdir. Mesencephalon ve pons'ta serotonin reseptörlerine bağlanma oranının patolojik gülme ve ağlaması olan strok hastalarında göreceli olarak azaldığı gösterilmiştir.

Klinik olarak daha ciddi stroku izleyen patolojik ağlaması olan hastalarda göreceli olarak daha büyük bilateral pons lezyonları olduğu gözlenmiştir. Kontrol edilemeyen ve uzun süren ağlama atakları ile karakterize olan post-strok patolojik ağlama, beyin sapında yer alan ve serotonin kaynağı olan nucleus raphe'nin kısmen tahribatı ile ilişkilidir (Andersen ve ark, 1994). Pseudobulbar affektin eş anlamlılarından bazıları emosyonelizm, patolojik ağlama ve gülme, "pseudobulbar palsi"dir (Nieuwenhuis-Mark ve ark, 2008). Pseudobulbar palsi; serotonin ve glutamat nörotransmiterleri tarafından ayarlanan serebellum ve pons'ta yer alan emosyonel gülme ve ağlama merkezlerinin kortikal inhibisyonunda azalmanın olduğu bir disinhibisyon sendromudur (Lapchak, 2015). Pseudobulbar affekt sendromu ise istemsiz, aniden gelişen ve sıkça görülen gülme ve/veya ağlama atakları ile birlikte olan toplumsal olarak kişiyi engelleyen nörolojik bir durumdur. Farklı nörolojik hastalıklarda yaygın olarak görülmektedir; Alzheimer hastalığı, Amitrofik Lateral Skleroz (ALS), Multipl Skleroz (MS), Parkinson hastalığı, strok ve travmatik beyin hasarı (Brooks ve ark, 2013, Demler, 2017). Parkinson hastalığı tedavisi için nucleus subthalamicus'un bir hastada derin beyin stimülasyonunu takiben patolojik ağlama gelişmiş; yazarlar kortiko-ponto-serebellar yollardan kaynaklandığını bildirmişlerdir (Wolf ve ark, 2017).

Sol a. choroidea anterior infarktı sonrası bir olguda patolojik kontrol edilemeyen ağlama geliştiği rapor edilmiştir. (Nagaratnam ve ark, 1998). Bir başka olgu sunumunda histerik bir ağlamayı takiben hastada spontan sol frontal epidural hematoma gelişmiştir. Ağlama hipertansiyonu uyarır ve dural damarlarda mikro kanamalara yol açmaktadır. Histerik ağlama sonrası oluşan akut hiperventilasyon, hipokapni ve intrakranial alkaloz hızlı bir vazokonstriksiyona yol açar ve beyin kan akımı ve hacminde azalmaya yol açar (Chen ve ark, 2018).

Ağlama ile ilgili davranış insan ve hayvanlarda iki temel farklılık gösterir. Özellikle köpeklerde istisnai bir durum olmak üzere, hayvanlarda genelde ağlama davranışı bebeklikte gözükmemektedir. Ayrıca, hayvanlarda strese bağlı vokalizasyon, ayrılma çığlıkları gibi kendini gösterirken, bebeklerde 4-8 haftalıktan itibaren başlamak üzere insanlarda gözyaşlarının dökülmesi hayvanlardan farklı olarak görülmektedir (Bylsma ve ark, 2018). Gyrus cinguli ve ilişkili bağlantılar strese bağlı vokalizasyon ile ilgilidir ve glutamat ve ACTH-salınım faktörü ile aktif olmaktadır. Bu iki yapının aktivitesini bloke eden ajanlar patolojik ağlamanın tedavisinde kullanılmaktadır (Newman, 2007).

2.1.Ağlama Vokalizasyonu'nun Anatomisi:

Hayvanlarda (ve hayatın ilk haftalarında yavrularında) ağlamak tamamen vokal bir sinyaldir, yetişkin hayvanların çoğunda bu yok olurken, insanlarda gözyaşlarının üretimi de eşlik eder.

Çığlık atma hem insan yavrusunda hem de diğer memelilerin yavrularında evrensel bir vokalizasyondur ve ebeveynlerin şefkat ve bakım davranışlarını uyarır (Newman, 2007; Bylsma ve ark, 2018).

Düşük yapıdaki hayvanlarda vokalizasyon belirgin biçimde tarif edilmiş ve periaqueduktal gri cevherin merkezde olduğu visseromotor çağrı sistemi ile ilgilidir. Periaqueduktal gri cevher'in uyarılması hayvanlarda vokalizasyona yol açmaktadır. Ayrıca beyin sapının kimyasal olarak uyarılması da hayvanlarda vokalizasyon meydana getirmektedir. Bu sistem de paramedian kortikal yapılar tarafından kontrol edilir. Periaqueduktal gri cevher önbeynin limbik yapıları (gyrus cinguli korteksinin anterior bölümü gibi) tarafından kontrol edilir. Bunun yanında, amigdala, thalamus, hippocampus, tractus spinothalamicus gibi yapıların uyarılması da yine aynı etkiyi göstermektedir.

Hayvanlarla (genellikle rat veya maymunlar) yapılan ablasyon çalışmaları da gyrus cinguli korteksinin anterior kısmı ve amigdala'nın da vokalizasyonla ilgili olduğunu göstermiştir (Newman, 2007).

Ayrıca, çoğu memeli türünde vokalizasyon aynı nöral mekanizmaları içerir. Sıçanlarda mesencephalon'un alt seviyesinde yer alan devreler stres ve anneden ayrılmaya bağlı vokalizasyonun oluşmasında yeterli olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Ancak, memelilere özgü thalamus-gyrus cinguli ağının memelilerde vokalizasyonun oluşmasında önemli bir ağ olduğu gösterilmiştir. Vokalizasyonda önemli olan bir diğer yapı da amigdala'dır; maymunlarda bilateral ablasyonu çığlık yapısında farklılık göstermiş ve künt duygudurumu yaratmıştır (Newman, 2007). Ayrıca temporal lob ve serebellum da ağlarken ses çıkarmada aktiftir. Vokalizasyondaki bu anatomik yapılar konuşmanın visseromotor ve neokortikal motor sahaları ile bağlantılıdır (Schulz ve ark, 2005).

Neokortikal ve subkortikal motor bölgelerinin eşzamanlı aktivasyonu ve aralarındaki bağlar (medial ve lateral premotor yapılar ve basal ganglia-thalamo-kortikal devrenin yapıları) insanda vokalizasyonun kontrol altında olduğunu düşündürmektedir (Schulz ve ark, 2005).

3. REFERANSLAR

- [1] Sebastian E. The Complexity and Origins of the Human Eye: A Brief Study on the Anatomy, Physiology, and Origin of the Eye. Honors Program of Liberty University, 2010.
- [2] Basha FYS, Gayathri R, Vardhan A, Priya V. Analysis of tears - An in vitro study. Drug Invention Today. 2018; 10: 1550-1552.
- [3] Balsters MJ, Krahmer EJ, Swerts MG, Vingerhoets AJ. Emotional tears facilitate the recognition of sadness and the perceived need for social support. Evol Psychol. 2013;11: 148-158.
- [4] Vingerhoets AJ, Bylsma LM. The Riddle of Human Emotional Crying: A Challenge for Emotion Researchers. Emotion Review. 2016; 8: 207-217.

- [5] Burghardt T, Basha MM, Fuerst D, Mittal S. Crying with sorrow evoked by electrocortical stimulation. *Epileptic Disord.* 2013;15: 72-75.
- [6] Martin XD, Brennan MC. Serotonin in human tears. *European Journal of Ophthalmology.* 1994; 4: 159-165.
- [7] Griffith MB, Hall JM, Fields B. Crying that heals: concept evaluation. *J Holist Nurs.* 2011;29: 167-179.
- [8] You J, Willcox MD, Madigan MC, Wasinger V, Schiller B, Walsh BJ, Graham PH, Kearsley JH, Li Y. Tear Fluid Protein Biomarkers . *Advances in Clinical Chemistry.* 2013; 62; 151-196.
- [9] Bylsma LM, Gračanin A, Vingerhoets AJJM. The neurobiology of human crying. *Clin Auton Res.* 2018 Apr 23. [Epub ahead of print].
- [10] Miller A, Pratt H, Schiffer RB. Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2011; 11(7), 1077–1088.
- [11] Paulsen F, Hallman U, Paulsen J, Thale A.V Innervation of the cavernous body of the human efferent tear ducts and function in tear outflow mechanism. *J. Anat.* 2000; 197: 177-187.
- [12] Sander K, Scheich H. Left Auditory Cortex and Amygdala, but Right Insula Dominance for Human Laughing and Crying. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2005; (17) 10: 1519–1531.
- [13] Vingerhoets AJ, Scheirs, JGM. Crying and Health. Vingerhoets AJ, Cornelius RR (Eds.), *Adult crying: A biopsychosocial approach:* 227-246, Hove: Brunner-Routledge, 2001.
- [14] Vingerhoets AJ, Cornelius RR, Van Heck GL, Becht MC. Adult Cryini: A Model and Review of the Literature. *Review of General Psychology.* 2000; 4(4): 354-377.
- [15] Gelstein S, Yeshurun Y, Rozenkrantz L, Shushan S, Frumin I, Roth Y, Sobel N. Human tears contain a chemosignal. *Science.* 2011;331: 226-230.
- [16] Maheshwari S, Figueiredo A, Goel A. Pathological crying as a manifestation of spontaneous haemorrhage in a pontine cavernous haemangioma. *J Clin Neurosci.* 2010;17: 662-663.
- [17] Kocer B, Oner Y, Batur H, Nazliel B, Cengiz B, Tali T. Pathological laughing as a manifestation in a clinically isolated brainstem syndrome: a case report. *J Neuroimaging.* 2009;19: 291-294.
- [18] Wojtecki L, Nickel J, Timmermann L, Maarouf M, Südmeyer M, Schneider F, Seitz RJ, Voges J, Sturm V, Schnitzler A. Pathological crying induced by deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2007; 22:1314–1316.
- [19] Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Vestergaard K, Riis JO. Pathoanatomic correlation between poststroke pathological crying and damage to brain areas involved in serotonergic neurotransmission. *Stroke.* 1994;25:1050-1052.
- [20] Nieuwenhuis-Mark RE, van Hoek A, Vingerhoets A. Understanding excessive crying in neurologic disorders: nature, pathophysiology, assessment, consequences, and treatment. *Cogn Behav Neurol.* 2008;21: 111-123.

- [21] Lapchak PA. Neuronal Dysregulation in Stroke-Associated Pseudobulbar Affect (PBA): Diagnostic Scales and Current Treatment Options. *J Neurol Neurophysiol.* 2015;6. pii: 323.
- [22] Brooks BR, Crumacker D, Fellus J, Kantor D, Kaye RE. PRISM: a novel research tool to assess the prevalence of pseudobulbar affect symptoms across neurological conditions. *PLoS One.* 2013;8: e72232.
- [23] Demler TL. Introduction to pseudobulbar affect: setting the stage for recognition and familiarity with this challenging disorder. *Am J Manag Care.* 2017;23: S339-S344.
- [24] Wolf ME, Abdallat M, Blahak C, Krauss JK. Pathological crying induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2017;45: 159-161.
- [25] Nagaratnam N, Wong V, Jeyaratnam D. Left anterior choroidal artery infarction and uncontrollable crying. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998;7: 263-264.
- [26] Chen CT, Lai HY, Chang TW, Lee CY. Repeated Spontaneous Intracranial Epidural Hemorrhage After Hysterical Crying. *World Neurosurg.* 2018;114: 34-36.
- [27] Newman JD (2007) Neural circuits underlying crying and cry responding in mammals. *Behav Brain Res* 182:155–165
- [28] Schulz GM, Varga M, Jeffires K, Ludlow CL, Braun AR. Functional neuroanatomy of human vocalization: an H215O PET study. *Cereb Cortex.* 2005;15: 1835-1847.

CHAPTER 3

**Meme Kanserini Öngörmeye Etkili Olan Bazı Değişkenlerin
Weka Analiz Programı ile Sınıflandırılması (Sadi Elasan)**

Meme Kanserini Öngörmede Etkili Olan Bazı Değişkenlerin Weka Analiz Programı ile Sınıflandırılması

Öğr. Gör. Dr. Sadi ELASAN¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyoistatistik AD, E-mail: sadielasan@gmail.com

1. Giriş

Veri madenciliği için kullanılan modeller, amaca göre; tahmin edici (predictive) ve tanımlayıcı (descriptive) modeller şeklinde iki başlıkta incelenebilir. Tahmin edici modeller ise genel olarak, “regresyon (regression)” ve “sınıflama (classification)” olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Sınıflandırma amacıyla kullanılan algoritmalar genel olarak; “denetimsiz (unsupervised)” ve “denetimli (supervised)” olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Denetimli veri madenciliğinde “karar ağaçları (decision trees)” ve “k-en yakın komşu (k-nearest neighbor | KNN)” algoritmaları; parametrik olmayan yöntemler arasında olup, tahmin edici özelliğe sahiptir.

Meme kanseri taraması, erken teşhis, tedavide iyi bir sonuca varma olasılığını artırmak için önemlidir. Rutin konsültasyon ve toplanan kan tahlillerinde toplanabilecek verilere dayanan sağlam kestirim modelleri, daha fazla tarama aracı sunarak önemli bir katkı sağlamak için araştırılmaktadır. Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen malignitelerdendir. Meme kanseri üzerinde etkili olabilecek risklere ilişkin literatürde araştırmalar olmakla birlikte, bu hastalığa etki eden bazı etkenlerin (adipokinler, obezite, insülin, glikoz vb) rolü, halen bazı şüpheler taşımaktadır (Crisóstomo ve ark., 2016; Patrício ve ark., 2018).

Bu çalışmada rutin kan analizlerinde toplanabilecek verilere (Glikoz, İnsülin, HOMA, Leptin, Adiponektin, Resistin, MCP-1) ve kişisel özelliklere (Yaş ve Vücut Kitle İndeksi BKİ) dayanarak, “meme kanseri öncesi ve postmenopozal kilolu kadına” ait veri seti kullanılmış ve meme kanseri varlığını veya yokluğunu gösteren etkili değişkenlerin sınıflandırılması hedeflenmiştir. Çalışmadaki veri setinin; “Rastgele Orman (random forest), C4.5 ve K-en yakın komşu” algoritmalarının Weka programı kullanılarak meme kanserinin varlığına etki eden faktörlerin yüksek doğrulukla erken belirlenmesi ve bu algoritmaların performanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.1.Karar Ağaçları ve K-En Yakın Komşu Algoritmaları

Karar ağaçları ve K-en yakın komşu, büyük veri tabanlarıyla kolayca entegrasyonu, güvenilirliğinin yüksek, maliyetinin düşük, sonuçlarının görsel ve kolay yorumlanabilir olması gibi nedenlerle sınıflama yöntemleri içerisinde sıkça kullanılan algoritmalarındandır. Veri madenciliğinde sınıflandırma amacıyla kullanılan bu algoritmalar; veri temizleme, veri dönüştürme ve

indirgeme işlemlerini yönetebilmekle birlikte; bölme, durdurma, birleştirme ve budama gibi işlemleri yapabilmektedir.

İlk olarak Breiman ve ark. (1984) tarafından önerilen karar ağaçları, parametrik olmayan tahmin edici özelliğe sahiptir. Karar ağaçları, genel bir ifadeyle, kural çıkarma algoritmalarıdır. Karar ağaçlarını oluşturacak değişkenler kategorik veya sürekli özellikte olabilir. Karar ağaçları; cevap değişkeninin sürekli olması durumunda regresyon ağacı (regression tree), kategorik olması durumunda ise sınıflama ağacı (classification tree) olarak adlandırılmaktadır. Bu farklılığa rağmen karar ağaçları, iki durum için de benzer şekilde oluşturulmaktadır. Klasik istatistik yöntemlerde, veriden bir fonksiyon elde edildikten sonra bu fonksiyonun anlaşılabilir bir kural olarak yorumlanması zor iken karar ağaçları oluşturulduktan sonra kök düğümden yaprak düğümlere doğru inilerek, her dal bir kural oluşturacak şekilde fonksiyon yazılabilir.

Karar ağaçlarının oluşturulmasındaki en önemli adım, veri setindeki değişkenlerin sınıflamasını sağlayacak dallanmanın hangi kritere veya hangi değişkene göre yapılacağını belirlenmesidir. Bu aşamada, belirsizliği en yüksek olan değişken belirlenerek ağacın kök düğümünde test için kullanılır. Bunu belirlemeye yönelik geliştirilmiş literatürde farklı yaklaşımlar vardır. Bunlardan en önemli olan yaklaşımlar; Entropiye dayalı olan, bilgi kazancı (information gain) ve bilgi kazanç oranı (Quinlan, 1987; 1990; 2014) Twoing kuralı (Breiman ve ark., 1984), Gini kriteri (Breiman ve ark., 1984) ve Ki-kare olasılık (Mingers, 1989) tablo istatistiğidir.

K-en yakın komşu yöntemi ilk olarak Cover ve Hart (1967) tarafından önerilmiş olup, belirlenen veri noktasının yer aldığı sınıfın veya en yakın komşunun, k -değerine göre belirlendiği bir sınıflandırma metodudur. Veri madenciliği sınıflandırma yöntemlerinden olan k -en yakın komşu yöntemi, örüntü (model) tanımadaki kullanılmak amacıyla, parametrik olmayan bir yöntem olarak geliştirilmiştir. K-en yakın komşu yöntemi, gözlemlerin yer alacağı sınıfı ve en yakın komşuyu, k -değerine göre belirleyen bir sınıflama yöntemidir. Gözlemler veya nesneler arası uzaklığa dayalı sınıflandırma yapan denetimli veri madenciliği algoritmalarındandır. Örüntü tanıma, yapay zeka, veri madenciliği, istatistik, bilişsel psikoloji, tıp ve biyoinformatik gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

K-en yakın komşu algoritması, uzaklık veya yakınlık hesaplaması yardımıyla sınıflandırma yapar. Bu sınıflama algoritmasının temelinde, “örnek uzayında birbirine yakın olan nesneler muhtemelen aynı kategoriye aittir” düşüncesi yer alır. Algoritmanın amacı, bireyleri ya da nesneleri, bu nesnelere ait özelliklerden yararlanarak, önceden belirlenene sınıflara veya gruplara en doğru şekilde atamaktır. Yöntem ayrıca yeni bir gözlemin de sınıflamasını sağlar. Sınıflandırılmak istenen gözlem, öğrenme veri seti yardımıyla, en yakınında bulunan k tane gözlemden en fazla benzer olanlarla aynı veri setinde sınıflandırılması yapılır.

1.2.Rastgele Orman (Random Forest) Algoritması

Rastgele Orman algoritmasında ağaçlar bir dizi orman oluşturur. Bu ormandaki ağaç sayısı arttıkça yüksek doğrulukta sonuçlar elde edilir. Kısaca, Rastgele Orman Algoritması sınıflandırma işlemi sırasında birden fazla karar ağacı kullanılarak sınıflandırma doğruluğunun yükseltilmesi hedeflenir. Breiman (2001) tarafından geliştirilen algorithmada amaç tek bir karar ağacı üretmek yerine her biri farklı öğrenilmiş veri setinden oluşan, fazla sayıda ağacın kararlarını birleştirmektir. Farklı eğitim kümeleri oluştururken önyükleme (bootstrap) ve rastgele özellik seçimi kullanılır. Rastgele Orman, p 'nin büyük ve n 'nin küçük olduğu durumlarda geçerli olan ve özellikler arasında etkileşimlerin yanı sıra korelasyonu hesaba katabilen, yaygın bir ağaç tabanlı veri madenciliği algoritmasıdır. Rastgele Orman, özellikle büyük boyutlu veri analizleri için de tercih edilebilir.

1.3.C4.5 (successor of ID3) Algoritması

Quinlan (1993), tarafından geliştirilen C4.5 algoritması, ID3 algoritmasından farklı olarak sürekli veriler kategorik hale dönüştürülebilir. Ayrıca ağaç üzerinde erişim sıklıklarına göre alt ağaçların farklı seviyelere taşınması da mümkündür. ID3 ağacının yaklaşımından farklı olarak C4.5 ağacında budama işlemi yapılmaktadır. ID3 ağacı üzerinde entropi hesabı yapılır ve bu değere göre karar noktaları belirlenir. ID3 algoritmasının değişkenleri birçok alt bölüme ayırması sırasında yaşanan aşırı öğrenme durumunun önüne geçilebilmesi için C4.5 algoritmasında ID3'ten daha farklı bir entropiye dayalı kriterlerden olan Gini kazanç oranı kullanılmaktadır. C4.5 algoritmasının, diğer karar ağaçlarından olan en büyük farkı normalizasyon yapılmasıdır. Algorithmada her özelliğin normalize edilmiş bilgi kazancı kullanılır. En iyi bilgi kazancını veren özellik karar ağacına eklenir ve bütün yollar için bu adımlar tekrar edilir. C4.5 karar ağacında ön budama ve son buda işlemleri yapılabilir.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın, uygulama materyali serbest erişimli veri sitesinden UCI (University of California, Irvine, 2019)'den sağlanmıştır.

Çalışmada, “meme kanserini” etkileyen değişkenlerin “karar ağaçları ve k-en yakın komşu” yöntemleriyle sınıflandırılması amacıyla, “116 meme kanseri öncesi ve postmenopozal kilolu kadına” ait veri seti kullanılmıştır (Tablo 1). Bu veri setinden; 9 adet değişken seçilmiştir. Veri seti, Kontrol (n=52) ve Hasta (n=64) olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır.

Tablo 1. Kullanılan veri setine ait tanımlayıcı istatistikler

		N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Maks.
Yaş	Kontrol	52	58.076	18.958	24.00	89.00
	Hasta	64	56.671	13.493	34.00	86.00
	Total	116	57.301	16.113	24.00	89.00
BMI	Kontrol	52	28.317	5.427	18.67	38.58
	Hasta	64	26.984	4.620	18.37	37.11
	Total	116	27.582	5.020	18.37	38.58
Glikoz	Kontrol	52	88.230	10.191	60.00	118.00
	Hasta	64	105.562	26.557	70.00	201.00
	Total	116	97.793	22.525	60.00	201.00
İnsülin	Kontrol	52	6.933	4.859	2.71	26.21
	Hasta	64	12.513	12.317	2.43	58.46
	Total	116	10.012	10.067	2.43	58.46
HOMA	Kontrol	52	1.552	1.218	.47	7.11
	Hasta	64	3.623	4.588	.51	25.05
	Total	116	2.695	3.642	.47	25.05
Leptin	Kontrol	52	26.637	19.334	4.31	83.48
	Hasta	64	26.596	19.212	6.33	90.28
	Total	116	26.615	19.183	4.31	90.28
Adiponectin	Kontrol	52	10.328	7.631	2.19	38.04
	Hasta	64	10.061	6.189	1.66	33.75
	Total	116	10.180	6.843	1.66	38.04
Resistin	Kontrol	52	11.614	11.447	3.29	82.10
	Hasta	64	17.253	12.636	3.21	55.22
	Total	116	14.726	12.390	3.21	82.10
MCP-1	Kontrol	52	499.730	292.242	45.84	1256.08
	Hasta	64	563.016	384.001	90.09	1698.44
	Total	116	534.647	345.912	45.84	1698.44

HOMA: İnsülin direncinin homeostatik değerlendirme (skoru),

MCP-1: Monosit Kemotaktik Proteini

Çalışmada “meme kanseri” cevap değişkeni ile açıklayıcı değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek üzere, “karar ağaçları” yöntemlerinden; “Rastgele Orman, C4.5 ve K-En Yakın Komşu” algoritmaları uygulanarak, bu yöntemlerin sınıflandırma performansları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre “meme kanserini en fazla etkileyen değişkenler” belirlenmiştir. Verilerin analizi için “Weka (ver.3.9)” istatistik paket programı kullanılmıştır.

Karar ağaçları ve k-en yakın komşu algoritmalarının performansını belirlemede, gerçek ve tahmin değerlerine ait; “doğru sınıflandırma, Kappa istatistiği, ortalama mutlak yüzde hata (MAPE), kök ortalama karesi hatası, göreceli mutlak hata, ortalama doğruluk” ölçütleri hesaplanmıştır. Analiz sonucunda algoritmaların performanslarına bağlı olarak meme kanseri üzerinde etkili olabilecek değişkenler elde edilmiştir.

3. Weka programı ile algoritmaların sınıflandırma performansları

Weka analiz programında algoritması bulunan “Rastgele Orman, C4.5 ve K-En Yakın Komşu” yöntemleri için sonuçlar bu programda analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir. Sınıflandırma performansları göz

önüne alınarak, en iyi tahmin değerini veren algoritmalar belirlenmeye çalışılmıştır.

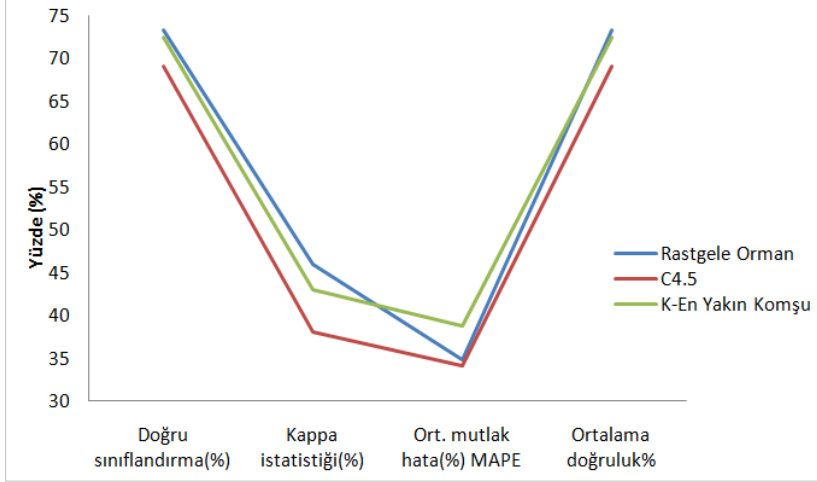
Tablo 2. Weka ile algoritmaların sınıflandırma performansları

Performans Ölçütü	Rastgele Orman	C4.5 Algoritması	K-En Yakın Komşu
Doğru sınıflandırma (%)	73.3	69.0	72.4
Kappa istatistiği	45.7	37.5	43.2
Ort. mutlak hata (%) MAPE	34.8	34.1	38.8
Kök ortalama karesi hatası	0.41	0.52	0.44
Göreceli mutlak hata (%)	70.4	68.8	78.5
Ortalama doğruluk (%)	73.5	69.2	72.6
Etkili Değişkenler	1	Glikoz	Glikoz
	2	Resistin	Resistin
	3	HOMA	HOMA
	4	Yaş	Yaş
	5	BKİ	BKİ
	6	İnsülin	İnsülin
	7	Leptin	Leptin

HOMA: İnsülin direncinin homeostatik değerlendirme skoru)

MAPE: Mean absolute percentage error,

Çalışmada ele alınan algoritmaların sınıflandırma performansları Tablo 2 ve Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kullanılan algoritmaların sınıflandırma performansları

Çalışmada elde edilen sonuçlara bakıldığında; kullanılan algoritmaların sınıflandırma performansları genel olarak birbirine yakın bulunmuştur. Ancak bu performans ölçülerine göre en iyi tahmin değerini veren yöntemler aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

Doğru Sınıflandırma: Bu tahmin ölçütü bakımından en yüksek tahmin oranı %73.3 ile “Rastgele Orman” algoritmasında gözlenmiştir.

Kappa İstatistiği: Bu tahmin ölçütü bakımından en yüksek tahmin oranı %45.7 ile “Rastgele Orman” algoritmasında gözlenmiştir.

Ortalama Mutlak Yüzde Hata (MAPE): Bu tahmin ölçütü bakımından en düşük oran %34.1 ile “C4.5” algoritmasında gözlenmiştir.

Ortalama Doğruluk: Bu tahmin ölçütü bakımından en yüksek tahmin oranı %73.5 ile “Rastgele Orman” algoritmasında gözlenmiştir.

Modele giren ve “meme kanseri varlığı” cevap değişkeni üzerinde etkili olan açıklayıcı değişkenler incelendiğinde; tüm algoritmelerde “Glikozun” en etkili değişken olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, ikinci sırada en etkili açıklayıcı değişken “Resistin” olmuştur. Üçüncü sırada etkili değişken olarak; “HOMA”, olarak gözlenmiştir. Diğer etkili değişkenler sırasıyla “Yaş, BKİ, Leptin, İnsülin” olarak belirlenmiştir.

Weka ile elde edilen sonuçlara göre, “doğru sınıflandırma oranı” bakımından en başarılı algoritmanın “Rastgele Orman” olduğu gözlenmiştir. Ortalama mutlak hata yüzdesi bakımından ise en iyi performans “C4.5” algoritmasında yer aldığı görülmektedir. Rastgele Orman algoritması yüksek doğruluk derecesi ile tahmin yapabilmekte ancak yanlış sınıflandırma hata oranları bakımından C4.5 algoritmasının daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Bu durum, öğrenme veri setinde “aşırı öğrenme (overfitting)” olduğunun belirtisi niteliğindedir. Sonuç olarak, Weka ile yapılan analiz sonucunda “Rastgele Orman” algoritmasının bir miktar daha iyi performans gösterdiği gözlenmiştir.

Genel olarak sonuçlar incelendiğinde; tüm algoritmaların “iyi sınıflandırma, yüksek tahmin ve düşük hata oranı” ile çalıştığı söylenebilir. Bu çalışma, meme kanseri şüphesiyle gelen yeni hastaların, meme kanserine sahip olup olmayacağına erken karar verme ve böylece koruyucu tedbirlerin alınması açısından araştırmacılara katkı sağlayabilir.

4. Tartışma ve Sonuç

Tıpta daha çok teşhise karar verme amacıyla kullanılan yöntemlerden olan veri madenciliğinin sağlık sektöründe kullanımı, sağlık hizmetlerinin daha etkin sunumu ve kaynakların daha verimli kullanılması açısından önemlidir. Bu çalışmada; “Rastgele Orman, C4.5 ve K-En Yakın Komşu” yöntemlerinin “meme kanserini” etkileyen faktörleri sınıflama ve belirleme amacıyla kullanılmıştır. Bu veri setinden elde edilen uygulama sonuçlarına göre söz konusu yöntemlerin performansları incelenmiştir. Buna göre, her algoritmada bir miktar değişiklik olmakla birlikte, benzer değişkenler modele girmiştir. Kullanılan algoritmelerde genel olarak ilk sırada “Glikoz” açıklayıcı değişkeni yer almıştır. Genel olarak, bu çalışmada kullanılan algoritmalara ait analiz sonuçları incelendiğinde; tüm algoritmaların “yüksek tahmin ve düşük hata oranı” ile çalıştığı söylenebilir. Ancak, “Rastgele Orman” algoritmasının diğer algoritmalara göre bir miktar daha iyi performansla sınıflandırma sağladığı gözlenmiştir (Tablo 2). Literatürde, birçok alanda veri madenciliği yöntemleri uygulanmış çalışmalar bulunmakta ve kullanılan yöntemlerin sınıflandırma başarıları karşılaştırılmaktadır. Bu yöntemlerin karşılaştırılması akademik

çalışmalara ve güncel uygulamalara fayda sağlamaktadır. Tıp alanında, bu algoritmaların sınıflandırmadaki tahmin başarıları ile ilgili çalışmalar sıkça yapılmaktadır. Yapılmış bu çalışmaların genel olarak yüksek performansla sınıflandırma yaptığı, örüntü desenini açıkladığı ve karar verme konusunda yardımcı olduğu görülmektedir.

Dünya genelinde sağlık hizmetleri, teknolojik değişimden önemli derecede etkilenmektedir. Bu nedenle karar verme süreçlerine yardımcı olabilecek algoritmalar yardımıyla geliştirilecek yapay zeka modelleri geleceğin vazgeçilmez gelişmeleri arasında yer alacaktır. Yapay zeka ile insan sağlığı açısından hızlı teşhis, tedavi planlaması, sonuçların doğruluğunun artması, tıbbi müdahalenin azalması ve kişiye özel tedavi yöntemlerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Meme kanseri taraması, erken teşhis, tedavide iyi bir sonuca varma olasılığını artırmak için önemlidir. Rutin konsültasyon ve toplanan kan tahlillerinde toplanabilecek verilere dayanan sağlam kestirim modelleri, daha fazla tarama aracı sunarak önemli bir katkı sağlamak için araştırılmaktadır. Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen malignitelerdendir. Meme kanseri üzerinde etkili olabilecek risklere ilişkin literatürde araştırmalar olmakla birlikte, bu hastalığa etki eden bazı etkenlerin (adipokinler, obezite, insülin, glikoz vb) rolü, halen bazı şüpheler taşımaktadır (Crisóstomo ve ark., 2016; Patrício ve ark., 2018).

Bu çalışmada rutin kan analizlerinde toplanabilecek verilere (Glikoz, İnsülin, HOMA, Leptin, Adiponektin, Resistin, MCP-1) ve kişisel özelliklere (Yaş ve Vücut Kitle İndeksi BKİ) dayanarak, meme kanseri varlığını veya yokluğunu gösteren etkili değişkenlerin sınıflandırılması hedeflenmiştir. Çalışmadaki veri setinin; “Rastgele Orman (random forest), C4.5 ve K-en yakın komşu” algoritmalarının Weka programı kullanılarak meme kanserinin varlığına etki eden faktörlerin yüksek doğrulukla erken belirlenmesi ve bu algoritmaların performanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kadınlarda meme kanser birçok faktörden etkilenmektedir. Dolayısıyla meme kanserini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyen faktörlerin karar vermedeki başarılarının belirlenmesiyle; hastalık şüphesi olan kadınların meme kanseri ihtimallerinin belirlenmesi, meme kanseri olup olmayacağına erken karar verilmesi, koruyucu tedbirlerin alınması ve toplum sağlığı açısından önemli olacaktır.

5. Referanslar

- [1] Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. Classification and Regression Trees. Taylor and Francis, Chapman&Hall/CRC. 1984.
- [2] Breiman L. Random Forests. J Mach Learn. 2001;45(1):5-32.
- [3] Crisóstomo J, Matafome P, Santos-Silva D, Gomes AL, Gomes M, Patrício M, Letra L, Sarmento-Ribeiro AB, Santos L, Seic R. Hyperresistinemia and metabolic dysregulation: a risky crosstalk in obese breast cancer. Endocrine 2016;53(2):433-42.
- [4] Cover TM ve Hart PE. [Nearest neighbor pattern classification]. IEEE Trans Inf Theory 1967;13(1):21-7.

- [5] Mingers J. [An empirical comparison of selection measures for decision-tree induction]. J Mach Learn 1989;3(4):227-43.
- [6] Quinlan JR. [Simplifying decision trees]. Int J Man-Mach Stud 1987;27(3):221-34.
- [7] Quinlan JR. [Decision trees and decision-making]. IEEE Trans Syst Man Cybern 1990;20(2):339-46.
- [8] Quinlan JR. C4.5: Programs for Machine Learning. Morgan Kaufmann: Sn Mateo. CA; 1993.
- [9] Quinlan JR. C4.5: programs for machine learning. Elsevier; 2014.
- [10] Patrício M, Pereira J, Crisóstomo J, Matafome P, Gomes M, Seiça R. Using Resistin, Glucose, Age and BMI to predict the presence of breast cancer. BMC Cancer 2018;18(1):29-30.
- [11] UCI 2018. [internet] [ET: 10.07.2019]. Erişim adresi: <https://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Breast+Cancer+Coimbra#>

CHAPTER 4

**Alzheimer Hastalığı Patogenezini Açıklayan Hipotezler ve
Güncel İlaç Araştırmaları (Saliha Ayşenur Çam)**

Alzheimer Hastalığı Patogenezini Açıklayan Hipotezler ve Güncel İlaç Araştırmaları

Saliha Ayşenur Çam

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, ANKARA,
aysenurcam@gmail.com

1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), beynin hipokampus ve korteks bölgelerinde geri dönüşümsüz nöron hasarı ile bilişsel işlevlerde bozulma ve öğrenme kabiliyetinin giderek azalması ile kendini gösteren sinsi başlangıçlı, yavaş seyirli bir hastalıktır. En yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer, dünya genelindeki bunama olgularının yaklaşık %50-80'inin nedenidir. Zihinsel işlevlerde gerilemenin yanı sıra hastalığa kişilik ve davranış bozuklukları da eşlik eder (1, 2).

Alzheimer hastalığı ilk defa Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından 20. yy'ın başlarında tanımlanmıştır (3). Ancak AH'nin, bunamanın yaygın bir nedeni ve komplikasyonları ile hastaların ölümüne yol açan önemli bir hastalık olduğunun anlaşılması yaklaşık 70 seneyi bulmuştur (4). Günümüzde AH, belirli genlerin taşınmasına göre (ailesel ve sporadik) ve başlangıç yaşına göre (erken ve geç başlangıçlı) sınıflandırılır. Vakaların büyük çoğunluğu sporadik ve geç başlangıçlıdır (5).

Alzheimer'ın ailesel ve sporadik iki formunun belirtileri benzerlik göstermesine rağmen aynı değildir. Ayrıca hastalığın kalıtsal biçimi ile ilgili vakalar kendi içlerinde klinik ve patolojik belirtilerinde büyük farklılık gösterebilir. Bilişsel hastalık belirtileri, diğer bilişsel işlevlerin kademeli olarak kaybedilmesiyle birlikte, önce kısa süreli, daha sonra uzun süreli hafıza hasarı ile kendini göstermektedir (6).

Alzheimer, hafıza kaybı, konuşma zorlukları ve muhakeme güçlüğü gibi bilişsel işlev bozukluklarına ilaveten psikiyatrik belirtiler ve davranış bozuklukları, depresyon, halüsinasyonlar, sanrı ve ajitasyon gibi bilişsel olmayan bozuklukların da görüldüğü bir hastalıktır. Bilişsel bozukluklar, AH'nin tipik özellikleri ortaya çıkmadan çok önce görülmeye başlar ve tüm belirtiler hastalık şiddetine bağlı olarak giderek ağırlaşır. Bilişsel bozulmalar ve diğer sorunların artışı ile hastalığın son aşamasında hasta günlük faaliyetlerini sürdürebilmek için devamlı desteğe ihtiyaç duyacak hale gelir (1).

Türkiye'de 2008 yılında yapılan bir araştırmaya göre muhtemel AH prevalansı Batı ülkelerine benzer olarak %11 bulunmuştur (7). TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre AH nedeniyle ölen yaşlıların oranı 2011 yılında %2.9 iken 2015 yılında %4.3'e, 2017'de %4.6'ya yükselmiştir. Yine TÜİK verilerine göre beklenen yaşam süresinin her iki cinsiyet için de artması ve nüfus verileri göz önüne alınarak günümüzde 300.000 olduğu tahmin edilen Alzheimerlı hasta sayısının, önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir (8, 9).

Son verilere göre 2018'de ABD'de 5.7 milyon Amerikalı'nın Alzheimer tipi bunama ile yaşadığı, bu hastaların da 5.5 milyonunun 65 yaş ve üzeri olduğu

tahmin edilmektedir. ABD’de yapılan bir araştırmaya göre 65 yaşın üzerindeki her 10 kişiden 1’inde (%10) AH görülürken, görülme sıklığı yaş ile katlanarak artmaktadır (65-74 yaşta %16, 75-84 yaşta %44, 85 yaş ve üstünde %37). Alzheimer tipi bunama hastalarının büyük çoğunluğunu (%81) 75 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır (10).

Dünya üzerinde bunamadan etkilenen 50 milyon civarında hasta bulunduğu öngörülmektedir. Bu vakaların çoğu AH ile ilişkilidir (11). Yaş, Alzheimer için en önemli risk faktörüdür. Yaşlı nüfusta her yıl 5-7 milyon yeni AH vakası olduğu tahmin edilmektedir (12). Dünya genelinde 65 yaşın üzerindeki insan sayısının 2000 yılından 2030 yılına kadar 420 milyondan yaklaşık 1 milyara çıkacağı tahmin edilmektedir (13). Ortalama yaşam süresinin arttığı gelişmekte olan ülkelerde AH prevalansının 20 yıl içinde iki katına çıkması beklenmektedir (14). Yapılan bir araştırmaya göre, ABD’de Alzheimer ve diğer bunama türlerinin prevalansı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (15). Ayrıca TÜİK 2015 verilerine göre ülkemizde erkeklerin %3.5’i, kadınların %5.2’sinin ölüm nedeninin AH olduğu belirlenmiştir. Bu oranlar 2017’de erkeklerde %3.6, kadınlarda %5.6’ya yükselmiştir (8, 9).

1.1.Alzheimer Hastalığı Etiyolojisi

Alzheimer’ın ailesel biçimi, yaşamın erken dönemlerinde yani 50 yaş ve öncesinde başlaması ile ayırt edilir. Ailesel AH, Amiloid prekürsör protein (APP) (16), Presenilin 1 (PSEN1) ve Presenilin 2 (PSEN2) (17, 18) genlerindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ailesel risk faktörlerinde APP genindeki mutasyonun yanı sıra, APP’den amiloid beta (A β) oluşumunu artıran γ -sekretazın bileşeni olan PSEN1 ve PSEN2 genlerinde oluşan mutasyon γ -sekretaz aktivitesini değiştirerek A β ₁₋₄₀ ve A β ₁₋₄₂ oluşumunu artırır (19).

Alzheimer’ın sporadik formu genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. En büyük risk faktörleri yaşlılık, Alzheimer aile öyküsüne sahip olmak ve Apolipoprotein E (APOE) geni ϵ 4 alleli taşıyıcılığıdır (20). Kronik hastalıkların çoğunda olduğu gibi sporadik Alzheimer hastalığının oluşumunda da birden fazla faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Alzheimer, ihtiyarlanmanın doğal bir sonucu olmasa da yaş, bu hastalık için en önemli risk faktörüdür. Birinci dereceden akrabalarında Alzheimer hastalığı bulunan kişilerin, bulunmayanlara göre AH’ye yakalanma riski daha yüksektir. Birden fazla birinci derece akrabasında AH görülenlerde bu oran daha da artmaktadır (15).

Kanda kolesterolü taşımakla görevli lipoproteinlerin yapısında bulunan apolipoproteinlerden biri apolipoprotein E’ye ait bilgiyi APOE geni sağlar. Her birey anne ve babasından APOE geninin üç formundan birini – ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4- genetik olarak alır. En yaygın formu ϵ 3 olup ikinci sırada ϵ 4 formu gelmektedir. İnsanların %5-35’i, ϵ 4’ün bir veya iki kopyasına sahiptir. Bu genin ϵ 4 formuna sahip olanların, diğer iki forma sahip olanlara göre Alzheimer olma riskinin arttığı bildirilmiştir. Genin ϵ 3 formunu taşıyanlarla kıyaslandığında ϵ 4’ün bir kopyasını taşıyanlar üç, iki kopyasını taşıyanlar sekiz ilâ on iki kat daha fazla Alzheimer olma riski taşır. Ayrıca ϵ 4 formu taşıyanlar, genç yaşta AH’ye yakalanmaya daha yatkındır. Alzheimer

hastalığına sahip bireylerde yapılan çeşitli araştırmalarda APOE-ε4 geninin bir veya iki kopyasının varlığının toplum genelinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (21). APOE-ε4 geni dışında bugüne kadar 20'den fazla lokusun Alzheimer riskini az da olsa artırdığı bilinmektedir (22).

Alzheimer patolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen ilave risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve hareketsiz yaşam tarzı, alkol bağımlılığı, yüksek yağlı diyet ve sigara sayılabilir. Ayrıca, sağlıklı bir diyet ve ömür boyu devam eden öğrenme/bilişsel eğitimin, bilişsel işlevde düşüş riskini azaltabileceğine dair güçlü kanıtlar da vardır (15).

1.2. Alzheimer Hastalığı Tanı ve Prognozu

Alzheimer tanısı için mutabakat sağlanan kesin bir kılavuz olmamakla birlikte, yaygın olarak kullanılan çeşitli tanı kriterleri bulunmaktadır. Bu amaçla en yaygın olarak DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) ve NIA-AA (National Institute on Aging–Alzheimer's Association) tanı kriterleri kullanılmaktadır (23). Bu kriterlere göre AH üç evreye ayrılır: beyinde değişikliklerin başladığı fakat belirti görülmeyen preklinik evre, günlük hayatın sürdürülebildiği ve ciddi olmayan bilişsel bozuklukların gözlemlendiği AH kaynaklı hafif bilişsel bozukluk evresi, hafıza ve davranış bozukluklarının günlük hayatı önemli derecede etkilediği bunama evresi. Hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkmadan 20 yıl öncesinde bile beyinde patolojik değişikliklerin oluşmasının mümkün olduğu gösterilmiştir. Sonradan yapılan düzenlemelerle preklinik evre, hastalık evrelerine dahil edilmiştir (15).

Güncel NIA-AA tanı kriterleri; öğrenme güçlüğü, bellek bozukluğu, yönetsel işlev (sıralama, soyut düşünme, planlama vb) kaybı, kişilik değişikliği, konuşma sorunları gibi belirtiler dikkate alınarak bunama tanısı konulduktan sonra, AH varlığının teşhisi için hastalığa özel durumların incelenmesini önerir. Alzheimer ile karışabilecek diğer hastalık ihtimallerinin dışlanması, bilişsel bozukluğun şiddeti ve şekli, AH ile ilişkili gen mutasyonlarının varlığı incelenir. Güncel kılavuzlarda klinisyenin hastalık ile ilişkilendirilebilecek belirtileri gözlemesinin yanı sıra çeşitli biyobelirteçler de hastalık teşhisi için kullanılmaktadır (15). Alzheimer tanısı için benzer belirtiler gösteren merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilişkili diğer hastalıkların dışlanması amacıyla Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) gibi görüntüleme tekniklerine başvurulabilir (23).

Alzheimer'ın kesin tanısının konulmasında biyopsi veya otopsi gerektiği için, hastalığın teşhisine yardımcı olabilecek biyobelirteçler araştırılmaktadır. Günümüzde AH ile ilişkilendirilen biyobelirteçler arasında; görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen beyindeki Aβ birikimleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) Aβ ve tau düzeyleri, kanda belirli protein grupları bulunmaktadır. AH tanısında güvenle kullanılabilecek biyobelirteçler keşfedilirse hastalık preklinik evrede fark edilerek ilerlemesini önlemek mümkün olabilir. Ancak nörogörüntüleme yöntemleri, biyobelirteçler ve nöropsikolojik değerlendirme

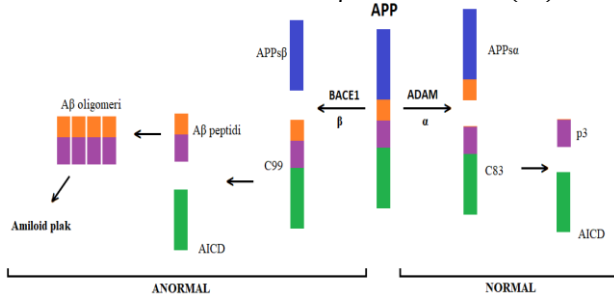
testleri için kesin tanıda kullanılacak ortak kriterler henüz belirlenememiştir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (15, 23).

1.3. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi

Alzheimer'ın patofizyolojisi ile ilgili görüşler, Alois Alzheimer'ın 1906 yılında beyinde amiloid plaklar ve hiperfosforile nörofibriler yumakları (NfY) gözlemlemesiyle başlamıştır (3). George Glenner ve Caine Wong tarafından 1984 yılında meningoovasküler A β 'nin izolasyonu ve diziliminin kısmen ortaya çıkarılması, A β 'nin temel mekanizmaları için modern araştırmaların kapısını aralamıştır (24).

Otuz yılı aşkın süredir hastalığın çok bileşenli patofizyolojisini açıklamak için kolinerjik hipotez, A β hipotezi, tau hipotezi ve enflamasyon hipotezi gibi hipotezler öne sürülmüştür. Alzheimer'la ilgili araştırmalar artış gösterse de halen hastalığın kesin nedeni ve patolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Alzheimer hastalığında kişilerin beyinde görülen başlıca patolojik değişimler; senil plaklar, NfY ve nöronal kayıp oluşmasıdır. Senil plaklar, büyük ölçüde transmembranal APP'nin proteolitik klevajı (yarılması) ile üretilen A β 'dan oluşur. Tip I transmembran glikoprotein olan APP, sinaptik işlev, yapı, plastisite, uzaysal bellek, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör işlevi, nöronal olgunlaşma ve farklılaşma ve dendritik omurga oluşumunun düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar (5). Ayrıca hücre içi kalsiyumun düzenlenmesi, metal iyon homeostazi, kolesterol bağlama ve hücre büyümesinde rol oynadığı ortaya konmuştur. APP'nin fibroblastların çoğalmasında uyarmak için bir otokrin faktör ve hücre adezyonunda modülatör olarak da rol oynayabileceği öne sürülmektedir (25). Moleküler düzeyde yapılan araştırmalarla APP'nin önce α sekretazlar veya β sekretazlar (BACE) ile sonrasında γ sekretazlar ile iki proteolitik parçalanma geçirdiği bulunmuştur (2). Şekil 1' de görüldüğü gibi, amiloidojenik olmayan yolla APP önce α sekretaz ile, amiloidojenik yolla ise β sekretaz enzimleri ile kesilir. Protein, α sekretaz ile kesildiğinde sAPP α ve C83 fragmanı oluşur. Hücre membranında C83 fragmanı kalırken sAPP α ekstraselüler aralığa salınır. Protein, β sekretaz ile kesildiğinde, sAPP β ve C99 fragmanı oluşur. Hücre membranında C99 kalırken sAPP β ekstraselüler aralığa salınır. Ardından γ sekretaz ile C83'ten AICD (APP intraselüler domain) ve toksik olmayan P3 oluşurken, C99'dan, AICD ve toksik A β fragmanları oluşur (26). Bu proteolitik bölünme ile birden fazla A β formu üretilir (14).



Şekil 1: APP'nin sekretazlarla işlenmesi sonucu amiloid plak oluşumu

En yaygın bulunan A β formu A β_{1-40} 'tır. Senil plaklarda baskın ve daha çok amiloidojenik olan A β_{1-42} , A β_{1-40} 'a göre daha az üretilir. Ancak A β_{1-42} toplanma eğilimi gösterir ve ilerleyen yaşla birlikte çökelir (2). Bu peptid, farklılaşmış nöronlarda hasar oluşturabilir, hatta doğrudan nöronun ölümüne neden olabilir. Dolaylı olarak ise, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini teşvik edebildiği; β -katlı agregatlar, fibriler A β ve NFY'lerin de klasik kompleman yolunu *in vitro* olarak doğrudan aktive edebildiği gösterilmiştir (27).

Alzheimer'ın temel patolojik bulgularından olan NFY'nin ana bileşeni fosforile tau proteindir. Tau, hücre içi iskeletin bütünlüğünün sağlanması, aksonal iletinin sürdürülmesi ve mikrotübüllerin stabilize edilmesinde rol alır. Kinaz aktivitesinin artması ve fosfatazların aktivitesinin azalması, AH'de fosforile tau düzeyini artırarak taunun mikrotübüllere bağlanmasını azaltır. Mikrotübüllere bağlanamayan tau proteinleri polimerleşerek çift sarmallı lifler oluşturur. Bu lifler NFY'lere dönüşür ve aksonal iletinin bozulması, hücre hasarı ve nihayetinde nöron ölümüne neden olur. NFY'ler aksonal bağlantı ile yayılır (28).

Nöroenflamasyon, diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi AH'de de patofizyolojik değişikliklerde rol oynar. Kronik enflamasyon, AH'de beyinde oluşan karakteristik değişikliklerden biridir (29). Aşırı enflamatuvar cevap hastalık patolojisine neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Alzheimer hastalarının beyin dokusu ve serumlarının incelendiği çalışmalarda 90'lı yılların başında TNF- α ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokin düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu bulunmuştur (30). Daha sonra yapılan çalışmalarda da Alzheimer hastalarının MSS'de sitokin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bazı sitokinlerin (IL-10, IL-12, IL-6, IL-8 ve IL-1 β) düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmediğini ortaya koyan araştırmalar olsa da bazı çalışmalarda AH'de TNF- α , IL-6, IL-8, IL-6 ve GM-CSF düzeylerinin kontrollere göre arttığı bulunmuştur (31). Nöroenflamasyon, nöronal hasara karşı MSS'nin enflamatuvar cevabını gösterir. Astrositler ve mikroglial hücreler, MSS'de enflamatuvar cevapta rol alan ana hücrelerdir. Mikroglial hücreler, MSS'nin yerleşik makrofajlarıdır, MSS hücre popülasyonunun yaklaşık %10'unu oluştururlar. Mikroglialar nörogenezde, nöronal plastisitede ve rejenerasyonda görevli olmalarının yanı sıra herhangi bir beyin hasarı durumunda ilk immün savunma hattında da önemli rol oynarlar. Toksik ürünleri fagosite etme, sitotoksik faktör salımı yapma ve antijen sunma yeteneğine sahiptirler (32). Yabancı bir uyarının yokluğunda istirahat halinde ve etkisiz olan mikroglial hücreler, dallanmış morfolojileri ile nöronları ve aktivitelerini etkilemeden yakın bölgeleri ve çevrelerini tarayabilir ve birkaç saatte tüm beyin parenkimasını kontrolden geçirebilirler. Aktif hale geldiklerinde, morfolojik değişikliklere uğrayarak aktif ameboid görünüme kavuşur ve hareketli hale geçerler (33). Hasarlı bölgeye ulaşabilen bu hücreler uzun süre aktif fenotipte kalıp sitokin salabildikleri için MSS hasarını kötüleştiren nörotoksik etki oluşturabilirler (34). Farelerde yapılan bir çalışmada, amiloid birikiminin enflamatuvar koşullar altında arttığı gösterilmiştir. Böylece doğrudan nörotoksik etkiden ayrı olarak, aktif mikroglia ve astrositlerin A β birikimini artırabileceği öne sürülmektedir (35).

Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda enflamatuvar faktörlerin karmaşıklığına bağlı olarak hücrel enflamatuvar değişikliklerin hem yararlı hem zararlı sonuçlar doğurabileceği düşünülmektedir (36). Kaspazlar, hücrel apoptozu düzenlediği bilinen proteazlardır. Kaspaz 1'in pro-enflamatuvar sitokinlerin olgunlaşması için esas olduğu bilinirken, kaspaz 3, 7 ve 8'in protein kinaz C- γ bağımlı bir sinyalleme yoluyla mikroglial aktivasyonu düzenleyebildikleri gösterilmiştir (37). Kemokinler ve kompleman faktörleri de önemli nöroenflamatuvar mediyatörlerdir. Nöroenflamasyonda, kemokinlerin MSS'de upregüle edilerek astrosit ve mikrogliaların kemotaksisini teşvik ettiği gösterilmiştir. A β 'nin kompleman sistemini alternatif yoldan da aktive ettiği bilinmektedir; C3a, C3b ve C5a, mikroglial hücrelerin kemotaksi ve fagositik faaliyetlerinde rol alır (38). Prostaglandinler (PGD), nöroenflamasyonun modülasyonunda rol alır. Bu 20-karbonlu doymuş yağ asitleri, bir uyarıcıya cevap olarak siklooksijenaz (COX) yolağı tarafından üretilir. Beyinde normal olarak ifade edilen COX-1 ve COX-2'nin nörodejenerasyonda etkilerinin olduğu bilinmektedir. Nörodejeneratif bozukluklarda, hem nöronlarda hem de glial hücrelerde özellikle COX-2 ifadesi uyarılır. Alzheimer hastalarının frontal korteksinde PGD2 düzeylerinin kontrollere göre artmış olduğu bulunmuştur. Hem Alzheimer hastalarında hem de fare hastalık modellerinde, senil plaklardaki mikroglia ve astrositlerde PGD2 sentaz ve PGD2 reseptörünün upregüle edildiği görülmüştür (31). Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların AH tedavisinde etkisiz bulunduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, bazı ilaçların COX-2 enzim inhibisyonu aracılığıyla prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan düzeylerini düşürerek AH riskini azalttığını ortaya koyan çalışmalar vardır (39, 40).

Alzheimer patolojisinde damar işlev değişiklikleri önemli bir role sahiptir. Kan beyin engeli ve mikrodamar işlevinde bozulmalar nörodejenerasyonda önemli rol oynar. Azalmış/düzensiz kan akımının hayvan modellerinde AH'nin nöropatolojisini güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca AH'li beyin mikrodamarları nöronal hasara katkıda bulunabilen daha yüksek miktarlarda sitokin salgılar (31).

Kalsiyum, birçok reseptör, protein ve iyon kanalına bağlanan ve konsantrasyon farkı oluşturan önemli fizyolojik görevlere sahip bir hücre içi habercidir. Hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi için hücre içi kalsiyum homeostazının düzenlenmesi önemlidir. Endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondri, kalsiyum homeostazında ana role sahip organellerdir. Kalsiyumun plazma membranından akışını sağlayan en önemli iki sistem kalsiyum ATPaz pompası ve sodyum-kalsiyum (Na^+ - Ca^{+2}) pompasıdır. (41). Nöronların kalsiyumu içe alımı, dışa atımı ve hücre içi bölümlere taşınması AH'de bozulur. Normalde kalsiyumun ER'den taşınmasında rol alan PSEN'lerin mutasyonu kalsiyum homeostazını bozar (42). Kalsiyum taşınmasının bozulması; kalsiyum tamponlama kapasitelerinde değişiklikler, kalsiyum kanal aktivitelerinin değişmesi, eksitotoksiste veya mitokondriyal işlev bozulması gibi çeşitli mekanizmaları içerir. Özellikle A β , membran ilişkili oksidatif stresi artırarak ve membranda por oluşturarak hücrel kalsiyumun aşırı artışı destekleyebilir (43). Anormal A β metabolizmasının kalsiyum upregülasyonunu uyardığı ve artmış hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun

bilişsel işlevlerin azalması ve hücrelerin apoptozu ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (44).

Moleküler seviyede, hastalığın karmaşık ilerleyişine metal iyon metabolizması bozuklukları (demir, bakır ve çinko), NMDA reseptörleri ile ilgili sinyal yollarının bozulması, nöronların hücre döngüsüne tekrar girmesi (re-entry), lipid metabolizmasının bozulması, oksidatif stres ve mitokondriyal yapı ve işlevde bozukluklar eşlik eder (6).

Alzheimer patofizyolojisini aydınlatmak için birçok hipotez sunulmuştur.

Kolinerjik Hipotez

Alzheimer patolojisini açıklamaya yönelik en eski hipotez kolinerjik hipotezdir. Bu hipoteze göre beynin çeşitli bölgelerinde kolinerjik faaliyette bozulma hastalık gelişimine yol açar. Biyokimyasal araştırmalar AH hastalarının serebral korteks ve beynin diğer bölümlerinde kolin asetiltransferaz ve asetilkolinesteraz aktivitesinin normal bireylere göre düşük olduğunu göstermiştir. Aβ'nın kolinerjik sinir iletimini engellediği *in vitro* olarak gösterilmiştir (45). Presinaptik kolinerjik terminallerde bulunan nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptör sayısındaki azalmanın, bilişsel işlevleri düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (46). Alzheimerlı hastaların post-mortem beyin dokularının biyokimyasal olarak incelendiği çalışmalarda, kolin asetiltransferaz aktivitesi (47), asetilkolin sentezi (48), kolin alımı (49) ve asetilkolin salınımında azalma (50) olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde serebral korteks ve diğer alanlardaki kolinerjik sinir iletimindeki kaybın AH'de görülen bilişsel işlev bozulmalarına önemli ölçüde katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (51).

Kolinerjik sistemle ilişkili başka bir hipotezde spesifik nörotrofik hormon eksikliğinin kolinerjik işlev kaybına yol açtığı öne sürülmektedir. Nörotrofinler nöronal faaliyetin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Nörotrofin ailesi, sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3, nörotrofin-4=5 ve nörotrofin-6, duyuşsal ve sempatik sinir sisteminin gelişimi ve sürdürülmesinde, merkezi sinir sisteminin kolinerjik ve bilişsel işlevleri ve bellek oluşumunda önemli rol oynar. Alzheimer hastalarının beyinlerinde NGF, NGF reseptörü TrkA ve BDNF düzeylerinin düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (51).

Amiloid Beta Kaskad Hipotezi

Amiloid beta kaskad hipotezi 90'ların başında öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre AH'ye yol açan sinaptik iletimde bozulma ve nörodejenerasyona sebep olan ana faktör amiloid plakların veya oligomerlerin oluşumudur (52). Amiloid hipotezi, beyinde aşırı miktarda Aβ peptidinin, özellikle Aβ₁₋₄₂'nin, amiloid plaklar, nörofibriller yumaklar, sinaps kaybı ve nihai nöronal hücre ölümünü içeren AH ile ilgili patolojiden sorumlu olmasına dayanır (14).

Hücre dışında gözlenen amiloid plaklar, AH'de en belirgin nöropatolojik bulgulardan biridir. Normalde α-sekretaz ile işlenen APP'nin, anormal olarak ve β- ve ardından γ-sekretazlar tarafından işlenmesi sonucu 39-43 aminoasitlik, 4 kDa ağırlığında Aβ peptidleri oluşur. Sağlıklı bireylerde α-sekretaz etkinliği baskınken, AH'li bireylerde artmış β-sekretaz aktivitesi, Aβ

üretim ve klerensi arasındaki bir dengesizlik oluşturur. Bunun sonucunda fazla üretilen A β peptidleri fibril ve plak oluşturmaya meyillidir. Bu peptidler çözünebilir oligomerler halinde kümelenir ve beta-katlı konformasyonda çözünmeyen fibriller oluşturarak kümelenir ve birleşerek diffüz senil plaklarda depolanır (1, 24).

Amiloid plaklar, A β 'nın yanı sıra proteoglikanları, apolipoproteinleri, akut faz proteinleri, kemokinler, sitokinler gibi enflamatuvar molekülleri, seruloplazmin, ferritin gibi antioksidan proteinleri, proteaz ve klerens ile ilişkili proteinleri, kolinesterazlar ve metal iyonlarını (çinko, bakır ve demir) ve başka birçok bileşeni içerir (53).

Plakların temel bileşeni olan A β ₁₋₄₂ oligomerleri, oksidatif hasarı indükler, tau hiperfosforilasyonunu artırır ve bunun sonucunda sinaps ve mitokondriler üzerinde toksik etkiler oluşturur (54). Mikroglial aktivasyon, IL-1 β , TNF- α ve interferon gama (IFN- γ) dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımını uyarır. Bu sitokinler daha fazla A β ₁₋₄₂ oligomeri üretmek için yakındaki astrosit-nöronu uyarır, böylece daha fazla A β ₁₋₄₂ üretimini ve yayılımını teşvik ederler (55). Ayrıca A β oligomerleri, nöron-astrodit kompleksi ile ilişkili oligodendrogliaların yıkımına da yol açar. Bu oligomer agregatlarının AH'li beyinlerde nöronal ve vasküler dejenerasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu agregasyon, özellikle indirgenmiş glutatyon (GSH) içeriği düşük, demir konsantrasyonu yüksek olduğu için oksijen radikallerini süpürme yeteneği yetersiz olan oligodendroglialara karşı oksidatif stres ile sonuçlanır (1).

Tau hipotezi

Tau proteininin AH hastalarının beyin dokusunda birikimi ilk kez 1986'da tanımlanmıştır (56). Tau fosforilasyonunun AH'de NFY oluşmasına katkı sağlama potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür. AH'li hastalarda, tau proteinlerindeki bazı aminoasitlerin hiperfosforilasyonu, proteinlerin mikrotübüllerden ayrılması ile transport yapısının bozulmasına ve nöronların açlığına, nihayetinde hücre ölümüne neden olur. Dolayısıyla hiperfosforile tau, hücre içi nörofibriller değişiklikler ve AH ve ilgili tauopatilerin patogenezinde önemli role sahiptir (14).

Hücre içinde bulunan NFY'ler, hiperfosforile tau proteinleri tarafından oluşturulmuş eşleştirilmiş sarmal filamentlerdir. Hiperfosforilasyon eşleştirilmiş sarmal filamentlerde tau agregasyonunu kolaylaştırır, mikrotübüllerin destabilizasyonuna, membran dejenerasyonuna ve nöronal hasara yol açar. Alzheimer'da görülen nörofibriller yumaklar amigdala, hipokampal oluşum, parahipokampal girus ve temporal asosiyasyon korteksinde bulunurken, senil plaklar striatumda bulunur (31).

1.4.Alzheimer Hastalığı Tedavisi

Alzheimer tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin, galantamin ve NMDA reseptör antagonisti memantin kullanılmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri ile, AH'de azalan kolinerjik aktiviteyi artırmak hedeflenmektedir. Bu yaklaşım, ölümcül Alzheimer tipi bunamanın belirtilerine neden olan nöron hasar ve yıkımını durdurmaz veya geri

döndüremez. Alzheimer tedavisi için FDA tarafından onaylı bu ilaçlar beyinde nörotransmitter miktarını artırarak geçici olarak belirtileri iyileştirmektedir. Bu ilaçların etkinliği kullanım süresi ile sınırlıdır ve bireyler arasında değişiklik gösterir (15, 51). Kolinesteraz inhibitörleri, tedavinin başlarında bilişsel performansı ve günlük faaliyetleri yürütebilirliği sağlamaya yardımcı olur. Bilişsel işlevler giderek azalsa da tedavinin sürdürülmesi bazı yararlar sağlayabilir. Memantin, tek başına veya bir kolinesteraz inhibitörü ile beraber kullanıldığında orta ila şiddetli bunama görülen hastalarda fayda sağlayabilir (1).

Farmakolojik olmayan tedaviler gündelik hayatı sürdürmek ve genel yaşam kalitesini artırmak için bilişsel işlevlerin sürdürülmesi veya geliştirilmesi amacıyla uygulanır. Ayrıca, depresyon, apati, dalgınlık, uyku bozuklukları, ajitasyon ve saldırganlık gibi davranışsal belirtilerin azaltılması amacı ile de kullanılabilirler. Bu yöntemlere örnek olarak bilgisayarlı hafıza eğitimi, hafızayı canlandırmak için en sevilen müziği dinleme, uyku bozukluklarını azaltmak için uygulanan çeşitli yöntemler verilebilir (15).

Bilişsel rehabilitasyon, yalnızca hastaya değil, yakınları ve bakıcılarına yönelik destek programlarını ve tüm bilişsel eğitim programlarını içerir. Bilişsel eğitim hafıza, dikkat, lisan gibi belirli alanlarda planlanmış standart çalışmaların uygulanmasıdır. Bireysel şekilde veya grup aktivitesi şeklinde uygulanabilmektedir (57).

Tüm bunlara rağmen, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin Alzheimer hastalığında radikal olarak iyileşme sağladığı gösterilememiştir (15).

1.5. Alzheimer Hastalığında Güncel İlaç Araştırmaları

Alzheimer tedavisi için 2002-2014 yılları arasında, 244 ilaç aday molekülünün clinicaltrials.gov'a kayıtlı klinik araştırması yapılmasına rağmen, bunlardan yalnızca biri klinik araştırmaları başarı ile tamamlayıp FDA'dan onay almıştır. Hastalığı tedavi etmek veya ilerlemesini durdurmak için birçok ilaç adayı araştırılmasına rağmen 2003 yılından beri onay alan ilaç olmamıştır (15).

Kullanımda olan asetilkolin esteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistinin hastalık patolojisini geriletmemesi, yeni tedavi stratejilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda en büyük hedef A β ve Tau'yu merkeze alan araştırmalardır. Anti-amiloid yaklaşım; A β üretimi, taşınması, agregasyonu, yıkımını hedef alır (1). Umut verici sonuçlar beklenen olası tedavi stratejileri; γ - ve β -sekretaz inhibitörleri, A β aşılması, Cu-Zn şelatörleri, kolesterol düşürücü ilaçlar, statinler ve non-steroid antienflamatuvar ilaçları içerir (1). Son 30 yılda AH tedavisi için yapılan ilaç araştırmalarının çoğu toksik A β agregatlarının birikimini önlemeyi hedefleyen çalışmalardır. Ancak hiçbir klinik araştırmaları başarıyla sonuçlandıramamıştır (58).

Transgenik fareler kullanılarak yapılan bir çalışmada kan beyin engeline düşük dansiteli lipoprotein ile ilişkili proteinin (LRP) A β 'ya bağlanarak klerensini artırdığı ve A β -indüklü LRP kaybının A β birikimine neden olduğunun anlaşılması, LRP'yi AH tedavisinde hedef haline getirmiştir (59).

Alzheimer modeli oluşturulan farelere uygulanan rekombinant LRP-IV, farelerde doğal olarak bulunan sLRP'nin yerini alarak A β 'nın uzaklaştırılmasını artırmıştır (60).

A β yıkımında rol alan proteazlardan olan neprisilin, İnsülin Parçalayan Enzim ve neprisilinin etkinliğini artıran somatostatin de tedavi yaklaşımlarında hedef moleküllerdendir. Kallikrein ilişkili Peptidaz 7, diğerlerinden farklı olarak fibril yapıdaki A β 'yı da parçalayabilen yakın zamanda keşfedilen bir enzimdir ve AH tedavisinde hedeflerden biridir (61).

Mikrotübül stabilizasyonu yapan bileşikler de tau patolojisini önlemede araştırılan bileşiklerdendir (28). Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlara metilen mavisi yüklü nanokompozit uygulanmasının tau üzerinden AH patolojisini azalttığı ortaya konmuştur (62).

Oksidatif stresin AH'de önemli rol oynaması nedeniyle antioksidan özellikli maddelerin kullanımının AH tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan araştırmalarda AH hayvan modellerinde, antioksidan sodyum selenat, L-selenometiyonin, E vitamini, ferulik asit, D vitamini, melatonin, MitoQ ve koenzimlerin A β moleküllerinin sayısını azalttığı ortaya konmuştur (63).

Klinik araştırmalarda A β 'yı hedefleyen; Gantenerumab (RO4909832), CAD106, Solanezumab (LY2062430), Crenezumab, E2609, CNP520, ALZT-OP1a/b, Tau'yu hedef alan; TRx0237, hem A β hem Tau'yu hedef alan ANAVEX2-73 için Faz III çalışmaları devam etmektedir. On beş yılı aşkın süredir devam etmekte olan immünoterapi araştırmalarında en çok A β ile ilişkili proteinler ve protein parçaları hedeflenmektedir. Solanezumab'ın hastalığın erken evresinde çözünebilir monomerik A β üzerine etkili olduğu gösterilmiştir ve araştırmalar devam etmektedir (64). Amiloid betayı hedefleyen bir insan monoklonal IgG1 antikoru olan Gantenerumab için Faz III çalışmaları devam etmektedir (65). Başka bir insan monoklonal IgG1 antikoru olan Aducanumab (BIIB037) için yürütülen çalışmalarda Faz I ve Faz II aşamaları başarı ile tamamlandıktan sonra Faz III aşamasında beklenen birincil hedeflere ulaşılamaması dolayısı ile çalışmalar sonlandırılmıştır (66). On sekiz ay süren Gammagard (düşük doz insan immünoglobulini) Faz III araştırmalarında hafif-orta Alzheimer hastalarında bilişsel işlevlerde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir (67). Crenezumab için sporadik AH'de Faz III çalışmaları istenen sonuçlar elde edilemese de ailesel AH için Faz II çalışmaları devam etmektedir (68, 69). APP işlenmesini etkileyerek A β oluşumunu azaltmayı hedefleyen ajanlardan biri olan BACE-1 inhibitörü E-2609 için yapılan araştırmalar Faz III aşamasında olup devam etmektedir (70). Kromolin ve ibuprofen kombinasyonundan oluşan ve A β agregasyonu ve nöroinflamasyonu inhibe etmesi hedeflenen ALZT-OP1 için Faz III çalışmaları devam etmektedir (71). İntraselüler sigma-1 şaperonu ve M1 muskarinik reseptor agonisti olduğu için hem anti-A β hem de anti-tau etkinliği gösteren ANAVEX2-73 için Faz III çalışmaları devam etmektedir (72). Azeliragon (PF-04494700 veya TTP488), bir İleri Glikolizasyon Son Ürün Reseptörü (RAGE) antagonistidir. RAGE düzeyi artışının Alzheimer patolojisini ilerlettiği görüşü temel alınarak geliştirilen bu ilaç aday molekülünün, beyinde A β düzeyini ve depolanmasını azalttığı, sAPP β

düzeyini düşürüp sAPP α düzeyini artırdığı, enflamatuvar sitokin düzeyini azalttığı ve bilişsel işlevlerdeki azalmayı yavaşlattığı öne sürülmüştür. Ancak Faz III çalışmalarında ilaç plaseboya karşı anlamlı bir fark ortaya koymamıştır (73–77). Gama sekretaz inhibisyonu ile A β üretimini azaltmayı amaçlayarak geliştirilen semagasestatin cilt kanseri ve enfeksiyon riskini artırması, avagasestatin ise dermatolojik ve gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri nedeniyle klinik araştırmaları yarıda bırakılmıştır (78, 79). Beta sekretaz inhibisyonu yapan rosiglitazonun klinik araştırmaları ciddi istenmeyen etkiler görülmesi nedeniyle Faz III aşamasında durdurulmuştur. BACE1 inhibitörü RG-7129 (RO5508887), LY2811376, LY2886721, faz I çalışmalarını başarı ile tamamlamalarına rağmen toksik etkileri nedeniyle faz çalışmalarına devam edilememiştir (80).

Tau fosforilasyonunun NFY'leri oluşturması ve AH'de önemli rol oynaması anti-tau tedavi hedeflerinin oluşmasını sağlamıştır. Taunun fosforilasyonunda görevli kinazların inhibisyonu ve agregasyonun önlenmesi veya çözülmesi amaçlanmaktadır. Glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) tau fosforilasyonunda rol alan primer enzimlerden biridir. Bu enzimin lityum ve valproat ile inhibe edilmesi ile tau patolojisini azalttığı ortaya konmuştur (81). GSK3 inhibisyonu yapan başka bileşikler ve etkileri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır (82). Tideglusib Faz IIb çalışmaları tamamlanmış geri dönüşümsüz GSK3 β inhibitörüdür, Faz III çalışmalarına devam edilmemiştir. Verubecestat (MK-8931) araştırmaları, hafif-orta şiddetli Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalarda bilişsel işlevlerde düşüşün azalmaması ve ciddi yan etkiler gözlenmesi nedeniyle durdurulmuştur (83). Anti-tau yaklaşımlara iyi bir örnek olarak TRx0237'in (LMTM, Metilen Mavisi), tau agregasyonunu engelleyerek AH erken evresinde etkili olabileceği düşünülmekte olup Faz III çalışmaları devam etmektedir (84).

Çalışmaların büyük çoğunluğunu oluşturan A β ve/veya Tau hedefli yaklaşımların dışında da AH'de çeşitli evrelere etkinliği araştırılan ilaçlar mevcuttur. Örneğin 5-HT6 reseptör antagonisti İdalopirdin (Lu AE58054) donepezil ile beraber verildiğinde ilave bir fayda oluşturmadığı Faz III araştırmalarında ortaya çıkmıştır (85). Eikosapentaenoik asitin AH'de serebral kan akımı ve serebrospinal sıvıdaki biyobelirteçlere etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda Faz III aşamasına gelinmiştir (86). Selektif tirozin kinaz inhibitörü olan ve birçok hastalıkta etkisi araştırılan Masitinib, AH araştırmalarında Faz III aşamasındadır (87). Periodontal patojen *Porphyromonas gingivalis*'in AH ile ilişkili nörodejenerasyona katkıda bulunduğunu ortaya koyan çalışmalar neticesinde, bu gingipain inhibitörü olduğu bilinen COR388'in AH'de etkisi araştırılmaya başlanmıştır ve şu anda Faz III aşamasındadır (88, 89). AGB101 (Levetiracetam) anti epileptik olarak kullanıma girmiş olup AH tedavisi için ilaç araştırmalarında Faz III aşamasındadır (90). Trorulizol (BHV4157), amyotrofik lateral skleroz hastalığı tedavisinde kullanılan riluzolün ön ilaç şeklidir. Troriluzolün AH tedavisinde etkisinin değerlendirildiği araştırmalarında Faz III aşamasına gelinmiştir (91). Hareketsiz yaşam tarzı, hipertansiyon ve dislipideminin AH'de risk faktörleri olmasından yola çıkarak losartan, amlodipin, atorvastatin ve egzersizin AH'de koruyuculuğunun araştırıldığı çalışmalar Faz III

aşamasında devam etmektedir (92). AMX0035; sodyum fenilbütirat ve tauroursodeoksikolik asitin kombinasyonudur. Endoplazmik retikulum ve mitokondri stresini azaltarak nörodejenerasyonu önleyen bu ilacın AH'de etkisinin değerlendirildiği araştırmalar Faz II aşamasındadır (93). Bir alfa sekretaz modülatörü olan APH-1105'nin AH tedavisinde etkisini araştıran çalışmalar Faz II aşamasında devam etmektedir (94).

Klinik araştırmaların dışında asetilkolin esteraz enzimi, GABAerjik nöronlar, serotonin reseptörleri, histamin reseptörleri, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve diğer birçok muhtemel hedef preklinik AH araştırmalarında merkeze alınmaktadır (1).

Sonuç olarak Alzheimer hastalığında oluşan bilişsel bozulmayı tedavi etmek veya ilerlemesini durdurmak için Aβ ve Tau'yu hedef alan ilaç araştırmalarının yanı sıra nöroinflamasyon, mitokondriyal stres, serotonerjik reseptörler, vasküler değişiklikler gibi farklı hedefleri içeren araştırmalar da sürdürülmektedir. Bu ilaç hedeflerinin belirlenmesinde hastalığın karmaşık patofizyolojisini aydınlatmaya çalışan hipotezler öncü olmuştur. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilaç adayları ancak Faz III aşamasına gelebilmiş olup henüz hiçbir Alzheimer hastalığında görülen bilişsel işlev bozukluğunun tedavisi için onay alamamıştır. Araştırmalar güncelliğini koruyarak devam etmektedir.

2.Kaynakça

1. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update, *Pharmacological Reports*, 2015, 67(2):195–203.
2. Hane FT, Lee BY, Leonenko Z. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 1: Pathology, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 57(1):1–28.
3. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, 1907, 64:146–148.
4. Katzman R. The prevalence and malignancy of alzheimer disease: A major killer, *Archives of Neurology*, 1976, 33(4):217–218.
5. Talwar P, Sinha J, Grover S, Rawat C, Kushwaha S, Agarwal R, Taneja V, Kukreti R. Dissecting Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease Pathogenesis: a Clinical, Genomic, and Systems Biology Perspective, *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(7):4833–4864.
6. Kozlov S, Afonin A, Evsyukov I, Bondarenko A. Alzheimer's disease: As it was in the beginning, *Reviews in the Neurosciences*, 2017, 28(8):825–843.
7. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, Gurol E, Kvaloy JT, Harmanci H. The Prevalence of Dementia in an Urban Turkish Population, *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2008, 23(1):67–76.
8. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar, 2015, 2016., <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>. (20 Mart 2018).

9. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar, 2018, 2019., <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30699>. (20 Mayıs 2019).
10. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census, *Neurology*, 2013, 80(19):1778–1783.
11. Alzheimer's Disease International. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013 – 2050, 2013.
12. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease, *Archives of Medical Research*, 2012, 43(8):600–608.
13. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 57(2):317–330.
14. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors., *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 2017, 15(1):1–8.
15. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia*, 2019, 15(3):321–387.
16. Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L *et al*. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease, *Nature*, 1991, 349:704.
17. Campion D, Flaman J-M, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C *et al*. Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease, *Human Molecular Genetics*, 1995, 4(12):2373–2377.
18. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA *et al*. Alzheimer's Disease Associated with Mutations in Presenilin 2 is Rare and Variably Penetrant, *Human Molecular Genetics*, 1996, 5(7):985–988.
19. Ridge PG, Ebbert MTW, Kauwe JSK. Genetics of Alzheimer's Disease, *BioMed Research International*, 2013, 2013:254954.
20. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium., *JAMA*, 1997, 278(16):1349–1356.
21. Saul A, Wirths O. Endogenous Apolipoprotein E (ApoE) Fragmentation Is Linked to Amyloid Pathology in Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease, *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(1):319–327.
22. Cuyvers E, Sleegers K. Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond., *The Lancet Neurology*, 2016, 15(8):857–868.
23. McKhann G, Knopman DS, Chertkow H, Hyman B, Jack CR, Kawas C, Klunk W, Koroshetz W, Manly J, Mayeux R, Mohs R, Morris J, Rossor M, Scheltens P, Carrillo M, Weinrub S, Phelps C. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimer's Dementia*, 2011, 7(3):263–269.

24. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1984, 120(3):885–890.
25. Barrett PJ, Song Y, Van Horn WD, Hustedt EJ, Schafer JM, Hadziselimovic A, Beel AJ, Sanders CR. The amyloid precursor protein has a flexible transmembrane domain and binds cholesterol., *Science (New York, NY)*, 2012, 336(6085):1168–1171.
26. Sun X, Chen W-D, Wang Y-D. β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6(SEP):1–9.
27. Haruhiko A, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease, *Neurobiology of Aging*, 2000, 21:383–421.
28. Šimi G. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies , and Possible Neuroprotective Strategies, *Biomolecules*, 2016, 6(6):1–28.
29. Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJM, van Gool WA, Hoozemans JJM. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease., *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2006, 113(11):1685–1695.
30. Fillit H, Ding W, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, Wolf-Klein G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease, *Neuroscience Letters*, 1991, 129(2):318–320.
31. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions, *Alzheimer's and Dementia*, 2016, 12(6):719–732.
32. Morales I, Guzman-Martinez L, Cerda-Troncoso C, Farias GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches., *Frontiers in cellular neuroscience*, 2014, 8:112.
33. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS, *Trends Neurosci*, 1996, 19:312–318.
34. Hanisch U-K, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain., *Nature neuroscience*, 2007, 10(11):1387–1394.
35. Guo J-T, Yu J, Grass D, De Beer FC, Kindy MS. Inflammation-dependent cerebral deposition of serum amyloid A protein in a mouse model of amyloidosis, *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(14):5900–5909.
36. McLarnon JG. Correlated inflammatory responses and neurodegeneration in peptide-injected animal models of Alzheimer's disease, *BioMed Research International*, 2014, 2014. doi:10.1155/2014/923670.
37. Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, Persson A, Hajji N, Garcia-Quintanilla A, Cano J, Brundin P, Englund E, Venero JL, Joseph B. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity, *Nature*, 2011, 472(7343):319–324.
38. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation : The role and consequences, *Neuroscience Research*, 2014, 79:1–12.

39. Zhang C, Wang Y, Wang D, Zhang J, Zhang F. NSAID exposure and risk of Alzheimer's disease: An updated meta-analysis from cohort studies, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, 10(MAR):1–9.
40. Leoutsakos J-MS, Muthen BO, Breitner JCS, Lyketsos CG. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug treatments on cognitive decline vary by phase of pre-clinical Alzheimer disease: findings from the randomized controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2012, 27(4):364–374.
41. Magi S, Castaldo P, Macrì ML, Maiolino M, Matteucci A, Bastioli G, Gratteri S, Amoroso S, Lariccia V. Intracellular Calcium Dysregulation: Implications for Alzheimer's Disease, *BioMed Research International*, 2016, 2016:1–14.
42. Popugaeva E, Pchitskaya E, Bezprozvanny I. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – A therapeutic opportunity?, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 483(4):998–1004.
43. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: An update, *Annals of Neurosciences*, 2017, 24(1):46–54.
44. Berridge MJ. Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia, *Prion*, 2013, 7(1):2–13.
45. Kar S, Issa AM, Seto D, Auld DS, Collier B, Quirion R. Amyloid β -peptide inhibits high-affinity choline uptake and acetylcholine release in rat hippocampal slices, *Journal of Neurochemistry*, 1998, 70(5):2179–2187.
46. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain., *Science (New York, NY)*, 1982, 215(4537):1237–1239.
47. Wilcock GK, Esiri MM, Bowen DM, Smith CCT. Alzheimer's disease: Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities, *Journal of the Neurological Sciences*, 1982, 57(2):407–417.
48. Sims NR, Bowen DM, Allen SJ, Smith CCT, Neary D, Thomas DJ, Davison AN. Presynaptic Cholinergic Dysfunction in Patients with Dementia, *Journal of Neurochemistry*, 1983, 40(2):503–509.
49. Rylett RJ, Ball MJ, Collhoun EH. Evidence for high affinity choline transport in synaptosomes prepared from hippocampus and neocortex of patients with Alzheimer's disease, *Brain Research*, 1983, 289(1):169–175.
50. Nilsson L, Nordberg A, Hardy J, Wester P, Winblad B. Physostigmine restores 3H-acetylcholine efflux from Alzheimer brain slices to normal level, *Journal of Neural Transmission*, 1986, 67(3):275–285.
51. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease, *Neuropeptides*, 2015, 52:1–18.
52. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis, *Science*, 1992, 256(5054):184–185.
53. Atwood CS, Martins RN, Smith MA, Perry G. Senile plaque composition and posttranslational modification of amyloid- β peptide and associated proteins, *Peptides*, 2002, 23:1343–1350.

54. Manczak M, Anekonda TS, Henson E, Park BS, Quinn J, Reddy PH. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression., *Human molecular genetics*, 2006, 15(9):1437–1449.
55. Prokop S, Miller KR, Heppner FL. Microglia actions in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathologica*, 2013, 126:461–477.
56. Pollock N, Mirra S, Binder L, Hansen L, Wood J. Filamentous aggregates in pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau, *The Lancet*, 1986, 328(8517):1211.
57. Özkan S, Özbabalık D. Alzheimer Hastalığı'nda Nonfarmakolojik Tedavi Yaklaşımları, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 2009, 2(1):75–80.
58. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment, *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 57(3):645–665.
59. Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, Xu F, Parisi M, LaRue B, Hu HW, Spijkers P, Guo H, Song X, Lenting PJ, Van Nostrand WE, Zlokovic B V. LRP/amyloid β -peptide interaction mediates differential brain efflux of A β isoforms, *Neuron*, 2004, 43(3):333–344.
60. Sagare A, Deane R, Bell RD, Johnson B, Hamm K, Pendu R, Marky A, Lenting PJ, Wu Z, Zarcone T, Goate A, Mayo K, Perlmutter D, Coma M, Zhong Z, Zlokovic B V. Clearance of amyloid- β by circulating lipoprotein receptors, *Nature Medicine*, 2007, 13(9):1029–1031.
61. Tomita T. Aberrant proteolytic processing and therapeutic strategies in Alzheimer disease, *Advances in Biological Regulation*, 2017, 64(2016):33–38.
62. Chen Q, Du Y, Zhang K, Liang Z, Li J, Yu H, Ren R, Feng J, Jin Z, Li F, Sun J, Zhou M, He Q, Sun X, Zhang H, Tian M, Ling D. Tau-Targeted Multifunctional Nanocomposite for Combinational Therapy of Alzheimer's Disease, *ACS Nano*, 2018, 12(2):1321–1338.
63. Domenico F Di, Barone E, Perluigi M, Butterfield DA, Di F, Barone E, Perluigi M, Allan D, Domenico F Di, Barone E. Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease : an update of selected antioxidants, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2015, 15(1):19–40.
64. Clinical Trial of Solanezumab for Older Individuals Who May be at Risk for Memory Loss (A4), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008357> (15 Ağustos 2019).
65. Safety and Efficacy Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (AD), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443973> (15 Ağustos 2019).
66. 221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547> (15 Ağustos 2019).
67. Relkin NR, Thomas RG, Rissman RA, Brewer JB, Rafii MS, van Dyck CH, Jack CR, Sano M, Knopman DS, Raman R, Szabo P, Gelmont DM, Fritsch S, Aisen PS. A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease., *Neurology*, 2017, 88(18):1768–1775.

68. CREAD Study: A Study of Crenezumab Versus Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer's Disease (AD), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02670083>. (15 Augustos 2019).
69. A Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical Presenilin1 (PSEN1) E280A Mutation Carriers to Evaluate Efficacy and Safety in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease (AD), Including a Placebo-Treated Non-Carrier Cohort, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998841>. (15 Augustos 2019).
70. A 24-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elenbecestat (E2609) in Subjects With Early Alzheimer's Disease (MissionAD1), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956486>. (15 Augustos 2019).
71. Safety and Efficacy Study of ALZT-OP1 in Subjects With Evidence of Early Alzheimer's Disease (COGNITE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547818?term=ALZT+OP1>. (15 Mayis 2019).
72. ANAVEX2-73 for Treatment of Early Alzheimer's Disease, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03790709>. (15 Mayis 2019).
73. Sabbagh MN, Agro A, Bell J, Aisen PS, Schweizer E, Galasko D. PF-04494700, an Oral Inhibitor of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE), in Alzheimer Disease, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2011, 25(3):206–212.
74. Galasko D, Bell J, Mancuso JY, Kupiec JW, Sabbagh MN, van Dyck C, Thomas RG, Aisen PS. Clinical trial of an inhibitor of RAGE-A β interactions in Alzheimer disease., *Neurology*, 2014, 82(17):1536–42.
75. Burstein AH, Grimes I, Galasko DR, Aisen PS, Sabbagh M, Mjalli AM. Effect of TTP488 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease, *BMC Neurology*, 2014, 14(1):12.
76. vTv Therapeutics. Evaluation of the Efficacy and Safety of Azeliragon (TTP488) in Patients With Mild Alzheimer's Disease (STEADFAST). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02080364?term=azeliragon&rank=3>. 20 Mayis 2019.
77. Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, Valcarce C, Dunn I, Altstiel L, Altstiel L. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease, *J Prev Alz Dis*, 2018, 55(22):149–154.
78. Coric V, Van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW *et al*. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease, *Archives of Neurology*, 2012, 69(11):1430–1440.
79. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R. A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease, *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(4):341–350.
80. Eli Lilly and Company. Study of LY2886721 in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease or Mild Alzheimer's Disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561430>. 20 Mayis 2019.

81. Tobias E, Paloma G-O, J. LJ, Jesús A, Félix H. Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3 β overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert, *Journal of Neurochemistry*, 2006, 99(6):1445–1455.
82. Licht-Murava A, Paz R, Vaks L, Avrahami L, Plotkin B, Eisenstein M, Eldar-Finkelman H. A unique type of GSK-3 inhibitor brings new opportunities to the clinic, *Science Signaling*, 2016, 9(454):ra110–ra110.
83. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, Sur C, Mukai Y, Voss T, Furtek C, Mahoney E, Harper Mozley L, Vandenberghe R, Mo Y, Michelson D. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease, *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(18):1691–1703.
84. Safety and Efficacy of TRx0237 in Subjects With Early Alzheimer's Disease (LUCIDITY), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446001>. (15 Augustos 2019).
85. Long-term Safety and Tolerability of Idalopirdine (Lu AE58054) as Adjunctive Treatment to Donepezil in Patients With Mild-moderate Alzheimer's Disease (STAR Extension), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079246>. (15 Augustos 2019).
86. Brain Amyloid and Vascular Effects of Eicosapentaenoic Acid (BRAVE-EPA), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02719327>. (15 Augustos 2019).
87. Folch J, Petrov D, Etcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, Olloquequi J, Beas-Zarate C, Auladell C, Camins A. Current Research Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Treatment, *Neural Plasticity*, 2016, 2016. doi:10.1155/2016/8501693.
88. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue., *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 2013, 36(4):665–677.
89. GAIN Trial: Phase 2/3 Study of COR388 in Subjects With Alzheimer's Disease, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823404>. (15 Augustos 2019).
90. Study of AGB101 in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease (HOPE4MCI), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486938>. (15 Augustos 2019).
91. Study of BHV-4157 in Alzheimer's Disease (T2 Protect AD), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605667>. (15 Augustos 2019).
92. Risk Reduction for Alzheimer's Disease (rrAD), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913664>. (15 Augustos 2019).
93. Study to Assess the Safety and Biological Activity of AMX0035 for the Treatment of Alzheimer's Disease (PEGASUS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03533257>. (15 Augustos 2019).
94. Study of APH-1105 in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03806478>. (15 Augustos 2019).

CHAPTER 5

**The Development of Squares from the Past to Present
(Gözde Sayın, Ömer Lütfü Çorbacı)**

The Development of Squares from the Past to Present

Gozde SAYIN¹, Omer Lutfu CORBACI²

¹Faculty of Agriculture, Department of Landscape Architecture, Ankara University, Ankara, Turkey, E-mail: gozde2429@gmail.com

²Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Fine Arts, Design and Architecture, Rize, Turkey. E-mail: omerlutfu.corbaci@erdogan.edu.tr

1. Introduction

According to Amin and Thrift (2002), the city is an organism that allows human interaction and flow, a socio-spatial system with its own internal dynamics. Rather than being a solid form composed of a center and fixed parts connected to it, it is an organism in which disconnected processes and social heterogeneity are seen and a wide variety of connections exist between two points, the rhythms are intermingled with each other and that is constantly changing and growing [1]. Public outdoor spaces are the prominent components of this organism. Because these are the areas where urban people with social, cultural and economic differences come together, spend time and interact with each other.

The squares that are the focal points of the towns are the areas where these interactions are mostly seen. According to Küçükerbaş and Özkan (1994), the square is a wide open space serving as a gathering place for urban people through initiating and directing the urban circulation, and these places are the focal points or focal points of all settlement units. Squares are open living spaces where people come together for commercial, religious, cultural, political and national purposes [2]. According to Lynch (1981), the square is designed as an activity center in the heart of some dense urban areas. They are often furnished, covered with high-density buildings or they are in contact with them [3].

According to Krier (1984), a square is a space that allows individuals to stop and not forcing them to move, rather than continuous and guided movement order inside, ensuring voluntary and involuntary random mobility. In addition to these functions, the squares are also important as an environment that emphasizes the visual quality and the traditional structure of the town and as eliminator of the artificial appearance of the structural elements [4].

The urban squares shaped depending on the cultural, social and economic structures of the societies underwent changes in the historical process in Turkey and have become a controversial issue formally and functionally. In this direction, the starting point of the study is how much some of the important squares in Istanbul and Ankara, the capital city of Turkey are affected by these changes.

2. The Public External Space and the Square in the Ottoman Town

According to Tanyeli (1986), an Ottoman city was not only formed in a different period, but exhibited a different pattern of settlement based on urban development and typological assumptions that are realized with the idea of land use, defense and even centrality under different conditions. According to Dumont and Georgeon (1999), Ottoman towns appear as the combination of Turkestan and Iranian city, Islamic city, Anatolian-Byzantine city [5].

In general sense, The Ottoman city has similar cultural and physical characteristics to Islamic cities [6]. Kuban (1998) associates the absence of square phenomenon in Islamic cities to the unique texture of Islamic society. He expresses that in Islamic cities, social life is shaped in the axis of the mosque and bazaar, and large crowds meet in the mosque courtyards and mosques are the forums of Islamic cities [6]. According to Yerasimos (1999), the urban area in Islam is the most appropriate place for the Islamic community. The center where the great mosques and bazaars take place conforms to the economic and social activities of the community of merchants, who constitute the first nucleus of Islam. The neighborhoods, each one of which is disconnected from each other but connected to the center, correspond to the tribal units that are enemies of each other and Islam has united within the city. There is no power in this spatial structure; the power has taken shelter in a hill outside the city and abstracted itself from the city with the square forming a security belt. In the Western sense, the square is the maneuvering area of the empire guardian ridicule, rather than being a meeting place.

D'Ohsson (1787) writes that in those Ottoman towns, from those public squares that determine the modern nations, from none of these paved streets, from the streets that have been designed and from those wonderful houses, nothing can be seen that is a deny that nation's boldness and even some kind of delight in its buildings. According to Boué (1840), this European visitor was affected by the darkness of public squares, the lack of street names and house numbers, and the poor construction of pavements [7].

Maidan which is a Persian term means a square with a distinctive form. Meydan in Turkish has been translated in the meaning of only a space and openness. It's a large and unstructured area. The aforementioned large openings are always more or less coincidental and lack of special functions in Ottoman city [7]. According to Tanyeli (1986), 'If the square is defined as an urban open space strictly limited with the structures from at least three directions as in Western or as an architectural phenomenon depending on the principles of geometric order, as it has been made since Renaissance, it is getting harder to talk about squares in Turkish city. If the definition of the square is "an open area that serves the whole city in order to perform some urban and social functions; it can be said that in the Anatolian-Turkish city, it has been encountered with an urban square apart from the above mentioned small-scale square from the beginning" [8].

There is a horse square in the most important cities; it is a kind of area where horse trials are organized and used for javelin games. Even in Istanbul, the horse square that coincides with the Roman-Byzantine Hippodrome does not have a distinguished typological scheme, nor does it have a complete

relationship with other parts of the city [7]. The plans of Istanbul from the end of the 18th century to the 20th century indicate that the activity called as square planning did not appear until the II. Abdülhamid period (1876-1909). In the period of II. Abdulhamid, the project developed by Antoine Bouvard, the architect of 1900 World Exposition, for the squares of Beyazit, Sultanahmet and Eminönü in the direction of classical academism dominated in France at that time by looking at the pictures and plans sent from Istanbul explains what the models of that period were. However, this situation did not provide a square arrangement in Istanbul, even if this situation explains some of the managers' tendencies [9].

The case in Ankara is considered as the most backward city of Anatolia by the Tanin Newspaper writer who came to Ankara in 1908 and complains that the Constitution had never been reached to Ankara and made reference to the minority neighborhoods as the most vivid part of the city [10].

3. Square from the 19th century to the 1950s

Tanzimat Period which started with the declaration of the imperial edict of Gülhane Hattı- Hümayun which was read by Mustafa Reşit Pasha on November 3, 1839, can be defined as "reformist period" or Western-oriented regeneration process for Westernization of the Ottoman Empire [11].

The first applications of the early planning experiences produced in company with legal and constitutional arrangements constituting the infrastructure of the Turkish Reconstruction System such as the certificate or constitution or the municipal organization within the urban reforms of Tanzimat Reform Era can be said to focus on Istanbul, the capital city, which is the political, administrative, cultural and economically dominant center of the Ottoman Empire [11]. Von Moltke, Arnodin, Bouvard plans prepared for Istanbul during this period are the plans considering Istanbul as a whole. Von Moltke and Arnodin's projects focused on the technical aspects of urban planning, such as a well-functioning transport network, regular street pattern, and a good communication system. However, Bouvard, did not pay much attention to technical details about establishing connections to the regions where he designed. The image proposed by Von Moltke and Bouvard's projects was a European city with three lanes, large, flat, tree-lined streets, large squares and regulated piers to the monuments [12].

The planning and mapping works performed by the German officers Von Moltke and Von Vincke especially for Turkish cities, partly for military strategic purposes, beyond their military training missions are important for the history of city planning in Turkey. In this process, of German officers, Vol Moltke prepared the plan of Istanbul scaled 1/25.000 and the current map of Bosphorus scaled 1/100.000 in 1836-1837; and Von Vincke prepared the map of Ankara in 1838 [11].

Von Moltke's Istanbul Plan followed the city's ancient Byzantine roads. Actually, the main street connecting forums to each other in Konstantinopolis, that's to say, Mese, reached the gates at the Forum Walls by dividing Forum Tauri (Beyazit Square) and Forum Bovis (Aksaray) into two. Besides, Von Moltke proposed two major roads in the Golden Horn and the Marmara along

two sides of the coasts of Istanbul peninsula, but did not predict the connections to connect the eastern and western arteries between the Golden Horn and the Marmara coasts. In Von Moltke's plan, the predicted width of the main arteries is 15.2 meters. After three meters of pavement was deducted from both sides of the roads, the remaining portion of the vehicle traffic was 9.2 meters wide. By taking into account the locations of all the other roads and their importance in city transportation, they are expected to be 11.5, 9 or 9.2 meters in width and the dead-end streets were completely removed. The afforestation of both sides of the roads and opening new squares in "suitable" locations in front of the mosques and the other important monuments were included in the plan [12]. It can be said that the decisions related to the urban space as the first holistic planning experience brought by the plan prepared by Marshal Helmuth Von Moltke in 1836 -even though he couldn't find the opportunity to apply- shaped the first legal regulation of the Turkish Zoning System and the legal framework of the Tanzimat Certificate dated 1839 in written text [11].

Bouvard plan: The project (Özcan 2006), which was ordered to Joseph Antonie Bouvard, Paris Municipality Chief Architect, in 1902 by Sultan II. Abdulhamid via Salih Münir Pasha, the Paris ambassador, offered a completely new image for Istanbul. Bouvard has concentrated on applications such as regularity, symmetry, the emergence of monuments and the opening of amusement places by adapting the beaux-arts principles to the urban fabric in some respected places of Istanbul [12].

Horse square at Bouvard's project: During the Ottoman period, the Byzantine Hippodrome (Horse Square) remained as an open area, even though it was not used as a ceremonial space. British archaeologists who excavated on the bases of Serpentine Column and Obelisk in 1856 determined the original level of the Horse Square. According to Bouvard's project, the horse square would be reduced to its original level. At the northern end of the square reaching the Divanyolu, it was thought to build a monumental entrance to the square between two columns to be placed on either side of a staircase. Meanwhile, the Kaiser Wilhelm's fountain was being ignored. In his design, Bouvard brought up the proposal of constructing a park at the Horse Square that has been previously proposed. This symmetrical French garden with a landscape shaped by pruning, with trees at the corner points, will be completed by the fountains. The Obelisk provided the spina symmetry by which the Serpentine Column and the Knitted Column were ranged, and gave lightly the breeze of the squares in Paris, even that of Concorde Square. The trees to be planted along a pavement raised by two sides of the square were drawing an elegant border. Bouvard proposed the demolition of the Sultanahmet Complex Madrasah, the destruction of the garden and the garden wall in the north, thus emphasizing the line that cuts the long ceiling of the Horse Square at right angles. A typical small French gardens will be created, and the domed fountain in the center of the courtyard will be replaced by an open sculptural structure in the middle of the courtyard. İbrahim Pasha Palace that is a structure of 16th century in the west of the Horse Square, the Ibrahim Pasha Palace will be demolished and "Préfecture de la Police" (Police Directorate) will be built in

place of it. This gigantic building will be in the shape of letter E which will take up Horse Square thoroughly and about 480 meters in length and it will resemble Bouvard's Palais des Industries Diverses in scale and plan. The gardens were also planned on a new street on the north-south axis, parallel to the Horse Square, facing west of the building. In the south of Hagia Sophia opened in 1868, there was a neighborhood extending to the garden walls of the mosque. Bouvard also proposed the demolition of this neighborhood and building a French garden here. This garden would be symmetrical to another garden to be placed on the western side of the Horse Square, north of the police headquarters buildings [12].

Beyazit square: Bouvard designed to create a large rectangle by inflating the dimensions of the existing square and to place a municipal palace building (Hotel de Ville) on the axis of the Ministry of War. The new square will be divided into four squares, with north-south and east-west axes and sample fissures at the center points. The municipal palace, the main element of this project, would leave the delicate minarets of the Bayezid Mosque in the shade with its huge square center dome. The Sultan Bayezid Madrasa in the western part of the square would be demolished and replaced with a courtyard and domed twin buildings. These two buildings, the Museum of Industry and Agriculture (Musée Industriel et Agricole) and the State Library (Bibliothèque Impériale), will be the symbols of modernization and terrestrial, education and culture, respectively. The eastern part of the square was a problem. The Bayezid Mosque did not place on the axis of Bouvard's project and it destroyed its integrity. Bouvard used the south-west facing gate of the mosque as a directing focal point for diagonal cadets and hid the body of the mosque with greenery as abundantly as possible. There were two similar buildings in the southeastern and southwestern corner of the square that were not named. They shared the main elements of the style of the Bouvard's buildings in the neighborhood: arcaded spaces at the street level, two-storey columns depicting the main streets, Mansard roofs and domes highlighting the corners [12].

Both projects were not realized as a result of preparation disregarding the topography and the current urban fabric [12]. As a result, the urban planning studies carried out during this period were location plans for the parks being a use of a space brought by the modernization to the fire places, the new settlement areas to be opened and the road environments, rather than the plans organizing the entire city as a whole [13].

Important changes have occurred in the modernity project of Turkey during the transitional period from the Ottoman Empire to the Republic of Turkey and in the place of spatial organization inside of it. This new project is not a consensus on diffusionist westernization; it is a holistic modernity project. An independent nation state will be established that is Western but not under its control. The Republican administration has played an important role in spatial strategies for achieving this. Perhaps the most important of these is the transfer of the capital to Ankara [13].

With Ankara's declaration as the capital city, the necessity related to planning the city was understood. The Löcher Plan, the first plan of Ankara, paralleled the efforts of the French Revolution to transform Paris with roads

and squares. According to the Löcher Plan, the Old City will be left except for a few interventions and the New City will be built towards Çankaya in the south. Lörcher establishes the connection between the old and the new settlements on the station-house-castle axis. Cengizkan (2002), which addresses the focal points of this axial development, lists these squares from Sıhhiye to Çankaya as Victory, Nation and Republic. Victory Square is the place where art and exhibition spaces such as theater and cinema will be built; In Millet Square, a mosque and a hammam were planned within two-sided green spaces and a life open to the street was prescribed; The Republic Square is located on the northern end of the "Administration House" and reaches to Çankaya from the District of Ministries. With the abandonment of the Löcher Plan, both this axial fiction has been distorted and the regular parcels have been divided, and the names, functions, and forms of the squares have been changed and their contributions to the design have been destroyed [14].

Herman Jansen's plan, which won the international competition performed in 1928, developed large green spaces and parks in the city and a green belt outside the city, and proposed houses with low density gardens. Although a square wasn't predicted for Ankara, banks, embassies and government offices were located around a large 50-meter boulevard [15].

The plan of Ankara constitutes an example on national scale, both within the framework of the creation and implementation of the plan, and of special laws; this process was also a source of inspiration for Istanbul [13, 16].

Henri Prost, who came to Istanbul on May 15, 1936, served in the city until the contract was terminated on December 27, 1950. With a large team composed of designers, French and Turkish architects and planners, he published a report on October 15, 1937 after a year of information gathering and research Municipality, 1943 [16].

The two main arteries originating from Taksim Square were connecting Beyoğlu to the Historical Peninsula. The first one is a tunnel up to Galata Bridge, a tunnel that passes through a bridge, and a road reaching to Beyazıt Square and to Topkapı Walls by a wide street. By pulling Galata Bridge 100-150 meters into the estuary, it would be possible to arrange the Karaköy and Eminönü squares that will be located on this road. Taksim Square was the center of recreation and entertainment of a residential district being in majore development in a whole specified as the park number two [16].

The park number two project also included an open-air theater, a sports court and exhibition halls, a square where important guests are welcomed next to the Dolmabahçe Palace at the seaside, and large green areas where various sporting competitions could be arranged. This project, together with the pedestrian promenade two kilometers long which goes on until Harbiye II has been achieved in a beautiful and successful way despite being in the conditions of World War II [17].

While designing the squares especially in the projects about Beyoğlu, H. Prost suggested Auguste Perret, famous French architect, whose architecture he thinks to be the most suitable by taking into account the architectural character of the region, to Istanbul Municipality to build two important cultural structures that will revive the region. The construction of the Grand Theater,

designed by A. Perret, began in 1946. During progress of the construction, the first changes in the project brought up in 1949. Two additional structures aiming harmony and consistency with other neo-classical structures on the right and left of the main building seen on the main facade and site plan were somehow removed. For many years, the building remained as a reinforced concrete carcass in the construction site in Taksim. If the building designed by Perret in Şişhane Square as a Comedy Theater had been constructed, it would be possible to change the square and its immediate vicinity in a very positive way but it was never realized [17].

4. The Square from 1950s to 1980s

In this period, it was deemed necessary to make a new construction plan in Ankara as a result of the expansion of the construction outside the settlement boundaries foreseen by the Jansen Plan [18]. The Yucel-Uybadin Plan, approved in 1957, is designed on an area of 10.332 hectares for a population of 1.5 million. In general, the Jansen Plan principles have been preserved, however, by suggesting roads and development areas on the western corridor side, they ignored the development of Kızılay as the center and considered Ulus as the main center. This plan formed the metropolitan business center of the city which hasn't left the backbone formed by Atatürk Boulevard on the axis of Ulus-Kızılay-Çankaya [15].

Ankara has allowed immigrants especially from the immediate neighborhoods and the vicinity of Kale has started to fill up with the slums in this period when immigrants from nearby settlements have chosen to place themselves in the central boundaries of Ulus. This change experienced in the city, which started to move away from the modern view rapidly due to population growth, also changed the spatial definition of squares and user groups; and the dilemma of New Ankara and Old Ankara was replaced by the dilemma depending on income distribution. On the other hand, with the increasing importance of the private sector, a new process begun in which commercial buildings and small-scale shopping centers form Ulus and Kızılay squares [19].

Together with Ulus Commercial Building, the first example of business centers to be built one after the other in the city, the Ulus Square has been designed and acquired a new definition and the Zafer Monument, which has been changed as a part of this design, has become the most important item of the square. Although it was predicted as a single center in the Yucel Uybadin Plan, it can be seen that the city started to lose its characteristics of being bureaucratic and political center at this period with the development of the city beyond its plan predictions; it has lost its characteristics of being cultural center with the fact that Kızılay gained importance in cultural sense although its characteristic of being financial center continues, and its characteristic of being commercial center has been strengthened with the construction of Anafartalar Bazaar built as the first bazaar with an escalator in 1967 and 100. Yıl Bazaar built in place of Municipality Shops Site in the same year. With shifting of the upper income group users to Kızılay, this feature of the center

which gains commercial importance for the middle and lower income group also determined the usage of Ulus Square [19].

Kızılay was transformed into a bureaucratic and political center with the construction of buildings of various state institutions and the opening of the new parliament building in 1961. In this period, Kızılay that became also a cultural center with the cinemas and libraries opened for serving to new housing areas formed around the Ministries started to carry the features of the financial centers with the opening of the bank branches. However, with the decision taken in 1952, allowing the construction of adjoining flat buildings by arranging the floor and basement floors as passages enabled the development of Kızılay as a commercial center [19].

At the center, the majority of which was used by the middle and the top income group extensively used in malls, multi-use feature strengthened the semantic linkage of Kızılay Square with the boulevard. In 1959, in relation to the boulevard, Turkey's first skyscraper, the Emek Commercial Building (Skyscraper) was built; the square was defined with the construction of the commercial building and the impressive scale of the structure has given a different image to both the square and the city. The name of Kızılay Square, which started to host many political activities in this period, was changed to "Hurriyet Square" by the Municipal Council in 1960 Kızılay Square, but the square continued to be called Kızılay Square [19].

The formation of the center that has not been foreseen in the Yucel Uybadin Plan has led to the physical change of the boulevard and the loss of public meaning through the process of expanding the road, narrowing the pavement, decreasing the road level, and removing the tree. With the regional floor height arrangement approved in 1968, the floor heights were increased to 7-8 on the residential parcels on both sides of the boulevard and the transformation of cafes, pastries and other commercial establishments providing the boulevard viability into commercial use under intensive income pressure became inevitable [19]. Simultaneously with these changes that causes elimination of housing use and leads to use them as offices in the boulevard, a significant part of Guven Park became a bus stop and minibus stops was added to this area due to informal taxi-minibus transportation instead of public transportation [19]. With the extension of the Boulevard, Kızılay Park has become considerably smaller and turned into as if it were a constitution garden and only a playground for children and a kiosk where some products that will bring income to the Red Crescent Authority are sold remained in the park. This change of Ataturk Boulevard, Guven Park and Kızılay Park was inevitably reflected in the square physically, and the square lost its physical, political, public use and definition; and with the demolition of Red Crescent building in 1979, the symbol giving its name was disappeared [19].

This period, which can be expressed as breaking point is explained by the rapid urbanization experienced with the years of 1950s. Industrialization and rapid urbanization that took place in 1950 brought important transformations on working and residential areas in Istanbul [20]. Especially with reconstruction operations applied by Adnan Menderes in Ankara and Istanbul

between the years of 1957 and 1960 Turkey faced with the destructive aspect of modernity for the first time [13]. It is seen that Istanbul, which is a pedestrian city until the end of the Second World War, had a well-run tram and maritime operation, even in the middle of the 1950's, where the number of motor vehicles is negligible, was not "contemporary city of Istanbul" according to Adnan Menderes the Prime Minister of the time. The roads must be widened, the streets must be opened and they must be full of cars [21]. Among these works, the extension of Sirkeci Florentine Coast Road in the area gained by filling the sea, Vatan and Millet Streets, Eminonu-Unkapanı Road and Atatürk Boulevard, the construction of the Municipality Palace, the opening of the Barbaros Boulevard, the extension of Levent-Sarıyer Motorway passing through Maslak route, Karakoy-Azapkapı connection passing through Thursday Bazaar, Kemeraltı Avenue between Karakoy and Tophane, extension of the coastal road extending from Tophane to Bebek, arrangement of Eyup Square, opening of Uskudar Iskele Square, Salıpazarı and Haydarpasa port facilities were included [21].

However, Aydın Boysan evaluates the buildings constructed in Istanbul as follows: "Old Istanbul was virtually sliced. New streets-squares network, the walled city was settled on top of old Istanbul. Each opened boulevard scratched and removed city strips hundreds of meters wide in the bosom of the city. In the parts of the land remained in the interims, high-rise adjacent building permits were granted. Population accumulation was inconsistently encouraged. Istanbul University, and the constitutions like even the municipality itself, spread to the city's old neighborhoods and historical sites with brutal buildings. A new Istanbul collapsed over the old city of Istanbul and buried the old city. Those who can still be seen from old Istanbul are the grave stones of the buried ancient city" [21].

The roads expanded by the Zoning Directorate in the Prost Plan were realized with a wide range of expropriations between 1956 and 1960 without considering the cultural and physical characteristics of the city. With the aim of legitimizing the practices as a response to intense criticism, Prost is invited to the city: *Espaces libres* and roads have now become the principal elements of the physical environment [16].

5. The Square concept from years of 1980s up to present

The spatial transformation in Turkey and in the world since the 1980s is rising on two basis:

- The relations reshaped between state and capital with neoliberal policies, and the attempt to rearrange the entitlements of the classes in urban areas in favor of the rising classes.
- The abolition of the public spatial presence of the city, which includes the collective action and the inclusion of capital accumulation through the entire commodification of the urban area [22].

While this transformation has changed the meaning of public activity, it has begun to transform the understandings about the spaces of public life. As

Kostof (1992) stated, public activity has transformed into urban squares, parks and from the streets to the climatized environments [1].

Ankara, which is heavily influenced by this change, started to have a process where a lot of shopping centers, including the cinema and theater, were opened and the Ulus and Kızılay squares lost their significance and many discussions were made to change their spatial definitions and usage [19].

Ulus Square: Bureaucratic and political function of Ulus which became a commercial center including some privatized commercial activities in this period and most of which were used by the lower income group reduced to symbolic level and Ulus has lost its feature of being financial center due to the strengthening of private banks and their selection of place out of the center. Ulus Square has become insignificant at this center that has increasingly dilapidated; and with sales of Sümerbank as an institution which was a symbol of a period and change of its original use, and with transfer of Is Bank to Kavaklıdere first and then out of Ankara, the square completely lost its public meaning associated with the name. Ulus Square has recently come to agenda with a justification for lack of a plan to discipline usage changes. The cancellation of all existing plans and the adoption of a new transformation plan have started a new debate on the Ulus Square with the suggestion that Ulus would be transformed into a living center by utilizing. The plan emphasizing the creation of an urban square ignores the historical meaning of Ulus Square. With the agenda created by sensitive groups for the city, these discussions could not prevent the city from becoming a new turning point even if it ended in favor of the city [19].

Kızılay Square: In this period, Kızılay, having lost its upper income group users as Kavaklıdere started to develop as a new center, has become a commercial center for mostly middle-income users, and has begun to lose its cultural center feature due to increase in the cultural functions of the new sub-center and the increasing number of shopping centers located outside the city. With the spread of the banks in the city, Kızılay, which continues to become a financial center, began to lose its characteristics of being bureaucratic and political center due to being selected of the places out of the center by the public institutions. With the realization of new residential areas outside the city in the 1990s, Kızılay Square, which started to become increasingly diverted with the shift of many commercial and office functions towards out-of-city, turned into a traffic junction altogether and pedestrian streets associated with the square participated in the city life as new public spaces. Instead of Red Crescent building that was pulled down, a contest was opened in 1980, and after starting to apply the project, which won the contest in 1998, led to a new debate on the square. The building whose scale was criticized and has opened for use recently could not have a positive impact on the square in terms of physical and semantic. Today, Kızılay Square is used by urban people for public purposes on special occasions; by cutting off the car traffic various activities are held in the square. While this situation points to a spatial imperfection it brings out the potentials of urban people being together [19].

In Istanbul, during the period of Bedrettin Dalan's mayorship (1984-1989), some international and national competitions were opened for Beyazıt, Taksim

and Üsküdar squares. Famous architects called from Turkey and abroad have brought contemporary urban design samples to Istanbul. However, all these efforts have not given concrete products because they have not brought together the constant administration, political will and economic power that will create a square. Urban space regulation is an activity related to the discipline of the community. Therefore, the imagery that emerges in the minds of the administrators and in the design of the architects and in the minds of the intellectuals cannot be realized or practiced because they do not correspond to a real demand of the society. Moreover, in Istanbul, as in the rest of the world, the priority and pressure of motor vehicle traffic is not a favorable environment, the strain of high income in metropolitan area are not a sustainable environment for the aesthetically weighted applications as well as rational application of urban design [9].

6. Conclusion

Turkey's having a square in a western sense corresponds to the period of the Republic. The realization of social life around the mosque and the bazaar in the Ottoman Empire limited the squares as being the wide openings that are used for military purposes (Horse Square, Arrow Square), far from what we understand today. With the fact that the foreign planners won the competitions organized for planning the cities in Republic period, new current projects implemented in the west were also put into practice in Turkey. However, failure to prescribe the population growth to be confronted in the city the Republic of Turkey newly founded left even the plans having strong infrastructure as defenseless against the constantly increasing urban population. Changes were made in the application phases of each proposed new project, and difficulties were experienced in complying with the original version of the plans. On the other hand, especially after 1980, the beginning of the migration from the village to the city with the liquidation of agriculture and livestock led to the spread of the slum areas; increasing in the automobile use led to the unplanned formation of multi-centered urban models, and the liberal politics led to the feeling of standardization experienced in the cities due to globalization. Even so, the effort required to correct all these negative entries has turned into a rent-related phenomenon.

As the population having high-income level starts to live in the suburbs by leaving the city, the urban centers are becoming depopulated and leaving their place to the business centers. The social gap is getting deeper as people in low income groups start to live in areas where their rent is low, away from their workplaces. For both groups, the concept of what the city is has been getting faded. This situation leads to polarization in society.

Polarization between classes in healthy societies is an undesirable situation. In this sense, the squares are the areas where the urban people can integrate, spend time together, share, and thus reduce polarization to the least. However, it is not possible for the squares in our country to meet these needs with the current conditions.

Shopping centers which have almost substituted the squares functionally with the principle "consumption" a return of capitalism are perhaps one of the

most important reasons for failure of the urban to act against this no-square situation. Today, in some metropolises such as Istanbul and Ankara, almost all of them, except for a few squares, serve as transportation-oriented junctions. Even so, during any event, even in Ankara, the capital city, Tandoğan and Kızılay squares are closed to vehicle traffic.

Time changes; society changes; the society keeps pace with the practices of everyday life; it endogenizes and lives such practices. But this should not be a waiver. In this context, in Turkey, designs are to be made by using the outputs of the project competitions that were not put into practice, that are more applicable, will ensure unity of the society, and shall fuse the old square culture with today's conditions.

7. References

- [1]. Özmen, İ. 2009. The transition of Flaneur, the relationship in daily city life and life and art, Istanbul Technical University, Institute of social science, department of architecture, Master's Thesis.
- [2]. Kır, İ. 2009. The facts of urban square to the city id, example of İzmir, Ege University, Institute of science and technology, department of landscape architecture, Master's Thesis.
- [3]. Marcus, C. C. Francis, C., 1998. People Places 'Design Guidelines for Urban Open Space'. Van Nostrand Reinhold Company, New York.
- [4]. Dizdaroğlu, D. 2005. Utilization reactional potentials of bosphorus quay, Anadolu Kavsagı and Rumeli Kavsagı locations, Istanbul Tecnicai Univerisity, Institute of sciences, department of landscape architecture, Master's Thesis.
- [5]. Kejanlı, D. T. 2010. The system of the city in Anatolia during the periods of Selcuklu and Ottoman, the development of the castle and city center, e-Journal of New World Sciences Academy, Volume:5, Number:3, Artickle Number: 3C0049.
- [6]. İgüs, E. 2014. Istanbul's Physical Environment, Square Fountains and Istanbul Square around Cesme Square in the XVIII. Century, Istanbul of Ottoman revolution II, II. İnternational symposium notices about the Istanbul of Ottoman revolution, Istanbul 29 May University, 2014.
- [7]. Cerasi, M. M. 1999. Ottoman city. Istanbul: Yapı Kredi edition.
- [8]. Turgut, M. D. 2013. Kent-Holistic Square Relations in the Present Conditions at a Glance: Turkey on a private evaluation, Mimar Sinan Fine Arts University, Institute of Science and Technology, Master's Thesis.
- [9]. Kuban, D. 1998. Articles of Istanbul about city and architecture, building information center editions, Esis.
- [10]. Tankut, G. 1981. Jansen Plan Implementation Problems and the Approach of the Democracy of the Republic to the Urban Plan, Middle East Technical University, Ankara in History September 1981 Seminar Reports Book.
- [11]. Özcan, K. 2006. City reforms of reorganizations, the early planning experiments of the foundation of Turkish zoning system (1839-1908), research of Osmanlı sciences VII/2.

- [12]. Çelik, Z. 2010, Changed Istanbul, the capital of Ottoman revolution in the 19th century, Türkiye İş Bankası culture editions, ed. Emre Yalçın, Çeviri. Selim Deringil, May 2015, Istanbul.
- [13]. Tekeli, İ. 1998. City planning in Turkey as a project of modernity.
- [14]. Baslo. A. M., Yürekli, F. 2009. A location of the revolution: Ankara, İTÜ magazine/a, Architecture, Planning, Design, Volume: 8, Number:2, p. 121-132.
- [15]. Ünal, S. G. 2015. The transformation of urban public locations: Ankara Atatürk Bulvarı, IV. Turkey Graduate Studies Congress, Proceedings I, p. 285, 2015.
- [16]. Akpınar, İ. 2010. Building of Istanbul (Again): 1937 Henri Prost Plan, Sections of 2000 II: Locations/Times/People of Republic, Book about Doctoral Research Symposium, ed. Elvan Ergut, B. İmamoğlu, Ankara: Footnote edition and ODTÜ publishing house, 2010, p. 107-124.
- [17]. Aydemir, I. 2008. Studies regarding Istanbul of two French architects named Henri Prost and August Perret, Megaron Yıldız Teknikal University, Faculty of Architecture, E-magazine, Volume 3, Number, 1.
- [18]. Geray, C. 2008. Our city planning and Ankara, civil 2008, Volume XXXIII, Number 261.
- [19]. Bayraktar, N. 2013. Coordinated evidence to the history: Period of change of Ulus and Kızılay squares, Ankara research magazine, 1(1), p. 20-35.
- [20]. Akın, O. 2012. History of changing of Istanbul City Mimarist, 12 (45), 56-59.
- [21]. Ertem, B., Altunel, M. C. 2011. Historical and Tourism Investigation of the Loss of Historical Traces in Istanbul: Karakoy-Kabataş area, ODTU institute of social sciences, Research magazine about social sciences Volume:2, Number 4.
- [22]. Kurtuluş, H. 2006. Looking to urban transformation from the frame of the modern downfall of city legend, TMMOB city planner room, planning magazine 2006/2.

CHAPTER 6

**Van İli Hayvan Varlığının Yem ve Arpa İhtiyacı Üzerine Bir
Değerlendirme (Fevzi Altuner, Erol Oral, Burak Özdemir)**

Van İli Hayvan Varlığının Yem ve Arpa İhtiyacı Üzerine Bir Değerlendirme

Fevzi Altuner¹, Erol Oral², Burak Özdemir²

¹Van Yüziüncü Yıl Üniversitesi, Gevaş MYO, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü

²Van Yüziüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü,

Özet:

Van İli yoğun olarak hayvancılık yapılan, Türkiye'nin büyükbaş hayvan varlığının % 1.3, küçükbaş hayvan varlığının % 6.45'ine sahip olan ve küçükbaş mevcudu yönünden ülkemizde ilk sırayı alan bir ildir. Bu hayvan varlığının yıllık yaşama payı için 1.315.831 ton, verim payı için de buna yakın bir miktarda yem ihtiyacı bulunduğu halde ilde tüm kaynaklardan sağlanan yem miktarı 1.865.158 ton civarında olduğundan ihtiyacı karşılayamamaktadır.

Bununla birlikte ilin hayvan varlığının kesif yem için gerekli arpa miktarı 771.5 bin ton iken, ilde 67 bin da alandan 13.700 ton üretilen arpa bu ihtiyacı karşılamaktan çok uzaktır. Bu yönüyle hayvan varlığının ihtiyaç duyduğu arpa miktarını üretmek için 3.7 milyon da civarında bir alana ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alan nadas alanları, kullanılmayan tarım alanları ve buğday tarımına ihtiyaç fazlası tahsis edilen alanlar kullanılarak nispeten karşılanabilir. Ancak ilde arpa tarımından Dünya ve Türkiye ortalamasının altında verim alındığı için yörede yüksek verimli çeşitlerle bu verim açığını gidermek gerekli üretimi sağlamanın ilk adımı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Van, Hayvan varlığı, Yem üretimi, Arpa ihtiyacı

An Evaluation on the Feed and Barley Requirement of Animal Presence in Van Province

Abstract:

Van made intensive animal husbandry and 1.3% of Turkey's existence cattle, sheep and goats has a 6.45 % of the ovine animals in our country in terms of assets available to take the first order. Although the amount of feed for these animals is 1.315.831 tonnes per year and the amount of feed required for the yield share is around 1.865.158 tonnes.

In addition, the barley amount of the livestock is 771.5 thousand tons for the concentrated feed and 13,700 tons of the barley is 67,000. In this respect, an area of around 3.7 million decares is needed to produce the amount of barley needed by the animal. This area can be met relatively well by using fallow areas, unused agricultural areas and surplus land allocated to wheat farming. However, with high-yielding varieties of barley in the region for the provincial agricultural yields below the world average of Turkey and taken this step to ensure the production yield will be the first required to eliminate the deficit.

Keywords: Van, Animal presence, Feed production Barley requirement,

1. Giriş:

Dünya çapında hayvan beslemesinde tek başına en fazla kullanılan yem arpadır. İnsan beslenmesinde en fazla kullanılan Fas'ta dahi bu oran % 20 iken hayvan beslemesinde kullanılan miktar % 80 civarındadır (Amri et al., 2005). Buna rağmen yem kalitesini ve buna ilişkin endüstriyi arttırmak için çok az çaba gösterilmiştir (Ullrich, 2002). Günümüzde hayvan beslemesinde ve bira sanayiinde olmak üzere iki nedenle yetiştiriciliği yapılan arpa, daha önce sadece insan beslenmesinde kullanılmak üzere yetiştirilmiştir (Kün, 1988; Newton et al., 2011). Ancak insan sağlığına yararlı lifli tahıl ve beta glukan yönünden zenginliği nedeniyle arpada ortaya çıkan yeni kullanım alanları, geleceğe yönelik büyük bir potansiyel taşımaktadır (Newton et al., 2011).

Türkiye'de 38 milyon ha (çayır mera dahil) toplam tarım alanı içinde 11.08 milyon ha alanda tahıl ekilişi yapılmakta 36.13 milyon ton üretim yapılmaktadır. Bu alanın içinden 2.29 milyon ha alanda arpa ekilişi yapılmakta, buradan 6.7 milyon ton üretim ve 293 kg/da verim alınmaktadır (Anonim, 2017a). Türkiye'de hayvan varlığı bakımından Doğu Anadolu Bölgesi en büyük paya sahip olmasına karşın meraların aşırı ve erken otlatılması ve diğer yem kaynaklarının yetersizliği nedeniyle hayvanların yem ihtiyaçları yeterince karşılanamamaktadır (Akdeniz ve ark., 2004; Sönmez ve ark., 1993). Besin değeri ve sindirilebilirliği çok düşük olan tahıl samanlarının bölgede hayvan yemi olarak kullanılması, çiftçilerin hayvan yetiştiriciliği konusundaki bilgilerinin yetersizliği, karma yem fiyatlarının yüksek ve kalitesinin düşük olması gibi nedenlerle hayvancılıkta yetersiz besleme verim düşüklüğünün temel nedenleri olarak görülmektedir (Anonim, 2011). Tanesinde % 7.5-15 ham protein ve % 75 oranında hazmolunabilir besin maddesi içeren, hayvanlar için çok iyi bir besin kaynağı (Akkaya ve Akten, 1986) olduğundan kesif yemlemede önemli yer tutan arpa üretimini arttırmak gerekmektedir (Sönmez ve ark., 1993).

Bölgede olduğu gibi Van İl'inde de buğday ve arpa veriminin düşük olması, yöre şartlarında yüksek verimli çeşitlerin bulunmayıp uygun tekniklerle yetiştiriciliğinin yapılmamasından kaynaklanmaktadır (Sönmez ve Ülker, 1998). Günümüzde birim alandan elde edilen verimi arttırmanın öncelikli yolu yüksek verimli çeşitlerin kullanılmasıdır (Sönmez ve ark., 1996). Bu amaçla ülkemizde yetiştirilen yerel çeşitlerin yanı sıra yurt dışından getirilen daha üstün genotiplerin de yörede denenmesi ve adaptasyon çalışmalarını daha geniş bir tabana yayarak daha verimli ve kaliteli çeşitlerin yetiştiriciliğinin yapılması gerekmektedir (Altuner ve ark., 2018).

Hayvancılığın yoğun yapıldığı ve küçükbaş hayvan varlığı yönünden Türkiye birincisi olan Van'da (Anonim, 2014) hayvan varlığının arpa ihtiyacını karşılayacak tedbir ve uygulamaları hayata geçirmek, sektörde faaliyet gösteren bütün kesimlerin gelirini ciddi şekilde arttıracaktır.

2. Van İli Tarım Alanları Genel Kullanım Durumu:

Van ili 20.1 milyon da alana sahip yüzölçümüyle bölgenin büyük illerinden biridir. Çayır mera bakımından Türkiye'nin % 10'luk bir alanına sahiptir. Hayvancılığın yoğun yapıldığı Van, koyun varlığı bakımından Türkiye'nin ilk sırada yer alan ilidir (Anonim, 2014). Bununla beraber yem

bitkileri ve tahıl yetiştiriciliği için ilde ciddi bir alan ayrılmaktadır (Anonim, 2017b).

Van İli ve Türkiye'nin amaçlarına göre tarım arazisi kullanım durumları tablo 1'de verilmektedir. Türkiye'de 244.3 milyon da, Van'da ise 3.7 milyon da tarım arazisi bulunmaktadır. Türkiye'de 146.1 milyon da çayır mera alanına karşılık 13.1 milyon da çayır mera bulunmakta ve bu yönüyle Van yaklaşık olarak Türkiye'nin % 10 civarında bir çayır mera alanına sahiptir. Tablo 1'e göre Van'da yonca tarımına ayrılan alanın büyüklüğü 1.02 milyon da ile dikkati çekmekte ve bu alandan 2.2 milyon ton üretim yapılırken, Türkiye'de 6.5 milyon da alandan 15.7 milyon ton üretim yapılmaktadır. Bu durumda Van'da Türkiye'nin 1/7'si civarında yeşil yonca üretimi yapıldığı ve korungayla birlikte 2.6 milyon civarında yeşil yem üretildiği görülmektedir.

Tablo 1. Van ve Türkiye amaçlarına göre arazi kullanım durumları (Anonim, 2017b)

Kullanım Şekli	Van		Türkiye	
	Alan (da)	Üretim (Ton)	Alan (da)	Üretim (Ton)
Tarım Arazisi	3.711.821		244.359.848	
Tarım arazisi içinde yonca	1.024.838	2.222.010	6.501.107	15.714.381
Tarım arazisi içinde korunga	227.418	430.362	1.936.940	1.982.047
Tarım arazisi içinde buğday	787.314	104.440	64.332.724	16.980.000*
Tarım arazisi içinde arpa	75.401	13.387	25.979.540	6.310.000**
Çayır Mera	13.158.811		146.166.873	
Tarıma Elverişli Olup	530.974			
Kullanılmayan Arazi				
Nadas	977.526		39.982.957	

* Durum buğdayı hariç

** Maltlık arpa hariç

Bununla birlikte tablo1'e göre Türkiye'de 25.9 milyon da alanda 6.3 milyon ton, Van'da ise 75.401 da alanda 13.387 ton arpa üretilmektedir. Van'da buğday ekim alanı 787.314 da üretimi ise 104.440 tondur. Türkiye'de 39.9 milyon da, Van'da 977.526 da nadas arazisi ve 530.974 da tarıma elverişli olup kullanılmayan arazi bulunmaktadır. Tahıl üretimi yapılan alanlar söz konusu olduğunda Van'da arpa üretilen alanın buğday üretilen alanın 1/10'u civarında olduğu görülmekte, nadas ve tarıma elverişli olup kullanılmayan tarım arazileri toplamının (1.5 milyon da) buğday üretilen alanın (0.78 milyon da) iki katı civarında olduğu görülmektedir. Bu alanların arpa yetiştirilen alanla birlikte arpa tarımında değerlendirilmesi halinde ciddi bir ekiliş alanı ve üretim elde edilecektir ki, bu alan (1.58 milyon ha) yem bitkilerine ayrılan alandan bile daha fazla bir rakama karşılık gelecektir (Anonim, 2017b).

3. Van İli Hayvan Varlığı Yem İhtiyacı ve Arpa Üretimi İlişkisi:

Yem giderleri hayvancılık işletme giderlerinin % 60-70'lilik kısmını oluşturur (Sarı ve ark., 2008; Turan ve Altuner, 2014). Bu durumda

hayvanların ihtiyacı olan günlük yem ihtiyacını yeterli ve en ekonomik biçimde karşılayacak rasyonlar hazırlayarak gidermek işletme masraflarını da azaltmaktadır. Bu amaçla ruminantlar için (geviş getiren hayvanlar) kaba yemlerin en üst düzeyde katılması ucuz bir rasyonun en önemli kuralıdır. Örnek olarak besi sığırları fizyolojileri gereği 7-8 kg yem ile 1 kg canlı artışı ve % 40-45 karkas randımanı sağlarlar. Buna mukabil broiler tavukçulukta 2 kg yem ile 1 kg canlı ağırlık artışı ve % 70 randıman sağlanabilmektedir. Ayrıca kanatlılar insanların besin artıklarıyla da beslenip maliyeti düşürürler (Sarı ve ark., 2008).

Ancak sadece kaba yemle hayvanların günlük besin ihtiyacını karşılamak mümkün olmadığından, bunlarla beraber protein ve enerji bakımından zengin yemlerin de hayvanlara verilerek yoğun besleme yapılması gerekir. Bu amaçla yem seçilirken; en ucuz yem maddeleri seçilmeli, rasyon bileşimine katılacak yemlerin azami kullanım düzeyi bilinmeli, ruminant rasyonlarında yeteri kadar kaba yeme yer verilmelidir (Sarı ve ark., 2008).

3.1.Hayvan Varlığı

Van Türkiye'nin büyükbaşta % 1.3, küçükbaşta ise % 6.45'ine hayvan varlığına sahip olup, küçükbaş mevcudunda Türkiye birincisidir (Anonim, 2014) .

Van İli her yaştan hayvan varlığı Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre ilde her yaşta toplam 194.856 büyük baş ve 2.485.707 küçükbaş hayvan bulunmaktadır. Toplam büyük baş hayvan sayısının % 49'u yerli, % 35'i kültür melezi ve % 16'sı kültür hayvanlarından oluşmaktadır.

Irkların büyükbaş hayvan birimine çevrilmesinden sonra ilde 360.502 BBHB hayvan varlığının bulunduğu, bunların yaşama payı için yıllık 1.3 milyon ton kaba yem, 85.530 ton sindirilebilir protein (SP) ve 810.052 ton toplam sindirilebilir besin maddesi (TSBM) ihtiyacı bulunduğu görülmektedir (Tablo 2).

Yapılan hesaplamalar sonucunda Van İlinin toplam hayvan varlığının yaşama ve verim payı olarak yıllık toplam kaba yem ihtiyacı yaklaşık 3,07 milyon ton, SP ihtiyacı 0,2 milyon ton, TSBM ihtiyacı ise 1,9 milyon ton olarak bulunmuştur (Anonim, 2014).

Tablo 2. Hayvanların yaşama yapı için ihtiyaç duyulan yıllık toplam kaba yem miktarı ile sindirilebilir protein (SP) ve toplam sindirilebilir besin maddeleri (TSBM) miktarları (Anonim, 2014).

Hayvan	Oran	Van	BBHB*	Toplam Kaba Yem İhtiyacı (ton/yıl)	SP (5) kg/gün	TSBM (5) (kg/gün)	Toplam SP ton/yıl	Toplam TSBM ton/yıl
Sığır (Kültür)		29.007						
Dana-Buzağı (>12 Ay- Erkek)	0,60	2.966	1.780	6.496	0,20	2,30	217	2.490
Dana-Buzağı (>12 Ay- Dişi)	0,60	2.848	1.709	6.237	0,20	2,30	208	2.391
Tosun (12 - 24 ay)	0,60	3.603	2.162	7.891	0,77	8,20	1.013	10.784
Düve (12 - 24 ay)	0,60	4.862	2.917	10.648	0,34	3,80	603	6.744
İnek	1,00	12.566	12.566	45.866	1,22	6,93	5.596	31.785
Boğa	1,50	2.150	3.225	11.771	0,34	3,80	267	2.982
Öküz	0,60	12	7	26	0,34	3,80	1	17
Sığır (Kültür Melezi)		69.513						
Dana-Buzağı (>12 Ay- Erkek)	0,45	5.205	2.342	8.549	0,17	1,90	323	3.610
Dana-Buzağı (>12 Ay- Dişi)	0,45	6.553	2.949	10.763	0,17	1,90	407	4.545
Tosun (12 - 24 ay)	0,45	9.676	4.354	15.893	0,69	7,40	2.437	26.135
Düve (12 - 24 ay)	0,45	11.168	5.026	18.343	0,29	3,30	1.182	13.452
İnek	0,75	31.209	23.407	85.435	0,92	5,45	10.480	62.083
Boğa	1,50	5.689	8.534	31.147	0,34	3,80	706	7.891
Öküz	0,60	13	8	28	0,34	3,80	2	18
Sığır (Yerli)		95.180						
Dana-Buzağı (>12 Ay- Erkek)	0,30	12.225	3.668	13.386	0,12	1,40	535	6.247
Dana-Buzağı (>12 Ay- Dişi)	0,30	13.556	4.067	14.844	0,12	1,40	594	6.927
Tosun (12 - 24 ay)	0,30	12.660	3.798	13.863	0,56	6,40	2.588	29.574
Düve (12 - 24 ay)	0,30	15.778	4.733	17.277	0,20	2,30	1.152	13.246
İnek	0,50	35.614	17.807	64.996	0,53	3,33	6.890	43.287
Boğa	1,50	5.175	7.763	28.333	0,31	3,60	586	6.800
Öküz	0,60	172	103	377	0,31	3,60	19	226
		990						
Manda-(Yetişkin)	0,75	813	610	2.226	0,23	2,60	68	772
Manda-(Genç)	0,50	177	89	323	0,14	1,60	9	103
		194.856						
Koyun	0,10	2.236.603	214.714	783.706	0,05	0,55	37.618	431.038
Keçi	0,08	247.054	18.029	65.805	0,10	0,66	8.308	54.289
Kuzu- Oğlak	0,04	272.474	10.899	39.781	0,03	0,37	3.182	36.466
At	0,50	4.243	2.122	7.743	0,22	2,50	341	3.872
Katır	0,40	792	317	1.156	0,22	2,50	64	723
Eşek	0,30	2.669	801	2.923	0,14	1,60	136	1.559
TOPLAM			360.502	1.315.831,79			85.530	810.052

*Bir Büyük Baş Hayvan Birimi (BBHB) 500 kg canlı ağırlığına sahip kültür ırkı süt ineğini ifade eder. BBHB dönüşüm oranları Mera Yönetmeliğinden (RG-25/04/2001-24383) alınmıştır.

3.2. Van İl'inin Hayvan Mevcuduna Göre Arpa İhtiyacı

Van İl'inde 7 adet yem fabrikasında yıllık 40 bin ton yem üretimi yapılmakta, bunda Van ve Muş orjinli arpa çeşitleri kullanılmaktadır. Zeynelbey çeşidi, iri tanesi, nişasta oranının yüksekliği, kabuğunun inceliği, piyasadan tedarikinin daha kolay ve maliyetinin düşük olması gibi nedenlerle en fazla kullanılan arpa çeşididir. Yem sanayiinin ihtiyaç duyduğu arpa Van'da az miktarda üretildiğinden çoğunlukla il dışından temin edilmektedir (Anonim, 2018a). Bununla birlikte Van'da 9 ilçede 433 küçükbaş hayvancılık işletmesinde yapılan bir araştırmada kesif yem olarak sadece arpa kullanan işletmeler oranı %50.59, fabrika karma yemi ve arpayı birlikte kullanan işletmelerin payı %19.29 şeklinde belirlenmiştir (Karakuş ve Akkol, 2013).

Diğer taraftan Van'da 100 büyükbaş hayvancılık işletmesinde yapılan bir çalışmada yoğun (kesif) yemlerde arpanın rasyona katılım oranı % 96 oranında, beslemede yaklaşık olarak besi başında (%65-70 kaba yem % 30-35 kesif yem), besi ortasında (% 40-45 kaba yem, % 55-60 kesif yem) ve besi sonunda ise (% 20-25 kaba yem % 75-80 kesif yem) kullanıldığı belirlenmiş olup, ideal yemlemenin (% 80-90 yoğun yem, %10-20 kaba yem) yeterince uygulanmadığı saptanmıştır (Budağ ve Keçeci, 2013).

Bazı yem maddelerinin ruminant rasyonlarına maksimum katılabilme oranları tablo 3'te verilmektedir. Arpa tanesinin bileşiminde 900 g/kg KM (kuru madde) ve 110 g/kg KM düzeyinde sindirilebilir protein (SP) bulunmaktadır (Ergün ve ark., 2001).

Tablo 3. Bazı yem maddelerinin ruminant rasyonlarına maksimum katılabilme miktarları*

Yemler	Süt ineği kg/gün	Besi sığırı kg/gün	Dana ve düve kg/gün	Konsantre yeme %
Arpa	7	5	3	60
Buğday	5	4	3	40
Yulaf	5	3	2	30
Mısır	2-3	2-3	-	20-30
Saman, kavus, kes	8	3-4	3-4	-
Kuru ot (orta ve iyi kalite)	8-10	3-4	3-4	-
Kepek	2-3	2-3	-	20-30
Yonca (yeşil)	40-45	40-50	15-20	-
Korunga (yeşil)	40-50	40-50	10-15	-
Silaj yemleri	20-30	20-30	7-15	
Küspe	2-3	2-3	-	20-30

*Ergün ve ark. (2001)'den sadeleştirilmiştir.

Tabloya göre arpanın rasyonlara maksimum katılabilme miktarları süt ineğinde 7 kg/gün, besi sığırında 5 kg/gün, dana ve düvede 3 kg/gün ve konsantre yemlere % 60 civarındadır. Van İli kanatlı hariç hayvan mevcudu

360.502 BBHB (Büyükbaş hayvan mevcudu birimi) olduğuna göre rasyonlara katılabilecek maksimum arpa miktarları süt ineği mevcudu için (53.780X7) 376.460 kg, dana düve mevcudu için (24.458X3) 73.374 kg, besi sığırdı mevcudu için (29.954X5) 149.970 kg ve diğerleri için (koyun –keçi-at-eşek-manda = 247581X6) 1.485.486 kg olmak üzere toplamda 2.085.290 kg günlük arpa ihtiyacı bulunmaktadır. Yıllık maksimum ihtiyaç ise 2085290X365=761.130.850 kg düzeyindedir.

Van'da 2017 yılı verilerine göre 67.000 da alanda arpa ekilmiş, buradan 13.700 ton üretim ve 204 kg/da verim elde edilmiştir (Anonim, 2018b).

3.3.Kanatlı Mevcudu Yem İhtiyacı ve Arpa İlişkisi

Van İli kanatlı mevcudu tablo 4'te verilmiştir. Buna göre İl'de 360.370 adet yumurta tavuğu bulunmaktadır.

Tablo 4. Van ili kanatlı mevcudu (Anonim, 2015b).

CİNSİ	MEVCUDU
Yumurta Tavuğu	360370
Ördek	3690
Hindi	17330
Kaz	4835

Yumurtacı bir tavuğun günlük yem ihtiyacı 120-130 gr arasında değişmektedir. Dane yemler ise tavuk yeminin % 60'ını oluşturur (Anonim, 2018c). Bu durumda Van'da kanatlı mevcudunun ihtiyacını karşılamak için 10.572 tonu dane yem olmak üzere 17.621 ton yeme ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak kanatlılar insanların besin artıklarıyla da beslenip maliyeti düşürürler (Sarı ve ark., 2008). Diğer taraftan yapılacak kaba bir hesapla ilde kanatlı beslemesi için yıllık 8-10 bin ton civarında dane yem olarak arpa ihtiyacı olduğu görülmektedir.

Kanatlı beslemede kullanılan arpa tanesinin bileşiminde % 89 oranında KM (kuru madde) bulunmakta, bunun % 11'i HP (H.protein), % 5.5'u HS (H.selüloz), % 2' si HY (H yağ), % 4 düzeyinde HK (H.kül), 2650 kcal/kg enerji (ME), % 0.07 Ca ve % 0.4 P (fosfor) bulunmaktadır (Ergün ve ark., 2001).

Bazı yem maddelerinin kanatlı rasyonlarına maksimum katılabileme oranları tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5. Bazı yem maddelerinin kanatlı rasyonlarına maksimum katılabileme oranları (%)*

Yem Maddeleri	Gençler	Erişkinler	
Arpa	20	70	
Buğday	60	60	Enerji
Yulaf	-	10	kaynakları
Çavdar	-	10	(% 50-65)
Mısır	70	70	

*Ergün ve ark. (2001)'den sadeleştirilmiştir.

Tablo 5'e göre arpanın rasyonlara maksimum katılma oranı genç kanatlılarda % 20, erişkinlerde % 70 düzeyindedir.

3.4. Van İl'i Toplam Hayvan Mevcudu Yem İhtiyacı İlişkisi

Irkların büyükbaş hayvan birimine çevrilmesinden sonra ilde 360.502 BBHB hayvan varlığının bulunduğu, bunların yaşama payı için yıllık 1.3 milyon ton kaba yem, 85.530 ton sindirilebilir protein (SP) ve 810.052 ton toplam sindirilebilir besin maddesi (TSBM) ihtiyacı bulunduğu görülmektedir (Tablo 2).

Van'da kanatlı mevcudunun ihtiyacını karşılamak için 10.572 tonu dane yem olmak üzere 17.621 ton yeme ihtiyaç bulunmaktadır. Bu durumda Van İli tüm hayvan mevcudunun yaşama payı için 1.32 milyon ton kaba yeme ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan hesaplamalar sonucunda Van İlinin toplam hayvan varlığının yaşama ve verim payı olarak yıllık toplam kaba yem ihtiyacı yaklaşık 3,07 milyon ton, SP ihtiyacı 0,2 milyon ton, TSBM ihtiyacı ise 1,9 milyon ton olarak bulunmuştur (Anonim, 2014).

3.5. Toplam Yem Üretimi

Van'da kaba ve kesif yemlerden yılda toplam olarak üretilen yem ile SP ve TSBM miktarları tablo 6'da verilmiştir. Buna göre İl'de tüm yem kaynaklarından 1.854.857 tonu kaba yem olmak üzere 1.865.158 ton yem üretilmektedir. Üretilen sindirilebilir protein miktarı (SP) 119.078 ton ve toplam sindirilebilir besin maddesi miktarı (TSBM) 1.118.841 tondur (Anonim, 2014).

Toplam yem üretiminin tamamına yakını kaba yemlerden oluşmaktadır. Aynı şekilde TSBM ve SP yönünden de durum aynıdır. Kaba yem olarak sadece temel yem kaynakları olan çayır ve meralarla yem bitkileri ve bitki artıkları ele alındığında toplam yem üretiminin %99,6'sını SP ve TSBM'nin sırasıyla % 99,5 ve 99,5'ini bu kaba yemler teşekkül ettirmektedir (Anonim, 2014).

Tablo 6. Çeşitli yem kaynaklarından üretilen toplam kaba ve kesif yemler ile sindirilebilir protein (SP) ve toplam sindirilebilir besin maddeleri (TSBM) miktarı (ton) (Anonim, 2014).

Yemler	Üretim-Ton	Üretilen SP*-Ton	Üretilen TSBM*-Ton
Kaba Yemler			
Çayır-Mera	735.182	36.759	441.109
Yem Bitkileri	915.226	81.056	590.605
Bitki Artıkları	204.449	422	80.232
Toplam	1.854.857	118.237	1.111.946
Kesif Yemler			
Fabrika yemi			
Dane Yemler	10.301	841	6.895
Toplam	1.865.158	119.078	1.118.841

*:Gökkuş, A.(1994)'dan alınmıştır.

Van'da üretimi yapılan dane yemlerin tamamına yakını arpadan oluşmaktadır. Üretilen arpanın bir kısmı tohumluk olarak kullanılmaktadır. Tohumluk olarak kullanılan miktar 15 kg/da ekim normu hesabıyla toplam 1.062 tondur. 11.364 ton olan toplam üretimden tohumluk olarak kullanılan çıktıktan sonra 10.301 ton arpa kalmaktadır (Anonim, 2014).

4. Tahlil ve Sonuç:

Arpa Dünya'da olduğu gibi Türkiye'de de hayvan beslemesinde kullanılan önemli bir tahıldır. Beslemede rasyonlara belirli miktarlarda katılmak suretiyle hayvanların ihtiyacı olan kaliteli yemin sağlanmasında kullanılır.

Van'da 360.502 BBHB hayvan (Anonim, 2014).ve 386.225 adet kanatlı (Anonim, 2015b) bulunmaktadır. Bu hayvan varlığının yaşama payı için yıllık 1.315.831,79 ton kaba yem ihtiyacı (Anonim, 2014) bulunmakta, verim payı içinse ayrıca buna yakın bir yem miktarına ihtiyaç duyulmaktadır. Van'da tüm kaynaklardan temin edilen yem miktarı 1.865.158 ton'dur (Tablo 6). Bu durumda üretilen yem miktarı hayvanların sadece yaşama payı ihtiyacını karşılayabilecek düzeydedir. Geriye kalan yem ihtiyacı il dışından temin edilmektedir.

Bununla birlikte arpa tanesinin bileşiminde 900 g/kg KM (kuru madde) ve 110 g/kg KM düzeyinde sindirilebilir protein (SP) bulunmakta ve rasyonlara maksimum katılabilir miktarları süt ineğinde 7 kg/gün, besi sığırında 5 kg/gün, dana ve düvede 3 kg/gün ve konsantre yemlere % 60 civarındadır (Ergün, A. ve ark., 2001). Bu durumda Van'da 360.502 BBHB hayvan yıllık için 761 bin ton arpa ihtiyacı bulunmaktadır. Her ne kadar kanatlılar insanların besin artıklarıyla da beslenip maliyeti düşürseler de (Sarı ve ark., 2008) bu durum göz ardı edildiğinde kanatlı mevcudu içinse 10.5 bin ton arpa ihtiyacı olduğu açığa çıkmaktadır. Van'da böylece BBHB ve kanatlı mevcudunun 761 bin + 10.5 bin= 771.5 bin ton arpa ihtiyacı olduğu

anlaşılmaktadır. Bu haliyle ilde üretilen arpa miktarı (13.7 bin ton) sadece kanatlı mevcudunun ihtiyacını karşılayabilecek düzeydedir.

2017 yılı verilerine göre Van koşullarında arpa tarımından 204 kg/da verim alınmıştır (Anonim, 2018b). İhtiyaç duyulan arpa miktarı bu verime oranlandığında 3.78 milyon da civarında bir alanda arpa yetiştiriciliği yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. İlde halihazırda 67 bin da alanda arpa ekildiği (çizelge 5) dikkate alındığında açığın ne kadar fazla olduğu daha iyi anlaşılacaktır. İlde daha önce yürütülen bazı araştırmalarda arpada bazı çeşitlerde verimin 300 kg/da'ı aştığı belirlenmiştir (Kaydan ve Yağmur, 2007; Sönmez ve ark., 1996). Tahıllarda tane verimine doğrudan etki eden unsurların yanı sıra, uygun çeşit seçimi, uygun ekim sıklığı, tohumun araziye yeknesak dağılımı ve optimum bakım şartlarının sağlandığı ölçüde tane verimi de artmaktadır (Kaydan ve ark., 2011). Bu durumda kışlık tabiatlı yüksek verimli çeşitlerin uygun ekim, bakım ve gübreleme ile yetiştirilmesi halinde Van'da arpanın mevcut tane verimini arttırmak böylece havan varlığının ihtiyaç duyduğu dane yemin göreceli olarak 200-300 bin ha'lık bir alandan temin etmek mümkündür.

Van İl'inde 1.14 milyon nadas ve 440 bin da kullanılmayan tarım arazisi bulunmaktadır (Anonim, 2015b). Bunun yanı sıra ilde 2017 verilerine göre 808.946 da buğday ekilen alan bulunmaktadır (Anonim, 2018b). Van İli Türkiye ve Bölge'de hayvancılık konusunda öne çıkan illerden biri olduğundan nadas arazileri, kullanılmayan tarım arazileri ve düşük verimli yerel çeşit tercihi nedeniyle fazla alan kullanımını zorunlu kılan buğday tarımında ihtiyaç fazlası alanlar kullanılarak ilin hayvan varlığı için gerekli arpayı üretmek mümkün olabilecektir.

Nadasta toprakta nemin tutulması esastır. Koruyucu yöntem olarak çizel+çentikli diskaro ve ekim makinası ile de kombine edilen ekipmanlarla, tohum yatağı hazırlığı ve ekim aynı anda yapılarak (Yur, 2018) nadas alanlarının arpa tarımında kullanımı mümkün olabilecektir. Diğer taraftan yabancı otların herbisitlerle baskı altına alınabilmesi halinde sıfır toprak işleme yöntemi de maliyeti daha düşük olacağından tercih edilebilir (Yur, 2018).

5. Kaynaklar

- [1] Akdeniz, H., Keskin, B. and Yılmaz, İ., 2004. Bazı arpa çeşitlerinin verim ve verim unsurları ile bazı kalite özellikleri üzerinde bir araştırma. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi 14(2): 119-125.
- [2] Akkaya, A., Akten, Ş., 1986. Kırşehir koşullarında farklı gübre uygulamalarının bazı kışlık arpa çeşitlerinde kışa dayanıklılık ve dane verimi ile bazı verim öğelerine etkisi. Doğa, Tr. Tarım Orm. Dergisi. 1986; 10(2):127-40.
- [3] Altuner, F., Oral, E. ve Ülker, M., 2018. Bazı arpa (*Hordeum vulgare* L.) çeşitlerinde verim ve verim unsurlarının belirlenmesi. Bahri Dağdaş Bitkisel Araştırma Dergisi 7(2): 11-22.
- [4] Amri, A., Ouammou, L. and Nassif, F., 2005. Barley-based food in Southern Morocco. Food barley: Importance, uses and local knowledge: 22.

- [5] Anonim, 2011. Doğu Anadolu Bölgesi Büyükbaş Hayvancılık Çalıştay Raporu. Serhat Kalkınma Ajansı, Ardahan. 216.
- [6] Anonim, 2014. Van İli Süt Eylem Planı. Van İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, 122.
- [7] Anonim, 2015a. Tarım ve Hayvancılık Sektör Raporu. Van TSO Van Ticaret ve Sanayi Odası. <http://www.vantso.org.tr/yayinlar/209/van-ili-tarim-ve-hayvancilik-sektoru-degerlendirme-raporu>, (Erişim tarihi: 21.12.2018).
- [8] Anonim, 2015b. Van İli Tarım Sektörü Yatırım Klavuzu. Van Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü. <http://www.daka.org.tr/panel/files/files/yayinlar/VanİliTarımSektörüYatırımKlavuzu.pdf>. (Erişim tarihi: 23 11. 2018).
- [9] Anonim, 2017a. 2016 Yılı Faaliyet Raporu, Van Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, 540.
- [10] Anonim, 2017b. Van ve Türkiye tarımsal amaçlı arazi kullanım durumu karşılaştırmaları.. <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=92&locale=tr> (Erişim tarihi: 18.12.2018).
- [11] Anonim (2018a). Van Yem Sanayii Arpa Kullanım ve Tercih Durumları. Van Yem Fabrikaları Verileri (Sözlü görüşme:21.11. 2018).
- [12] Anonim, 2018b. Van arpa yetiştiriciliğinin yıllar içinde değişimi ve Türkiye karşılaştırmaları. <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=92&locale=tr> (Erişim tarihi: 18.12.2018).
- [13] Anonim, 2018c.Yumurta tavukçuluğu. http://www.tarimkutuphanesi.com/YUMURTA_TAVUKCULUGU__00114.html. (Erişim tarihi: 30.12.2018).
- [14] Budağ, C. ve Keçeci, Ş., 2013. Van'da büyükbaş hayvan besilerinde kullanılan yemler ve besi şekillerine ilişkin bir anket çalışması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 18(1-2): 48-61.
- [15] Ergün, A., Tuncer, Ş., Çolpan, İ., Yalçın, S., Yıldız, G., Küçükersan, M., Küçükersan, S. and Şehu, A., 2001. Hayvan Besleme ve Besleme Hastalıkları. Ankara, Medipress.
- [16] Gökkuş, A., 1994. Türkiye'nin kaba yem üretiminde çayır-mera ve yem bitkilerinin yeri ve önemi. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 25(2):250-64.
- [17] Karakuş, F. ve Akkol, S., 2013. Van ili küçükbaş hayvancılık işletmelerinin mevcut durumu ve verimliliği etkileyen sorunların tespiti üzerine bir araştırma. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 18(1-2): 9-16.
- [18] Kaydan, D. ve Yağmur, M., 2007. Van ekolojik koşullarında bazı iki sıralı arpa çeşitlerinin (*Hordeum vulgare* L. conv. *distichon*) verim ve verim öğeleri üzerine bir araştırma. Tarım Bilimleri Dergisi, 13(3):269-78.
- [19] Kaydan, D., Tepe, I., Yağmur, M. and Yergin, R., 2011. Ekim yöntemi ve sıklığının buğdayda tane verimi, bazı verim öğeleri ve yabancı otlar üzerine etkileri. Tarım Bilimleri Dergisi, 1(17): 310-323.
- [20] Kün, E., 1988. Serin İklim Tahılları Ders Kitabı. AÜ ZF Yayınları, Yayın (1032/299): 187-195.
- [21] Newton, A. C., Flavell, A. J., George, T. S., Leat, P., Mullholland, B., Ramsay, L., Revoreda-Giha, C., Russell, J., Steffenson, B. J. and Swanston, J. S., 2011.

Crops that feed the world 4. Barley: a resilient crop? Strengths and weaknesses in the context of food security. Food Security, 3(2): 141.

- [22] Sarı, M., Bolat, B., Çerçi, İ., Azman, M., Şahin, K., Güler, T., Seven, P., Karşı, M., Şahin, N., Nursoy, H., Çiftçi, M. ve Bingöl, T., 2008. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. Ankara, Medipress.
- [23] Sönmez, F., Ülker, M., Yılmaz, N., Ege, H. ve Apak, R., 1996. Farklı ekim sıklıklarının bazı kışlık arpa çeşitlerinde verim ve verim öğelerine etkisi. Yüzüncü Yıl Üniv., Ziraat Fakültesi Dergisi, 6(1): 133-146.
- [24] Sönmez, F., Ülker, M., Yılmaz, N. ve Ege, H., 1993. Bazı yazlık arpa çeşit ve hatlarının Van yöresine adaptasyonu üzerine bir araştırma. Yüzüncü Yıl Üniv. Ziraat Fakültesi Dergisi, 3(1-2): 325-337.
- [25] Turan, N. ve Altuner, F., 2014. Van İlinde kaba yem üretim potansiyeli, sorunlar ve çözüm önerileri. Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi, 1(1): 91-97.
- [26] Ullrich, S., 2002. Genetics and breeding of barley feed quality attributes. Barley Science: Recent Advances from Molecular Biology to Agronomy of Yield and Quality. Food Products Press, New York, NY: 115-142.
- [27] Yur, M., 2018. Arpada toprak işleme tekniklerinin verim ve verim öğelerine etkisi. Uluslararası Doğu Akdeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 1(1): 63-77.

CHAPTER 7

**Şeker Fabrikalarında Atık Yönetimi ve Sürdürülebilir
Uygulamalar (Türkan Yaman, Özgür Zeydan)**

Şeker Fabrikalarında Atık Yönetimi ve Sürdürülebilir Uygulamalar

Türkan YAMAN¹, Özgür ZEYDAN²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü 67100 Zonguldak,
E-mail: tturkanyaman@gmail.com

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü 67100 Zonguldak,
E-mail: ozgurzeydan@yahoo.com

1. Giriş

Şeker; ham maddesi şeker pancarı ve şeker kamışı olan beyaz renkli ve tatlı bir maddedir. Bu bitkilerin yanı sıra şeker üretiminde patates ve mısır gibi bol miktarda nişasta içeren yeşil bitkiler de kullanılmaktadır. Şeker; sakkaroz, fruktoz ve glikoz olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır [1]. Şekerin iki ana ham maddesi olan şeker pancarı ve şeker kamışının kimyasal bileşimleri ve tat, koku gibi fiziksel özellikleri benzerlik göstermektedir. Şekerin hammaddesi olan şeker pancarı aynı zamanda melas, maya, alkol, antibiyotik ve biyo-etanol gibi ürünlerin de hammaddesidir [2]. Üzerinde bulunduğu coğrafi koşullardan dolayı ülkelerin şeker üretimi değişiklik göstermektedir. Ham maddenin seçiminde, yetiştirildiği coğrafi koşulların yanı sıra şeker üretim maliyeti önem taşımaktadır [3]. Brezilya, Hindistan, Çin, Tayland, Küba, Jamaika ve Avusturalya gibi sıcak iklime sahip ülkelerde şeker kamışından şeker üretimi yapılmaktadır [4], [5]. Şeker pancarından şeker üretimi ise; Avrupa Ülkeleri ve Batı Hint Adaları'nda yapılmaktadır [6]. Dünya genelinde 2016/2017 üretim döneminde 177.938.000 ton şeker üretilmiştir. Üretilen şekerin ham maddesi; %22,4'ü şeker pancarı, %77,6'sı şeker kamışıdır. Türkiye'de şeker üretiminde şeker pancarı kullanılmaktadır [3].

Ülkemiz ekonomisi açısından oldukça önemli bir yer tutan şeker fabrikalarının sürdürülebilirliği sağlanması ile çevresel etkiler de aynı oranda azalacaktır. Sürdürülebilirlik, ilk olarak 1972 yılında Stockholm'de yapılan Birleşmiş Milletler Çevre Konferansı'nda ortaya çıkmıştır. Daha sonra, 1987 yılında Brundtland Raporu olarak da bilinen "Ortak Geleceğimiz" başlıklı raporla Sürdürülebilir Kalkınma kavramı "gelecek kuşakların ihtiyaçlarını tehlikeye atmadan şimdiki kuşakların ihtiyaçlarının karşılandığı gelişme" olarak tanımlanmıştır [7], [8]. Bazı araştırmacılara göre sürdürülebilirlik terimi, sürdürülebilir kalkınmanın çevresel ayağı olarak düşünülmüş, diğer araştırmacılar ise bu iki terimi aynı kabul edip dönüşümlü olarak kullanmıştır [9]. Bu makalede de her iki terim birbirinin yerine kullanılacaktır. Glavic ve Lukman, "Sürdürülebilir üretim" terimini ürünlerin üretimi sırasında kirlletmeyen prosesleri kullanan, doğal kaynakların ve enerjinin ekonomik olarak kullanıldığı, kullanıldığı, çalışanlar, toplum ve tüketiciler için güvenli ve sağlıklı olan, tüm paydaşlar için kısa ve uzun vadede karlı olan üretim şekli olarak tanımlamışlardır [8]. Bir ürünün sürdürülebilirlik performansının belirlenmesi için çevresel, sosyal, ekonomik ve kalite performansının belirlenmesi gerekir. Çevresel etkiler (havaya emisyonlar, sıvı ve katı atıklar), kaynak tüketimi (enerji, su ve arazi kullanımı) ve çevre yönetimi çevresel

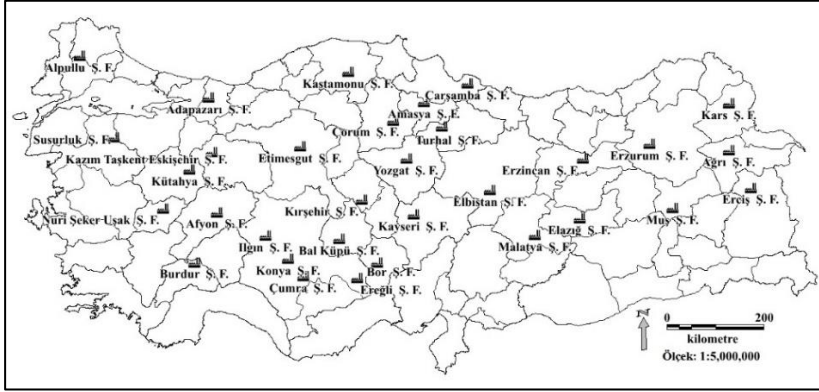
sürdürülebilirlik performansının göstergeleridir [10]. Son yıllarda atık yönetimi stratejisi, kirliliğin ortaya çıktıktan sonra arıtılması yerine mümkün olduğunca kirliliğin oluşmadan önlenmesi veya minimize edilmesi yönündedir [11]. Bu olgu, temiz üretim olarak adlandırılmakta ve sadece atık oluşumunu azaltmakla kalmamakta aynı zamanda kaynakların da daha verimli olarak kullanılmasını olanaklı hale getirmektedir. Temiz üretim, çevreye verilen zararlara çözüm yolu aramak yerine bu zararları kaynağında yok etmeye çalışan bir sistemdir [12]. Temiz üretim sayesinde, atıkların oluşması önlenabilir ve atık yönetimi hiyerarşisindeki en çok arzulanan adım olan “atık önleme” işlemi gerçekleştirilebilir. Sürdürülebilir kaynak yönetim stratejileri ile atıkların da kaynak olabileceği belirtilmiştir [13]. Endüstriyel simbiyoz; bir endüstrinin atığı veya yan ürününün başka bir endüstri tarafından kullanılabilmesidir. Bu terim aynı zamanda iki farklı sanayi kuruluşunun atıklarını iyileştirerek hem çevreci hem de ekonomik anlamda kar elde etme amaçlı yaptığı iş birliği olarak da tanımlanabilir [14]. Atık hiyerarşisine göre, atıkların önlenememesi veya yeniden kullanılamaması durumunda atıkların arıtımı veya enerji kazanımı ve nihai bertaraf işlemleri gerçekleştirilir [15].

Bu çalışmada, ülkemiz ekonomisi açısından oldukça önemli bir yer tutan şeker pancarı ile şeker üretiminin prosesleri açıklanmıştır. Her bir proseste kullanılan hammaddeler ve oluşan atıklar belirtilmiştir. Atık yönetimi için uyulması gerekli olan mevzuat hükümlerine ve uygun arıtma teknolojilerine yer verilmiştir. Ayrıca, şeker üretimindeki temiz üretim uygulamaları ve endüstriyel simbiyoz seçenekleri tartışılmıştır. Bu çalışmanın, şeker endüstrisini daha sürdürülebilir bir hale getirebilmek için bir rehber olması hedeflenmiştir.

2. Türkiye’de Şeker Üretimi

Türkiye’de, 33 tane şeker fabrikası bulunmaktadır (Şekil 1). Bir iktisadi devlet teşekkülü olan Türkiye Şeker Fabrikaları bünyesindeki 25 fabrikadan (Afyon, Ağrı, Alpullu, Ankara, Bor, Burdur, Çarşamba, Çorum, Elazığ, Elbistan, Erciş, Ereğli, Erzincan, Erzurum, Eskişehir, Iğın, Kars, Kastamonu, Kırşehir, Malatya, Muş, Susurluk, Turhal, Uşak ve Yozgat) 14 tanesinin (Afyon, Ağrı, Alpullu, Ankara, Bor, Burdur, Çarşamba, Çorum, Elazığ, Elbistan, Erciş, Ereğli, Erzincan, Erzurum, Eskişehir, Iğın, Kars, Kastamonu, Kırşehir, Malatya, Muş, Susurluk, Turhal, Uşak ve Yozgat) özelleştirme süreci 21.02.2018 tarihinde başlatılmış ve 13 tanesinin (Kastamonu hariç) satışı gerçekleştirilmiştir [16]. Amasya, Kayseri, Boğazlayan, Konya ve Çumra Şeker Fabrikaları Pancar Ekicileri Kooperatifleri Birliği (Pankobirlik) bünyesindedir. Adapazarı, Aksaray ve Kütahya Şeker Fabrikaları ise özel sektör tarafından işletilmektedir. Türkiye’deki 33 tane şeker fabrikası 2016/2017 döneminde 2.559.000 ton, 2017/2018 döneminde ise 2.770.000 ton şeker üretimi yapmıştır [16], [17]. Bu değerlere göre Türkiye şeker pancarından fazla miktarda şeker üretimi yapan ülkeler arasında yer alır [2], [3]. Tablo 1’de 2016/2017 döneminde her bir fabrika için işlenen pancar miktarları ile üretilen şeker ve melas miktarları gösterilmiştir. 2016 ve 2017 yıllarında ülkemizdeki şeker fabrikalarında sırasıyla 843.000 ve 858.000 ton melas üretilmiştir. Erzurum, Eskişehir, Malatya, Turhal ve Amasya Şeker

fabrikalarında alkol üretim tesisi bulunmaktadır. 2017 yılında bu fabrikalarda 14.060 ton melas işlenerek 4.665.000 litre alkol üretimi yapılmıştır [16].



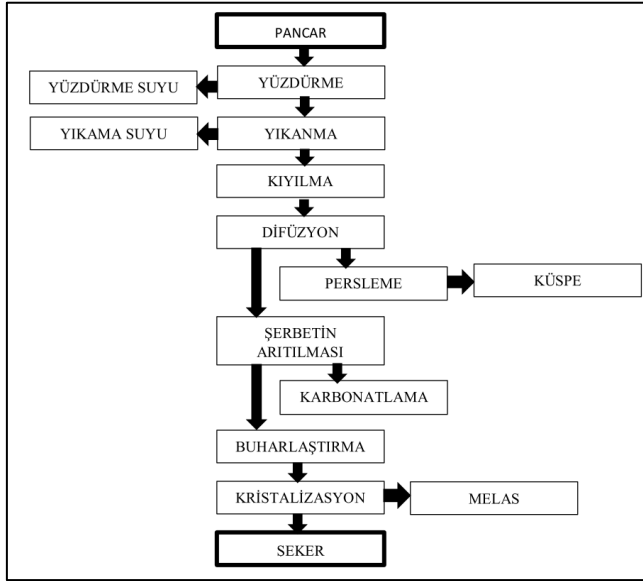
Şekil 1: Türkiye'deki şeker fabrikaları

3. Şeker Pancarı ile Şeker Üretimi

Şeker pancarından ve şeker kamışından şeker üretiminde kullanılan prosesler hemen hemen aynıdır. Fabrikaya getirilen şeker pancarı öncelikle ot ve taş tutuculardan geçer ve bu sayede taş, toprak ve bitki sapları gibi maddelerden ayrıştırılır. Pancar sapı, taş, çakıl ve toprak gibi iri maddelerden ayrılan pancar, döner kollu pancar yıkama makinesinde yıkanır [1]. Yıkanan ham madde kıyıldıktan sonra haşlama ve difüzyon işlemleri için difüzör proseslerine gönderilir. Difüzör prosesinden %12-15 oranında şeker içeren ham şerbet oluşmaktadır. Ayrıca difüzörlerden şerbetin yanı sıra küspe olarak da adlandırılan bir yan ürün olan pancar posası çıkmaktadır [19]. Oluşan şerbet koyulaştırılmak üzere buharlaştırıcılara (tephir) gönderilir. Lapa haline gelen %60-65 miktarında kuruluğa sahip koyu şerbet basınçlı filtrelerle gönderilerek süzülür [20]. Ardından koyu şerbet kristalizasyon prosesinde pişirilir ve santrifüjlerde kristal şeker son halini almış olur. Santrifüj işlemi sonrasında melas olarak adlandırılan şeker oranı fazla yan ürün oluşmaktadır [21]. Yapılan son işlemler ile şerbetin su içeriği azalırken şeker içeriği artmakta ve paketlemeye uygun hale gelmektedir [1]. Şekil 2'de şeker pancarından şeker üretiminin akış şeması gösterilmiştir. 1 ton şeker pancarından yaklaşık 121 kg şeker üretilirken, 38 kg melas ve 50 kg küspe yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır [6].

Tablo 1: Türkiye’deki şeker fabrikalarının 2016/2017 dönemi şeker ve melas üretimleri [16]–[18]

Fabrika	İşlenen Pancar (Ton)	Üretilen Şeker (Ton)	Melas Üretimi (Ton)
Afyon	1.027.000	137.310	51.005
Ağrı	-	-	-
Alpullu	-	-	-
Ankara	503.000	63.110	26.600
Bor	477.600	68.145	23.230
Burdur	618.000	80.315	29.440
Çarşamba	-	-	-
Çorum	735.000	103.018	32.757
Elazığ	84.000	11.480	3.750
Elbistan	411.000	48.050	17.671
Erciş	170.500	25.374	5.898
Ereğli	1.209.700	153.705	61.877
Erzincan	203.500	27.560	7.926
Erzurum	286.000	41.590	10.110
Eskişehir	1.008.000	120.300	53.300
İlgin	1.084.000	137.850	51.673
Kars	73.600	11.262	2.936
Kastamonu	181.000	23.800	7.600
Kırşehir	542.000	77.960	27.270
Malatya	362.000	45.761	15.890
Muş	310.000	40.600	13.806
Susurluk	-	-	-
Turhal	741.000	104.240	31.300
Uşak	200.100	26.250	9.479
Yozgat	390.000	56.320	18.482
Amasya	681.000	84.547	341.000
Kayseri + Boğazlayan	2.567.000	340.980	
Konya + Çumra	3.254.000	455.760	
Adapazarı + Aksaray + Kütahya	1.307.000	273.713	
Toplam	18.426.000	2.559.000	843.000



Şekil 2: Şeker pancarından şeker üretimi akış şeması ([6]'dan uyarlanmıştır)

4. Şeker Endüstrisinin Çevresel Etkileri

Şeker üretiminin tatsız tarafı çevresel etkileridir. Üretim sırasında oluşan atık suların, katı atıkların ve havaya salınan emisyonların mevzuatlara uygun bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir. Bu bölümde öncelikle oluşan atıklar ve özellikleri açıklanmış, ardından ilgili mevzuat hükümleri ve arıtım seçenekleri ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Şeker endüstrisi üretim için oldukça fazla suya ihtiyaç duymaktadır. 1 ton ezilmiş şeker kamışı başına 200 ile 500 litre suya ihtiyaç vardır [11]. 1 ton işlenmiş şeker pancarı için de 250 ile 400 litre su tüketilmektedir [6]. Şeker üretiminde; yıkama suyu, pancar veya kamışların taşınmasında kullanılan su, sızıntı suları, şerbet ve melastan kaynaklanan atık sular ve kristalizasyon prosesinden kaynaklanan atık sular oluşmaktadır [22]. Şeker pancarlarının %75'i sudur ve pancarın işlenmesi sırasında pancar içinde bulunan suyu bırakmak zorunda kalır. Pancardan çıkan suyun yaklaşık olarak yarısı buharlaşarak ya da proses sularına karışarak azalır. Kalan kısım ise yıkama ve ağartma işlemlerinden kalan atık sudur. 1 ton işlenen şeker pancarından ortalama 790 litre atık su oluşmaktadır. Üretilen 1 ton şeker karşılık olarak da ortalama 5130 litre atık su olduğu belirtilmiştir [6]. Atık sular; buharlaştırma, kristalizasyon ve rafineri gibi proseslerden çıkmaktadır [23]. Şeker endüstrisi atık sularının; pH, koku, renk, sıcaklık, Biyokimyasal Oksijen İhtiyacı (BOİ), Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ), Askıda Katı Madde (AKM), Toplam Çözülmüş Katı (TÇK) ve iletkenlik gibi parametrelerine dikkat edilir. Şeker üretiminden kaynaklı atık sulardaki organik kirlilik miktarı yüksek olup KOİ konsantrasyonu 5000-20000 mg/L aralığındadır [6]. Amasya Şeker Fabrikası atık suları için toplam KOİ değeri $6621 \pm 113,2$ mg/L olarak rapor edilmiştir [24]. Ayrıca şeker endüstrisi atık sularında klorür, sülfat, karbonat,

bikarbonatlar, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum ve ağır metaller (bakır, demir, çinko, krom, nikel, kurşun) bulunduğu belirtilmiştir [25].

Şeker fabrikalarında oluşan hava emisyonları; noktasal kaynaklı ve kaçak emisyonlar olarak iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Noktasal kaynaklı emisyonlar; şeker fabrikalarında bir havalandırma bölmesinde biriktirilme ve tek bir bacadan atmosfere salınmaktadır. Bu emisyonlar; karbon dioksit (CO_2), karbon monoksit (CO), azot oksitler (NO_x), diazot monoksit (N_2O), kükürt oksitler (SO_x), uçucu organik bileşikler ve partikül maddelerdir [1]. Bu emisyonlardan, karbon dioksit, metan ve diazot monoksit sera gazlarıdır [21], [26]. Kaçak emisyonlar ise havalandırmalardan veya pancarların bekletilmesi esnasında havaya salınan emisyonlardır. Kaçak emisyonların çıkışı; depolanan pancarlardan çıkan toz veya buhar kazanlarından çıkan buhar ile gerçekleşmektedir [10]. Madagaskar'ın doğusunda yer alan Mauritius Adası'ndaki bir şeker fabrikası için yapılan yaşam döngüsü değerlendirmesinde, şeker kamışı kullanılarak yapılan 1 ton şeker üretimi için 160 kg CO_2 (fosil yakıt kullanımından), 1,7 kg toplam katı partikül, 1,26 kg NO_x , 1,26 kg CO , ve 1,21 kg SO_2 emisyonunun atmosfere salındığı belirtilmiştir [1].

Şeker üretimi esnasında çok çeşitli katı atıklar ve yan ürünler oluşmaktadır. Şeker üretiminden kaynaklı başlıca katı atıklar pres çamuru, pancar veya kamış öğütülürken gelen taş ve topraktır. Ayrıca yan ürün olarak ise küspe ve melas oluşmaktadır. Şeker fabrikalarında; pancar ve kamışın gördüğü ayıklama, yıkama gibi işlemlerin sonucunda taş, toprak, çakıl, kamış sapı, pancar sap ve kuyrukları gibi maddeler çıkmaktadır [19], [27]. Pancar ve kamıştan çıkan bu malzemelerin miktarı biçerdöverin yapısına, hasatın yapıldığı iklim koşullarına ve hava kalitesine bağlıdır. 1 ton pancar işlendiğinde bu pancardan atık olarak 120 kg toprak çıkmaktadır. Çıkan bu toprak, fabrikanın kendi arıtım tesisinde çöktürme havuzlarına alınabilmektedir. Bunun yanı sıra elde edilen toprak, tarım ve bahçecilik uygulamalarında veya inşaat alanlarında kullanılabilir [6].

Fabrikalarda filtrasyon sırasında filtreye takılan ve ot, sap, küspe artığı ve kirli suyun içinde bulunan atık çamur, "filtre keki (filtre çamuru)" olarak adlandırılmaktadır [28]. Filtre keki şekilsiz, koyu renkli ve nemli bir yapıya sahiptir. Şeker fabrikalarının başlıca katı atığı bu maddedir. Şeker kamışı için düşünüldüğünde, 1 ton öğütülmüş kamışa karşılık yaklaşık olarak 30 kg veya 50 kg civarında filtre keki oluşmaktadır [29]. Şeker kamışından şeker üretimi yapan fabrikalarda oluşan atık çamur miktarı ağırlığına bakıldığında; filtre keki ağırlığı temiz kamış ağırlığının %2'si ile %5'i arasında değişmektedir [30]. Azot (N), fosfor (P) ve potasyum (K) gibi besin maddeleri içeren filtre kekine kompostlaştırma işlemi uygulanmakta ve gübre olarak kullanılması sağlanmaktadır. Bu işlemin uygulandığı şeker fabrikalarında katı atıklar geri dönüştürülerek atıkların yeniden kullanımı sağlanmaktadır [31].

Şeker üretiminde kamışın ve pancarın öğütülmesiyle, şerbetin süzülmesiyle ve buharlaşma sonucunda oluşan atık yan ürün "küspe"dir. Ham madde olarak şeker kamışının kullanıldığı şeker fabrikalarında genellikle 10 ton şeker kamışı işleminden geçtiğinde yaklaşık olarak 3 ton küspe oluşmaktadır [32]. Küspe fabrikalarda kurutulur ve hayvan yemi olarak kullanılır. Küspenin

içeriği selüloz, lignin, karbon, hidrojen, azot, fosfor ve organik bitkisel yağdır. Pancar ve kamışın içinde bulunan şekerin tamamı elde edilemediği için alınamayan şeker küspede kalır [29].

Şeker fabrikalarında şeker üretiminden sonra arta kalan atık maddeye “melas” adı verilmektedir. Melas, şeker endüstrisinin önemli yan ürünlerindendir [1]. Üretim esnasında melasın prosesten ayrılmasının sebebi; üretilmek istenen şekerin kristalleşmesini engellemesidir. Bunun sebebi ise sahip olduğu koyu kıvamıdır. 1 ton şeker pancarı başına yaklaşık olarak 38 kg melas oluşmaktadır [6]. Şeker kamışında ise 1 ton şeker kamışı işlendiğinde 26 kg melas ortaya çıkmaktadır [29]. Melasın %80’i katı maddeden oluşurken, % 20’si ise sıvı içeriğe sahiptir. Ayrıca, melas %50 oranında sakkaroz ($C_{12}H_{22}O_{11}$) içermektedir [33].

5. Şeker Fabrikalarında Çevre Yönetimi ve Mevzuat

Şeker fabrikaları, kurulum süreci öncesinde 25.11.2014 tarih ve 29186 sayılı Resmî Gazete’de (RG) yayımlanan Çevresel Etki Değerlendirmesi Yönetmeliği kapsamında Ek-1 listesinde (Çevresel Etki Değerlendirmesi Uygulanacak Projeler Listesi) bulunmaktadır. Dolayısıyla bu fabrikaların kurulumları öncesi Çevresel Etki Değerlendirmesi (ÇED) raporu hazırlanması zorunludur [34]. İşletme aşamasında ise şeker fabrikaları, 10.09.2014 tarih ve 29115 sayılı RG’de yayımlanan Çevre İzin ve Lisans Yönetmeliği’nin Ek-1’inde “Çevreye kirlletici etkisi yüksek düzeyde olan işletmeler” olarak tanımlanmıştır. Aynı yönetmeliğe göre bu tesislerin faaliyette bulunabilmeleri için, öncelikle geçici faaliyet belgesi alması, bu belgeyi takip eden 1 yıl içinde de çevre izin veya çevre izin ve lisans belgesi alması zorunludur [35]. Şeker fabrikalarında atık yönetimi sırasında uyulması gereken diğer yönetmelikler ise şunlardır: Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği (RG tarih ve sayısı: 31.12.2004 - 25687), Sanayi Kaynaklı Hava Kirliliğinin Kontrolü Yönetmeliği (RG tarih ve sayısı: 03.07.2009 - 27277) ve Atık Yönetimi Yönetmeliği (RG tarih ve sayısı: 02.04.2015 - 29314).

Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği’nin (SKKY) 31. maddesinde endüstri kuruluşları sınıflandırılmış ve bu sanayi sektörlerinin endüstriyel atık su deşarjları belirtilmiştir. Şeker fabrikalarının deşarj parametreleri, bu yönetmeliğin ekindeki “Tablo 5.11.a” ve “Tablo 5.11.b”de gösterilmektedir (Tablo 2). Şeker fabrikalarının atıksu deşarjlarında, kondenzasyon suları ile seyrelme yok ise kimyasal oksijen ihtiyacı (KOİ) sınır değeri 500 mg/L, askıda katı madde (AKM) sınır değeri 100 mg/L ve balık biyodeneyi (ZSF) sınır değeri 4 olmak zorundadır. Bu değerler 2 saatlik kompozit numuneler için geçerlidir. 24 saatlik kompozit numunelerde ise KOİ değeri 450 mg/L ve AKM ise 80 mg/L limit değerini aşmamalıdır. Kondenzasyon suları ile seyrelme var ise sadece 2 saatlik kompozit numunelerde KOİ ve balık biyodeneyi parametrelerine bakılır. Sınır değerler KOİ için 60 mg/L ve balık biyodeneyi için de 4’dür [36].

Tablo 2. Şeker üretimi için atık su sınır değerleri [36]

	Parametre	Birim	Kompozit Numune 2 saatlik	Kompozit Numune 24 saatlik
Kondenzasyon suları ile seyrelme yok ise	KOİ	(mg/L)	500	450
	AKM	(mg/L)	100	80
	ZSF	-	4	-
Kondenzasyon suları ile seyrelme var ise	KOİ	(mg/L)	60	-
	ZSF	-	4	-

Sanayi Kaynaklı Hava Kirliliğinin Kontrolü Yönetmeliği'nin (SKHKKY) Ek-5'de "kirlletici vasfı yüksek tesisler için özel emisyon sınırları" belirtilmiştir. Yirmi beşinci grup tesisler olarak belirtilen şeker fabrikalarında, küspe kurutma tesisleri için uyulması gereken hükümler şunlardır:

- Atık gaz içindeki toplam karbon olarak organik madde emisyonları 0,65 kg/saatlik kütle debisini geçmemelidir. Organik madde emisyonları için Ek-1'deki sınır değerler geçerli değildir.
- Doğrudan kurutma yöntemli tesisler için atık gazlardaki emisyonlar için hacimsel O₂ miktarı % 12 alınarak aşağıdaki kurallar esas alınır.
- Koku emisyonu azaltmak amacıyla tambur giriş sıcaklığı 750 °C'yi, atık gaz halindeki toz haldeki emisyonlar 60 mg/Nm³ değerini aşamaz.

SKHKKY Ek-5'de şeker fabrikalarından atmosfere salınan kükürt dioksit ve azot oksit emisyonları için Ek-5.A'daki sınır değerler geçerli olduğu ve bunların dışında da Ek-1'deki ilgili esaslara uyulması gerektiği belirtilmiştir [37].

Şeker fabrikalarında ortaya çıkan atıklar ise Atık Yönetimi Yönetmeliği (AYY) hükümlerine göre yönetilirler. AYY Ek-4'de verilen atık listesinde şeker üretiminden kaynaklanan atıklar 02-04 kodu şu şekilde listelenmiştir:

- 02 04 01 Şeker pancarının temizlenmesinden ve yıkanmasından kaynaklanan toprak
- 02 04 02 Standart dışı kalsiyum karbonat
- 02 04 03 İşletme sahası içerisindeki atık su arıtımından kaynaklanan çamurlar
- 02 04 99 Başka bir şekilde tanımlanmamış atıklar

Bu atıkların hiçbirisi, "A" (kesin tehlikeli atık), "M" (muhtemel tehlikeli atık) veya "*" (tehlikeli atık) olarak listelenmediğinden tehlikeli atık değildir [38].

6. Şeker Fabrikası Atıkları için Arıtma Seçenekleri

Şeker endüstrisinden kaynaklı atık sulara ait fiziko-kimyasal parametreler Poddar ve Sahu tarafından detaylı olarak açıklanmıştır. Bu atık suların arıtımında genellikle fiziko-kimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılmaktadır [4]. Şeker fabrikası atık suları için geleneksel arıtma yöntemleri, katıların filtrasyon ve çöktürme ile gideriminin ardından anaerobik ve aerobik yöntemlerin kullanılmasıdır [39], [40]. Hampannavar ve Shivayogimath,

Hindistan'daki bir şeker fabrikası atık sularının arıtılması için yukarı akışlı anaerobik çamur battaniyesi kullanmış ve maksimum %89,4 KOİ giderim verimi elde etmişlerdir [41]. Alkaya ve Demire, Amasya'daki şeker pancarı ile üretim yapan fabrikanın atık sularının ve pancar küspesinin kesikli reaktörde anaerobik olarak arıtımını gerçekleştirmiş ve %63,7 ile %87,3 arasında KOİ giderimi elde etmişlerdir [24]. Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada ise şeker fabrikası atık suları arıtımında elektrokoagülasyon tekniği kullanılmıştır. 12V voltaj, 4 saatlik elektroliz süresi ve başlangıç pH değeri 6 olarak belirlenen optimum koşullar altında %92,8 KOİ ve %92,4 bulanıklık giderim verimleri elde edilmiştir [42]. Şeker fabrikası atık sularının arıtılmasında elektrokoagülasyonun kullanıldığı bir başka çalışmada ise demir elektrolar kullanılmış; akım yoğunluğu 178 A/m², başlangıç pH değeri 6 ve 2 saatlik arıtma süresi olarak belirlenen koşullar sonunda %84 KOİ ve %86 renk giderimi olduğu bildirilmiştir [22]. Şeker fabrikası atık sularının elektrokoagülasyon ile arıtımında, yüksek KOİ ve bulanıklık giderim verimi nedeniyle demir elektrotların uygun olduğu belirtilmiştir [39]. Şeker fabrikası atıklarının katalitik termal arıtma ile arıtıldığı bir çalışmada bakır oksidin metal katalizör olarak kullanılmış, %84,2 KOİ ve % 89,6 renk giderimi elde edilmiştir [43].

1 ton hasat edilen şeker kamışı için 90-110 kg şeker kamışı çöpü, 250-300 kg küspe, 5-6,6 kg küspe külü ve 30 kg preslenmiş küspe çamuru oluşmaktadır [19]. Preslenmiş küspe çamuru azot, fosfor, potasyum, kalsiyum, magnezyum, kükürt ve soydum gibi elementleri içerdiğinden gübre olarak kullanılabilir [28]. Şeker fabrikalarında oluşan diğer katı atıklar ise su arıtma işlemlerinden geriye kalan aktif karbon ve iyon değiştirici reçine filtreleri, şempe ve buhar kazanı külleridir. Küspe gibi organik içeriği yüksek olan atıkların kompostlaştırılması ile tarımsal faaliyetlerde kullanılacak yüksek kalitede gübre üretimi mümkün olmaktadır [40]. Şeker fabrikası katı atıklarının (küspe ve çamur), bahçe atıkları ve büyükbaş hayvan tezeleri ile birlikte karıştırılması ve 95 günlük anaerobik kompostlanması sonucunda başarılı bir şekilde kompost üretildiği; karbon azot oranının (C/N) 25:1'den 11:1 değerine düştüğü belirtilmiştir [31]. Ancak bir başka çalışmada, bozunma işlemi sırasında asidik sızıntı suyu oluştuğu ve atmosfere önemli oranda sera gazlarının salındığı rapor edilmiştir [29].

Şeker hammaddesinin fabrikaya getirilmesinden üretim işleminin tamamlanmasına kadar yıkanan hammaddenin kurutulmasından, yakma kazanlarından ve soğutma sistemlerinden çeşitli hava emisyonları oluşmaktadır. Atık gazlar, hava kirliliği kontrol üniteleri ile kontrol altında tutulabilir. SO₂ emisyonları, düşük kükürt içerikli yakıtların kullanılmasıyla veya baca gazı desülfürüsasyonu ile önenebilir. NO_x emisyonları ise yakma sistemlerinin modifikasyonu ile azaltılabildiği gibi seçici veya seçici olmayan katalitik indirgenme ile bacadan salınmadan arıtılabilir [44]. Yakıt yanması ile oluşan baca gazı emisyonları haricinde şeker fabrikalarında önemli miktarda organik orijinli iç ortam tozu da bulunmaktadır [45]. Ayrıca, buhar kazanlarından da partikül madde emisyonları salınmaktadır. Bu emisyonların kontrolü için siklonik filtreler, torbalı filtreler, elektrostatik çöktürücüler veya

ıslak yıkayıcılar gibi kontrol ekipmanları kullanılabilir. Islak yıkayıcılar aynı zamanda koku emisyonlarının gideriminde de etkilidir [40], [46].

7. Şeker Üretiminde Sürdürülebilir Uygulamalar

Günümüzde şeker endüstrisinin, daha az atık oluşturarak sürdürülebilir bir endüstri olması için yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca, şeker fabrikaları başka endüstrilerin ham madde ihtiyacını da karşılamaktadır [47]. Şeker üretiminde oluşan atıkların ve yan ürünlerin değerlendirilmesi ya da fabrika bünyesindeki buhar kazanlarından çıkan buharlardan enerji üretimi sürdürülebilirlik uygulamalarındandır [48]. Şeker fabrikalarının önemli yan ürünleri olan küspe ve melas, endüstriyel simbiyoz için önem taşımakta ve başka fabrikalarda hammadde olarak kullanılmaktadır [1], [47], [49], [50].

Şeker kamışı küspesi kâğıt fabrikalarına gönderilerek fabrikalarda kâğıt hamurunun yapımında kullanılabilir. Çin’de yapılan bir endüstriyel simbiyoz uygulamasında şeker fabrikasının yan ürünü olan küspe, kâğıt fabrikasında ham madde olarak kullanılmıştır [47]. Küspe termo kimyasal besleme, ardından gazlaştırma ve bu gazın yakıtla dönüştürülmesi gibi işlemlerden geçerek biyoyakıt ham maddesi olarak kullanılabilir. Fakat şeker kamışı küspesi biyoyakıt üretiminde kullanılırken şeker pancarı küspesi genellikle hayvan yemi olarak kullanılmaktadır [27]. Küspe yakıldığında küspe külü elde edilmektedir. Küspe külü çimento, tuğla ve betonun yapısına eklenebilmekte ve bu sayede karbon ayak izi daha düşük inşaat malzemeleri üretilebilmektedir [19], [50]. Küspe külünün adsorbant ve seramik membran filtre malzemesi olarak kullanıldığı da belirtilmiştir. Preslenmiş küspe çamurunun da biyogaz gibi yakıtların; laktik asit ve asetik asit gibi kimyasalların üretiminde kullanıldığı bildirilmiştir [19].

Şeker endüstrisinin bir diğer yan ürünü olan melas ise alkol üretiminde ham madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, alkol fabrikalarından çıkan alkol atığından gübre elde edilebilmektedir [47]. Şeker içeriği %50 olan melas biyoetanolin ham maddesidir. Melasta bulunan şeker, maya ve bakteriler yardımı ile fermantasyon işlemine uğratarak biyoetanol üretimi sağlanır [51]. Ayrıca, melastan biyohidrojen de üretilebilmektedir. Hem karanlık fermantasyon hem de fotofermantasyon yöntemleri kullanılmakta ve karanlık fermantasyonda melas ile yapılan biyohidrojen üretim işlemi ile yüksek verim elde edilmektedir [52]. Bunlara ek olarak, şeker endüstrisi atığı melas, boya ve boyar madde yapımında da kullanılabilir. Boyar madde ham maddesi olarak melas kullanıldığında hem şeker endüstrisi atığı miktarı azalmakta hem de boya endüstrisinin çevreye verdiği zarar azalmaktadır [53].

Çin Halk Cumhuriyeti’ndeki Nanning Şeker Fabrikası, 1997 ile 2004 yılları arasında üretim planının değiştirilmesi, kaynakların optimizasyonu, ekolojik tedarik zincirinin oluşturulması, şeker kamışı üreten çiftçilerin desteklenmesi, temiz üretim ve endüstriyel simbiyoz olanaklarının uygulanması gibi pek çok değişikliği bir arada yaparak bir dönüşüm süreci geçirmiştir. Bu işlemler sonucunda fabrikanın kârı %5521 artmış; 10000 Yuanlık üretim başına su kullanımı %35, KOİ deşarjı %62 ve SO₂ emisyonu da %59 oranında azalmıştır [47]. Fas’daki Sunabel Şeker Fabrikası yıkama suyundaki taş ve köklerin ayrılmasının ardından bu suyun geri kazanımı, atık

suyun arıtılması ve geri kazanımı, taşan suyun geri kazanımı, gaz yıkama ve soğutma kulesindeki suyun geri dönüşümü ile %60 oranında su tasarrufu sağlamıştır [54]. Casas ve ark. şeker ve etanol üreten bir fabrikaya katı oksit yakıt hücresi entegre ettiklerinde sera gazı emisyonlarından %52-55, yenilenemeyen kaynakların kullanımında ise %60-64 arasında azaltım sağlamışlardır [55]. George ve ark. şeker fabrikasında oluşan filtre kekinin yakıt olarak kullanılmasıyla; yakıttan ve atık bertaraf maliyetinden tasarruf edileceğini ancak oluşacak kül miktarının daha fazla olacağını belirtmişlerdir [29].

8. Sonuçlar

Şeker endüstrisi, Türkiye de dâhil olmak üzere birçok Dünya ülkesi için önem taşımaktadır. Şeker hammaddesi, üretildiği bölgenin iklim özelliklerine göre değişmektedir. Pancar ve kamıştan şeker üretimine bakıldığında, her iki hammaddenin işlenip kristal şeker haline gelene kadar geçirdiği aşamalar ve prosesler hemen hemen aynıdır. Şeker endüstrisinde; yıkama ve yüzdürme, ekstraksiyon, difüzyon ve buharlaştırma gibi işlemlerde atık sular oluşmaktadır. Oluşan atık sular arıtılıp geri kazanılarak proseste tekrar kullanılmalı, böylece fabrikanın su ayak izi azaltılmalıdır. Şeker hammaddesinin fabrikaya getirilmesinden üretim işleminin tamamlanmasına kadar yıkanan hammaddenin kurutulması, yakma kazanları ve soğutma sistemlerinden çeşitli hava emisyonları oluşmaktadır. Bu emisyonlar, mevzuata uygun şekilde baca gazından giderilmelidir. Şeker endüstrisinde birçok prosesten katı atık çıkmaktadır. Bu atıkların bazıları faydalı ürün olarak fabrika içinde veya başka endüstrilerde kullanılabilirken diğer atıklar ise arıtma ve nihai bertaraf işlemlerine tabi tutulmaktadır. Hammaddenin yıkanması ve işlenmeye hazırlanması sırasında üzerinde bulunan taş, kum ve sapları değerlendirilmesi zor atıklardandır. Fakat şeker içeriğinin bir miktarından arındırılan ve posası kalan hammadde, küspe olarak hayvan yeminde, enerji üretiminde ve inşaat sektöründe kullanılmaktadır. Şeker endüstrisi katı atıklarından bir diğeri de melastır. Bu yan ürün, sahip olduğu şeker içeriği sebebiyle alkol, biyoetanol ve biyohidrojen üretiminde kullanılması endüstriyel simbiyoz örneklerindendir. Fakat endüstriyel simbiyoz uygulamalarının gerçekleştirilmesi için söz konusu endüstri kuruluşlarının yakın mesafelerde olması gerekmektedir. Aksi takdirde hammaddenin taşınması maliyetli olmaktadır. Bu nedenle, organize sanayi bölgelerinin ve fabrikaların kurulum işleminden önce endüstriyel simbiyoz seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Şeker endüstrisinde yapılan tüm bu temiz üretim ve eko verimlilik çalışmalarındaki amaçlar ekonomik kâr elde etmek, doğal kaynakları daha az tüketen verimli üretim yapmak ve daha az atık oluşturmaktır. Bu sayede şeker fabrikaları daha sürdürülebilir bir hale gelecektir.

Teşekkür

Yazarlar, şeker fabrikalarının yerlerini gösteren haritayı oluşturmak için kullanılan Mapinfo Yazılım Lisansı nedeniyle Başarsoft A. Ş'ye teşekkür ederler.

9. Kaynaklar

- [1] M. K. Chauhan, Varun, S. Chaudhary, S. Kumar, and Samar, "Life cycle assessment of sugar industry: A review," *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 15, no. 7, pp. 3445–3453, 2011.
- [2] Z. Erdinç, "Türkiye'de Şeker Sanayinin Gelişimi ve Şeker Sanayinde İzlenen Politikalar," *Anadolu Üniversitesi Sos. Bilim. Derg.*, vol. 17, no. 3, pp. 9–26, 2017.
- [3] F. H. Dikmen and E. G. Bozdağ, "Türkiye de Kamu Şeker Fabrikaları İçin Bir Etkinlik Analizi: 2003-2016," *İşletme Araştırmaları Derg.*, vol. 10, no. 3, pp. 452–470, 2018.
- [4] P. K. Poddar and O. Sahu, "Quality and management of wastewater in sugar industry," *Appl. Water Sci.*, vol. 7, no. 1, pp. 461–468, 2017.
- [5] S. D. Awasare, H. U. Bhosale, and N. P. Chavan, "Effluent Treatment Plant of Sugar Wastewater – A Review," *Int. J. Sci. Res. Sci. Technol.*, vol. 1, no. 5, pp. 102–107, 2015.
- [6] IPPC, "Integrated Pollution Prevention and Control Reference Document on Best Available Techniques in the Food, Drink and Milk Industries," 2006.
- [7] T. Kuhlman and J. Farrington, "What is sustainability?," *Sustainability*, vol. 2, no. 11, pp. 3436–3448, 2010.
- [8] P. Glavič and R. Lukman, "Review of sustainability terms and their definitions," *J. Clean. Prod.*, vol. 15, no. 18, pp. 1875–1885, 2007.
- [9] E. Holden, K. Linnerud, and D. Banister, "Sustainable development: Our Common Future revisited," *Glob. Environ. Chang.*, vol. 26, no. 1, pp. 130–139, 2014.
- [10] P. Sureeyatanapas, J. B. Yang, and D. Bamford, "The sweet spot in sustainability: A framework for corporate assessment in sugar manufacturing," *Prod. Plan. Control*, vol. 26, no. 13, pp. 1128–1144, 2015.
- [11] G. K. Deshmukh, A. A. Patil, S. Salgar, and N. P. Sonaje, "Water and Wastewater Minimization_ A Case Study of Lokmangal Sugar & Co-Generation Industries Ltd, Bhandarkavathe," *Int. J. Civ. Environ. Eng.*, vol. 36, no. 2, pp. 1261–1269, 2014.
- [12] M. Yücel, "Çeşitli Endüstrilerde Temiz Üretim Sistemi Uygulamalarının İşletme Ekonomilerine Sağladığı Faydalar," *Elektron. Sos. Bilim. Derg.*, vol. 10, no. 35, pp. 150–166, 2011.
- [13] E. Papargyropoulou, R. Lozano, J. K. Steinberger, N. Wright, and Z. Bin Ujang, "The food waste hierarchy as a framework for the management of food surplus and food waste," *J. Clean. Prod.*, vol. 76, pp. 106–115, 2014.
- [14] Q. Zhu, E. A. Lowe, Y. A. Wei, and D. Barnes, "Industrial symbiosis in China: A case study of the Guitang Group," *J. Ind. Ecol.*, vol. 11, no. 1, pp. 31–42, 2007.
- [15] A. Demirbas, "Waste management, waste resource facilities and waste conversion processes," *Energy Convers. Manag.*, vol. 52, no. 2, pp. 1280–1287, 2011.
- [16] Türkşeker, "Sektör Raporu 2017," 2018.
- [17] Pankobirlik, "Dünya, AB ve Türkiye Şeker İstatistikleri," Ankara, 2017.
- [18] Türkşeker, "Türkiye Şeker Fabrikaları A. Ş. 2016 Yılı Faaliyet Raporu," 2016.

- [19] M. Balakrishnan and V. S. Batra, "Valorization of solid waste in sugar factories with possible applications in India: A review," *J. Environ. Manage.*, vol. 92, no. 11, pp. 2886–2891, 2011.
- [20] Türkşeker, "Şeker Üretimi Teknolojisi," 2017. [Online]. Available: <http://www.turkseker.gov.tr/sekeruretimi.aspx>. [Accessed: 14-Mar-2019].
- [21] C. A. García, E. S. García-Treviño, N. Aguilar-Rivera, and C. Armendáriz, "Carbon footprint of sugar production in Mexico," *J. Clean. Prod.*, vol. 112, no. 2016, pp. 2632–2641, 2016.
- [22] O. P. Sahu and P. K. Chaudhari, "Electrochemical treatment of sugar industry wastewater: COD and color removal," *J. Electroanal. Chem.*, vol. 739, pp. 122–129, 2015.
- [23] A. Ingaramo, H. Heluane, M. Colombo, and M. Cesca, "Water and wastewater eco-efficiency indicators for the sugar cane industry," *J. Clean. Prod.*, vol. 17, no. 4, pp. 487–495, 2009.
- [24] E. Alkaya and G. N. Demirer, "Anaerobic mesophilic co-digestion of sugar-beet processing wastewater and beet-pulp in batch reactors," *Renew. Energy*, vol. 36, no. 3, pp. 971–975, 2011.
- [25] L. S. Laxmeshwar *et al.*, "Quantification of chloride and iron in sugar factory effluent using long period fiber grating chemical sensor," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 258, pp. 850–856, 2018.
- [26] M. Yousefi, M. Khoramivafa, and F. Mondani, "Integrated evaluation of energy use, greenhouse gas emissions and global warming potential for sugar beet (*Beta vulgaris*) agroecosystems in Iran," *Atmos. Environ.*, vol. 92, pp. 501–505, 2014.
- [27] T. Nicodème, T. Berchem, N. Jacquet, and A. Richel, "Thermochemical conversion of sugar industry by-products to biofuels," *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 88, no. March, pp. 151–159, 2018.
- [28] N. Gupta, S. Tripathi, and C. Balomajumder, "Characterization of pressmud: A sugar industry waste," *Fuel*, vol. 90, no. 1, pp. 389–394, 2011.
- [29] P. A. O. George, J. J. C. Eras, A. S. Gutierrez, L. Hens, and C. Vandecasteele, "Residue from sugarcane juice filtration (filter cake): Energy use at the sugar factory," *Waste and Biomass Valorization*, vol. 1, no. 4, pp. 407–413, 2010.
- [30] S. B. Mohammed, K. S. Hassn, and E. A. Elkhailifa, "Influence of High Mud Volume On Vacuum Filter Performance A case Study- Elguneid Sugar Factory , Sudan," *Gezira J. Eng. Appl. Sci.*, vol. 1, 2014.
- [31] C. Thamaraiselvi and M. Vasanthi, "Study on management of sugar cane industry solidwaste using the technique of composting," *Nat. Environ. Pollut. Technol.*, vol. 12, no. 3, pp. 471–474, 2013.
- [32] P. Setayesh Gar, N. Suresh, and V. Bindiganavile, "Sugar cane bagasse ash as a pozzolanic admixture in concrete for resistance to sustained elevated temperatures," *Constr. Build. Mater.*, vol. 153, pp. 929–936, 2017.
- [33] R. Malbaša, E. Lončar, M. Djurić, and I. Došenović, "Effect of sucrose concentration on the products of Kombucha fermentation on molasses," *Food Chem.*, vol. 108, no. 3, pp. 926–932, 2008.
- [34] ÇEDY, "Çevresel Etki Değerlendirmesi Yönetmeliği," *Çevre ve Şehircilik Bakanlığı*, 2014. [Online]. Available: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.20235&MevzuatIliskisi=0&sourceXmlSearch=Çevresel Etki Değerlendirmesi Yönetmeliği>.

- [35] ÇİLY, “Çevre İzin ve Lisans Yönetmeliği,” *Çevre ve Şehircilik Bakanlığı*, 2014. [Online]. Available: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.20033&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=Çevre İzin ve Lisans Yönetmeliği>.
- [36] SKKY, “Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği,” *Çevre ve Şehircilik Bakanlığı*, 2004. [Online]. Available: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.7221&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği>.
- [37] SKHKY, “Sanayi Kaynaklı Hava Kirliliğinin Kontrolü Yönetmeliği,” *Çevre ve Şehircilik Bakanlığı*, 2009. [Online]. Available: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.13184&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=Sanayi Kaynaklı Hava Kirliliğinin Kontrolü Yönetmeliği>.
- [38] AYY, “Atık Yönetimi Yönetmeliği,” *Çevre ve Şehircilik Bakanlığı*, 2015. [Online]. Available: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.20644&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=Atık Yönetimi Yönetmeliği>.
- [39] G. Güven, A. Perendeci, and A. Tanyolaç, “Electrochemical treatment of simulated beet sugar factory wastewater,” *Chem. Eng. J.*, vol. 151, no. 1–3, pp. 149–159, 2009.
- [40] I.F.C. (International Finance Corporation), “Environmental, Health, and Safety Guidelines for Sugar Manufacturing,” 2007.
- [41] U. Hampannavar and C. Shivayogimath, “Anaerobic treatment of sugar industry wastewater by Upflow anaerobic sludge blanket reactor at ambient temperature,” *Int. J. Environ. Sci.*, vol. 1, no. 4, pp. 631–639, 2010.
- [42] C. B. Shivayogimath and R. Vijayalaxmi, “Treatment of Sugar Industry Wastewater Using Electrocoagulation Technique,” *Int. J. Res. Eng. Technol.*, vol. Conference, pp. 262–265, 2013.
- [43] O. Sahu, “Catalytic thermal pre-treatments of sugar industry wastewater with metal oxides: Thermal treatment,” *Exp. Therm. Fluid Sci.*, vol. 85, pp. 379–387, 2017.
- [44] I.F.C. (International Finance Corporation), “Environmental, Health, and Safety Guidelines - Air Emissions and Ambient Air Quality,” 2007.
- [45] F. Sun, Y. DAI, and X. Yu, “Air pollution, food production and food security: A review from the perspective of food system,” *J. Integr. Agric.*, vol. 16, no. 12, pp. 2945–2962, 2017.
- [46] S. K. Solomon, “Environmental pollution and its management in sugar industry in India: An appraisal,” *Sugar Tech*, vol. 7, no. 1, pp. 77–81, 2005.
- [47] S. Yang and N. Feng, “A case study of industrial symbiosis: Nanning Sugar Co., Ltd. in China,” *Resour. Conserv. Recycl.*, vol. 52, no. 5, pp. 813–820, 2008.
- [48] G. Eggleston and I. Lima, “Sustainability issues and opportunities in the sugar and sugar-bioproduct industries,” *Sustain.*, vol. 7, no. 9, pp. 12209–12235, 2015.
- [49] T. Silalertruksa, P. Pongpat, and S. H. Gheewala, “Life cycle assessment for enhancing environmental sustainability of sugarcane biorefinery in Thailand,” *J. Clean. Prod.*, vol. 140, pp. 906–913, 2017.
- [50] A. Gopinath, A. Bahurudeen, S. Appari, and P. Nanthagopalan, “A circular framework for the valorisation of sugar industry wastes: Review on the industrial

- symbiosis between sugar, construction and energy industries,” *J. Clean. Prod.*, vol. 203, pp. 89–108, 2018.
- [51] G. Bengisu, “Alternatif Yakıt Kaynağı Olarak Biyoetanol,” *Alınteri*, vol. 27, pp. 43–52, 2014.
- [52] E. Ozgur *et al.*, “Biohydrogen production from beet molasses by sequential dark and photofermentation,” *Int. J. Hydrogen Energy*, vol. 35, no. 2, pp. 511–517, 2010.
- [53] E. Kayahan and M. Karaboyacı, “Melastan Elde Edilen Boyarmadde ile Ekolojik Yün Boyama,” *Tekst. Teknol. Elektron. Derg.*, vol. 8, no. 1, pp. 8–22, 2014.
- [54] E. Alkaya, M. Böğürcü, A. Kaya Dünder, K. Işıtan, F. Ulutaş, and G. N. DEMİRER, *Sanayide Eko-Verimlilik (Temiz Üretim) Kılavuzu: Yöntemler ve Uygulamalar*. Ankara, 2011.
- [55] Y. Casas, J. Dewulf, L. E. Arteaga-Pérez, M. Morales, H. Van Langenhove, and E. Rosa, “Integration of Solid Oxide Fuel Cell in a sugar-ethanol factory: Analysis of the efficiency and the environmental profile of the products,” *J. Clean. Prod.*, vol. 19, no. 13, pp. 1395–1404, 2011.