

# Modern Tıp ve Sağlık Bilimleri alışmaları

Editörler

Hülya IEK  
Nursel ALP DAL



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

# Modern Tıp ve Sağlık Bilimleri alışmaları

**Editörler**

**Hülya IEK & Nursel ALP DAL**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023



# Modern Tıp ve Sağlık Bilimleri alışmaları

**Editörler**

**Hülya IEK & Nursel ALP DAL**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023

## **Modern Tıp ve Sağlık Bilimleri alışmaları**

**Editors** • Prof. Dr. Hulya IEK • Orcid: 0000-0002-1065-1582

Assoc. Prof. Dr. Nursel ALP DAL • Orcid: 0000-0002-9364-3683

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Motion Graphics

**First Published** • October 2023, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-610-3

**copyright  2023 by Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue mاریetton, 69009, Lyon France

**website** • <http://www.livredelyon.com>

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



LIVRE DE LYON

# ÖNSÖZ

Değişen Dünya’da hızlı gelişen teknoloji, sağlık alanında da önceliklerin değişmesine ve gelişmeye yol açmıştır. İlerleyen teknoloji hastalıkların ortaya çıkma nedenlerinin, tedavi yöntemlerinin ve bakım hizmetlerinin çok daha hızlı bir şekilde belirlenmesine olanak sağlamaya başlamıştır. Sağlık Bilimlerinin tüm alanlarında gelişen teknolojinin kullanımı ve yeniliklerin paylaşımının öncelikle alanyazına sonra da hizmet verdiği topluma önemli katkılar sunacağı kanısındayız.

“**MODERN TIP ve SAĞLIK BİLİMLERİ ÇALIŞMALARI**” adlı eserimiz yirmi iki bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler sırası ile: “Hemşirelik Eğitiminde Teknolojik Yaklaşımlar”, “Hemşire Navigasyon Programı ve Uygulama Örnekleri”, “Hemşirelerin İşe Yabancılaşma Düzeyleri ve İşe Yabancılaşma Nedenlerinin İncelenmesi: Sistematik Derleme”, “Ağrı Yönetimi”, “Kanser Tanı, Tedavi ve Bakımında Engellilere Yaklaşım”, “Komplemans Sistemi”, “Fallot Tetralojisi Tanı ve Tedavisi”, “MİRNA’lar ve Hastalık İlişkisi”, “İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları”, “Uzun Yaşam Süresine Sahip Glioblastoma Multiforme Hastalıklarında Klinik ve Moleküler Özellikler”, “Dişi Genital Kanalda Toll Benzeri Reseptörlerin Kompozisyonu”, “Enfeksiyon Hastalıkları Yönetiminde Hiperbarik Oksijen Tedavisi”, “Apikal Rezeksiyona Güncel Yaklaşım”, “Toraks Bilgisayarlı Tomografi Tetkikinde Radyomiks Analiz”, “Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar ve Sağlık Üzerine Etkileri”, “Tıbbi Radyolojide Güncel Gelişmeler”, “Vitamin A ve Obezite İlişkisi”, “Biyokimyasal ve Toksikolojik Açıdan D Vitamini”, “Isı Şok Proteinlerinin Özellikleri ve Hastalıklarla İlişkisi”, “Metaverse’de Spor: Yeni Medyanın Etkileri, Fırsatlar ve Etik Düşünceler”, “E-Spor: Oyun ve Ötesi”, “Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri” adlı konu başlıkları detaylı olarak irdelenmiştir. Kitabımızın tamamlanma sürecinde

tüm emeği geçenlere, b6l6m yazarlarına, b6l6mlere hakemlik yaparak değerli katkılarını sunan hocalarımıza ve Livre de Lyon Yayınevi çalışanlarına sonsuz teşekk6rlerimizi sunarız.

“**MODERN TIP ve SAĞLIK BİLİMLERİ ÇALIŞMALARI**” adlı kitabımızın t6m okuyuculara hayırlı olmasını dileriz.

20.10.2023

**Prof. Dr. H6lyya IEK**

Gaziantep 6niversitesi / Tıp Fak6ltesi / Temel Tıp Bilimleri B6l6m6  
cicek@antep.edu.tr

**Doç. Dr. Nursel ALP DAL**

Munzur 6niversitesi / Sağlık Bilimleri Fak6ltesi / Ebelik B6l6m6  
nurselalpdal@gmail.com

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>		I
<b>BÖLÜM I.</b>	HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE TEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR <i>Gülistan YURDAGÜL</i>	1
<b>BÖLÜM II.</b>	HEMŞİRE NAVİGASYON PROGRAMI VE UYGULAMA ÖRNEKLERİ <i>Gülistan YURDAGÜL</i>	15
<b>BÖLÜM III.</b>	HEMŞİRELERİN İŞE YABANCILAŞMA DÜZEYLERİ VE İŞE YABANCILAŞMA NEDENLERİNİN İNCELENMESİ: SİSTEMATİK DERLEME <i>Ayşe LOKURLU &amp; Birgül ÖZKAN</i>	25
<b>BÖLÜM IV.</b>	AĞRI YÖNETİMİ/PAIN MANAGEMENT <i>Zehra BAYRAM</i>	35
<b>BÖLÜM V.</b>	KANSER TANI, TEDAVİ VE BAKIMINDA ENGELLİLERE YAKLAŞIM <i>Vildan KOCATEPE &amp; Müge COŞĞUN</i>	53
<b>BÖLÜM VI.</b>	KOMPLEMAN SİSTEMİ <i>Sonay TEMURHAN &amp; Çiğdem ÇINAR</i>	63
<b>BÖLÜM VII.</b>	FALLOT TETRALOJİSİ TANI VE TEDAVİSİ <i>Özgür ALTINBAŞ &amp; Gökalp GÜZEL</i>	69
<b>BÖLÜM VIII.</b>	MİRNA'LAR VE HASTALIK İLİŞKİSİ <i>Ayşe EROL &amp; Demet KIVANÇ İZGİ</i>	79
<b>BÖLÜM IX.</b>	İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI <i>Mahsum BARÇİN &amp; Burak Veli ÜLGER</i>	89
<b>BÖLÜM X.</b>	UZUN YAŞAM SÜRESİNE SAHİP GLİOBLASTOMA MULTİFORME HASTALARINDA KLİNİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER <i>Luay ŞERİFOĞLU</i>	97
<b>BÖLÜM XI.</b>	DİŞİ GENİTAL KANALDA TOLL BENZERİ RESEPTÖRLERİN KOMPOZİSYONU <i>Musa TATAR &amp; Ülker EREN</i>	107



<b>BÖLÜM XII.</b>	ENFEKSİYON HATSALIKLARI YÖNETİMİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ <i>Mustafa UĞUZ</i>	129
<b>BÖLÜM XIII.</b>	APİKAL REZEKSİYONA GÜNCEL YAKLAŞIM <i>Zeynep GÜMÜŞER</i>	137
<b>BÖLÜM XIV.</b>	TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TETKİKİNDE RADYOMİKS ANALİZ <i>Mutlu GÜLBAY</i>	165
<b>BÖLÜM XV.</b>	POLİSİKLİK AROMATİK HİDROKARBONLAR VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ <i>Meryem AKHAN &amp; Burcu ÇAKMAK SANCAR</i> <i>Başak Gökçe ÇÖL &amp; Melikenur TÜRKOL</i>	193
<b>BÖLÜM XVI.</b>	TIBBİ RADYOLOJİDE GÜNCEL GELİŞMELER <i>Mehmet Akif SARICA</i>	211
<b>BÖLÜM XVII.</b>	VİTAMİN A VE OBEZİTE İLİŞKİSİ <i>Başak GÖKÇE &amp; Gülşen GÖNEY</i>	223
<b>BÖLÜM XVIII.</b>	BİYOKİMYASAL VE TOKSİKOLOJİK AÇIDAN D VİTAMİNİ <i>Gülşen GÖNEY &amp; Başak GÖKÇE</i>	231
<b>BÖLÜM XIX.</b>	ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ <i>Demet KIVANÇ İZGİ &amp; Ayşe EROL</i>	243
<b>BÖLÜM XX.</b>	METAVERSE'DE SPOR: YENİ MEDYANIN ETKİLERİ, FIRSATLAR VE ETİK DÜŞÜNCELER <i>Geylan BOSTAN &amp; Mustafa GÜMÜŞ</i>	259
<b>BÖLÜM XXI.</b>	E-SPOR: OYUN VE ÖTESİ <i>Geylan BOSTAN &amp; Mustafa GÜMÜŞ</i>	273
<b>BÖLÜM XXII.</b>	SAĞLIK HİZMETLERİNDE BÜYÜK VERİ <i>Sema DALKILIÇ</i>	293

# BÖLÜM I

## HEMŞİRELİK EĞİTİMİNDE TEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

### *Technological Approaches in Nursing Education*

**Gülistan YURDAGÜL**

(Öğr. Gör. Dr.), Kilis 7 Aralık Üniversitesi SHMYO,

E-mail: yurdagulistan@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-6941-8240

### **1. Giriş**

**M**.Ö. dördüncü yüzyılda yaşamış Platon eğitimin amacını; akli doğru kullanmak ve “ideal topluma” hizmet edecek bir hale getirmek olarak tanımlamıştır. Sosyolojik ve maddi değişimler, teknolojinin sürekli gelişmesi ve küreselleşme durumu, Platon’un tanımladığı ideal toplum yaklaşımı ile günümüzün ideal toplum yaklaşımı arasında ciddi farklılıklar oluşturmaktadır. Bahsi geçen farklılaşmaların sosyolojik yapıyı değiştirme ve dönüştürme konusunda etkili bir yol olduğu düşünülen eğitimin ve eğitimin sonuçlarının yeni oluşmuş sosyolojik yapıya göre değişmiş ve değişmeye devam edeceği bildirilmektedir (1).

#### ***1.1. Hemşirelik Eğitimi***

Hemşirelik, Dünya’da ve Türkiye’de geleneksellikten uzaklaşıp temelleri bilimsel temele dayanan, teknolojik yenilikleri takip eden, sosyal ve kültürel yönleriyle kendini yenileyen, birey ve ailesi ile birlikte toplum sağlığının korunması, geliştirilmesi ve rehabilitasyonu ile ilgilenen uygulamalı bir bilim dalıdır <sup>1</sup>. Hemşirelik eğitim seviyesinin ve hemşirelik araştırmalarındaki artışın, hemşirelik mesleğinin ve çalışma şartlarının gelişerek değişmesine ve böylelikle hemşirelik mesleğinin profesyonellik düzeyinde yükselmesine neden olmaktadır. Gelişen teknoloji ve küreselleşmenin etkisiyle temel hemşirelik

rolleri günümüzde bakım hizmetlerinde artık yeterli olamamakta ve çağdaş rollere geçişi gerekli kılmaktadır. Modern bakış açısına göre hemşire, esas rolü olan bakım vericilik, eğiticilik, araştırmacılık, yöneticilik, karar vericilik ve hasta savunuculuğu rollerine ilaveten sunmuş olduğu sağlık hizmetinin niteliğini arttırmayı hedeflemiştir. Sağlık hizmetlerindeki dinamizmi yakalamak için sağlık çalışanlarının ve akademisyen hemşirelerin kendilerini sürekli yenilemeleri ve geliştirmeleri bir zorunluluk haline gelmiştir (1). Meslek adına konuyla ilgili yapılması ya da atılması gereken ilk adımın öncelikle eğitimde ve hemşirelik öğrencileri konusunda olması gerektiği düşünülmektedir. Bu bağlamda, hemşirelik öğrencilerinin ve hemşirelerin eğitimi önem arz etmektedir.

Bilgi iletişim teknolojilerindeki gelişme ve ilerlemeler, hemşirelik eğitimini temelden etkileyen en önemli faktördür (2). Gelişen teknoloji ile birlikte hemşireliğe özgü bilimsel algıdaki artış, öğrencilerin bireysel farklılık ve yeteneklerinde daha fazla önem kazanması, öğrenci profilinin ve beklentilerinin değişmesi gibi durumlardan dolayı teknolojinin kullanıldığı yeni ortamların oluşturulması ve geliştirilmesi hemşirelik eğitim sisteminde bir ihtiyaç haline gelmiştir (3,4). Öğrenci profillerinin ve beklentilerinin önem kazanması, teknolojinin kullanım ortamları ve düzeyindeki değişimler göz önüne alındığında, hemşirelik mesleğini icra edecek öğrencilerin bilgi, beceri ve tutumlarını arttıracak bilgi iletişim teknolojilerinin kullanımı, kullanımının öğretilmesi hem bir gereklilik hem de bir zorunluluk halini almıştır. Bu bağlamda öğrencilerin tutum ve davranışlarını mesleki açıdan geliştirmek amacıyla; bilgisayar destekli simülasyon uygulamalarının öğretilmesi, teorik bilginin verilmesinde internetin uygun kullanımının sağlanması, uzaktan eğitimle kazandırılacak mesleki becerilerin kazandırılması, öğretimsel videoların hazırlanması, gerekli durumlarda mobil araçlardan faydalanılması ve sosyal medyanın mesleki eğitim ve öğretimde kullanılması gerekmektedir (2).

## ***1.2. Bilgisayar***

Bilgisayar, bilgiyi depolama, saklama, kaydetme, bilgiye kısa sürede ulaşma gibi özelliklerinden dolayı eğitim ortamlarında kendine önemli bir yer edinmiştir. Sağlık açısından düşünüldüğünde hasta bireyin bilgilerine hızlı ulaşım, güvenli arşivleme, ekonomiklik gibi getirileri olmaktadır. Aynı anda birçok vakanın değerlendirilmesi, radyolojik görüntünün hızlıca hekime ulaştırılması, reçete edilen ilacın eczaneye ulaşması, gereksiz kırtasiye israfının önüne geçmesi bilgisayarların diğer avantajlarıdır (5). Ayrıca eğitim için geliştirilen materyallerin etkili ve kaliteli olmasını sağlamaktadır. Bununla

beraber bilgisayarların ders içeriklerinin sunumunda canlandırmalara, videolara, ilgi ve dikkat çekici uygulamalara imkân vermesi bakımından eğitim materyalleri arasındaki yeri tartışılmaz bir hal almıştır. Aynı zamanda klinik deneyimleri andıran klinik simülasyon ortamı oluşturması, hasta bakım ve uygulamalarını da kaydetmesi açısından eğitim için önem arz etmektedir.

Bilgisayarın eğitime yapmış olduğu bu katkılardan dolayı ve hemşirelik öğrencilerinin mezuniyet sonrası kişisel gelişimlerini devam ettirebilmeleri için hemşirelik öğrencilerine, bilgisayar kullanma, bilgisayar okuryazarlığı gibi becerilerin kazandırılması gerekmektedir (6). Bilgisayarın internetle birlikte gücü birçok bakımdan artmıştır. Teknolojideki bu ilerlemeler fiziki yakınlık olmadan hasta ve bakım sağlayıcıyı bir araya getirerek tele-sağlık ve tele tıp uygulamalarını da arttırmıştır. İlâveten, bilgiye ulaşım kolaylaşmış, eğitim materyallerinin hazırlanması, yaratıcı düşüncelerin gelişmesi, teknoloji temelli bakım malzemelerinin gelişmesi, akademik çalışma sonuçlarının çok hızlı bir şekilde yer küreyi gezmesi insanlığa sunulmuştur. Bahsi geçen durumlar göz önüne alındığında hemşirelik öğrencilerinin bilgisayarın temel uygulamalarını aktif şekilde kullanmanın yanı sıra bilgisayar temelli mesleki ileri temel uygulamalar konusunda da eğitilmeli ve konuyla ilgili ders materyalleri hazırlanmalıdır. Ayrıca yeni yetişen hemşirelerin z kuşağında yer alması, teknoloji ile daha fazla zaman geçirmelerine bağlı hemşirelik mesleğinde sık kullanılan bilgisayar, bilgisayar programları ve eklerinin kullanılmasında başarılı olmaları beklenmektedir (5).

### *1.3. İnternet*

İnternet; bilgisayarları birbirine bağlayan bir ağ sistemidir. Dünyayı sınırların olmadığı bir köy haline getiren internet, dünya çapında sıklıkla kullanılmakla beraber, ülkelerin vatandaşlarına sunması gereken zorunlu hizmetler arasında da yerini almıştır. Bir sağlık hizmeti gibi, sosyal devlet olmanın gereği olarak hükümetler, internet hizmetini vatandaşlarına sunmakla yükümlüdür. Bu imkânlar ve kanunlar sayesinde internet dünya çapında kullanımı son derece yaygın, sürekli büyüyen ve gelişen, herhangi bir yöneticisi ve sınırlayıcısı olmayan bir tür iletişim ağıdır (2).

İnternet; dünyanın farklı bölgelerinde yaşayan bireylerin iletişim kurarak, karşılıklı bilgi paylaşımlarına, fikir alışverişinde bulunmalarına olanak sağlamaktadır. Ayrıca mesleğe ait son gelişmeleri takip etmek, videolar izlemek, derslerle ilgili sunumlar hazırlamak, ders için gerekli bilgi ve uygulamalara kısa sürede ulaşmak gibi imkânlarda sunmaktadır (4). Hemşirelik mesleği ve

eğitimi için internetin sunmuş olduğu hizmetlere bakacak olursak, kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarına kolay erişim sağlanması, kanıt oluşturan uygulamaların internet ortamına aktarılarak dünyanın bir diğer yerindeki insanların hizmetine sunulması, hemşirelik mesleğinin uygulamalarında dünya çapında standardın sağlanması konularında umut vadeden bir ağ sistemi görevini üstlenmiş olduğu görülmektedir. İnternet aynı zamanda internet ağı üzerinden hizmet veren kütüphanelerin veri tabanlarına kolaylıkla ulaşılmasına izin vermektedir. Bu imkanları kullanarak hemşirelik öğrencileri ihtiyaç duyduklarında ve uygun zamanlarında bireysel gelişimlerini sürdürebilirler (2,7). Yapılan bir çalışmada hemşirelik öğrencilerinin uygulama derslerinde öğrencilere telefon, PC ve Google+ tanıtımı yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda öğrencilerin memnuniyet düzeylerini arttırırken meslek hayatında bir ekip üyesi olarak çalışacak olan öğrencilerin birbirleri ile olan etkileşimlerinde de artış gözlenmiştir (8).

Günümüzde teknoloji, sürekli değişmekte ve gelişmektedir. Bilgisayar ve internetin kullanımından, geliştirilmesinden ve bu iki materyalin birlikteliğinden değişik ortamlar ve öğrenme şekilleri doğmuştur. Uzaktan eğitim, Simülasyon, öğretim videoları, mobil teknolojiler, sosyal medya, e-öğrenme, m-öğrenme bunlardan bazılarıdır.

#### ***1.4. Uzaktan Eğitim***

Farklı zaman ve mekanlardan katılan eğitimci ve öğrencilerin eğitim içeriğinin bir kısmının veya tamamının öğrencinin öğrenme isteğine dayalı bir sistemle çalışan eğitim şeklidir. Burada hem öğrenci hem de öğretici tarafından telekomünikasyon materyalleri aktif şekilde kullanılmaktadır (4).

Uzaktan eğitim yeni bir yaklaşım değildir. Uzaktan eğitimin tarihi gelişimine bakılacak olursa; 1870’li yıllarda gazete yazıları, mektuplaşmalarla, daha sonraki yıllarda yazılı-basılı materyallerle uzaktan eğitim sistemi sağlanmıştır. 1950-1980 arasında kitle iletişim araçları olan televizyon, radyo ile 1995 yılına kadar bilgisayarla hayatımızda yer alan uzaktan eğitim sistemi, 1995 yılından itibaren ise internet tabanlı bir eğitim sistemi olarak hayatımızdaki yerini almıştır (9). Dünyada çeşitli ülkelerde (Kanada, ABD, Almanya, Hollanda vs.) önde gelen üniversite ve bu üniversitelerin çeşitli bölümlerinde birçok farklı üniversite derecelerinde (ön lisans, lisans, yüksek lisans) ya da sertifika programları ile kendini geliştirerek hayatımızdaki yerini korumuştur. Aynı zamanda mesleki profesyonellerin gelişimindeki yeri ise yadsınamaz bir gerçektir (9,10).

Ülkemizde ise uzaktan eğitim sistemi ilk kez 1927 de halkın okuryazar oranını yükseltmek amacıyla kullanılması gündeme gelmiştir. Nüfusun

yaklaşık %90'ının okuma yazma bilmemesinden kaynaklı olarak uygulamaya geçememiştir. Ülkemizde uzaktan eğitim, 1981 yılında Anadolu Üniversitesi bünyesinde 2547 sayılı kanun ile üniversite düzeyinde Açık Öğretim Fakültesi kurularak eğitim verilmesi planlanmış ve böylece günümüzdeki uzaktan eğitimin temelleri atılmıştır (11). Ülkemizde üniversitelerin birçoğu uzaktan eğitim sistemi ile sertifika ve çeşitli lisans düzeyinde eğitimler vermektedir. Vermiş oldukları bu eğitimler için çeşitli ders materyallerini bilgisayar temelli uygulamalarla hazırlamakta ve yine öğrencilerine basılı ya da elektronik olarak iletmektedirler (9). Yükseköğretim kurumları dışında milli eğitim bakanlığı Covid-19 salgını döneminde ve doğal afetlerin olduğu dönemlerde öğrencilerin eğitimlerinin aksamaması için televizyon kanalları aracılığıyla ilk ve ortaöğretim öğrencilerine eğitim hizmeti sunmaktadır.

Uzaktan eğitimin, dünyada hemşirelik eğitiminin çeşitli düzeylerinde yaygın olarak kullanıldığı bilinen bir gerçektir. Ülkemizde ise çeşitli üniversitelerde uzaktan hemşirelik eğitimi verilmektedir (9). Olağanüstü durumlarda sıklıkla sağlık çalışanlarına olan ihtiyaç artmaktadır. Ancak tüm dünyanın bir gerçeği vardır ki o da sağlık çalışanı eksikliği, özellikle hemşirelik mesleğinde olan eksiklik küresel sorundur. Hemşirelik mesleğini geliştirmek, eğitimini güçlendirmek adına yapılan dünya çağında girişimler vardır. Bunlardan biri de uzaktan eğitim sistemi ile değişik sertifika uygulamalarının, lisans tamamlamalarının yaygınlaşmasıdır (12). Bu programların artması hemşirelik mesleğinin teorik boyutlarındaki bilgi aktarımı için bir avantaj oluşturmakla beraber, uygulamaya dayalı kısmı için tehdit riski oluşturmaktadır. Hemşirelik eğitimi bilimsel bilgi üreten, bilgiyi uygulamaya aktaran ve hasta yararına bu bilgileri kullanan uygulamalı bir disiplindir. Burada hemşirelere verilebilecek teorik derslerin içeriği, meslek etiği, hasta güvenliği, hemşirenin yasal yükümlülükleri gibi daha sıklıkla teorik olarak verilmesi gereken konularda uzaktan eğitim faydalı olabilir. Aynı zamanda uzaktan eğitim sistemleri hemşireye yaşam boyu öğrenme imkânı tanıyan ve fırsat eşitliğini sunan bir sistem olarak da değerlendirilebilir (9).

Uzaktan eğitim, hemşirelere ve hemşirelik öğrencilerine kendilerini geliştirmeleri, zaman ve mekân engelini aşarak farklı program ve üniversiteye kaydolabilmeleri gibi değişik seçenekler sunmaktadır (4). Bununla birlikte uzaktan eğitimin olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Hemşire adaylarının sosyalleşme durumlarını etkilemesi uzaktan eğitimin olumsuz bir yönüdür. Uygulama ağırlıklı bir meslek olması itibarıyla de uygulama ve beceri geliştirmeye yönelik yapılan eğitimin beklentileri karşılamada yetersiz olacağı düşüncesi bazı kesimlerde kabul görmektedir (1,13).

### 1.5. Simülasyon

Hemşirelik uygulamaları bazen riskli olabilmektedir. Dolayısıyla riskli uygulamaların öğrencilere sınıf ortamında anlatılması ve uygulanması pek mümkün olmamaktadır. Bu gibi riskli ve pahalı klinik olayları ve uygulamaları, etkili şekilde ve kısa sürede öğrenciye aktarmayı sağlayan simülasyon, gerçeklik algısını oluşturan hasta modelidir (14). Simülasyonda temel amaç öğrencinin hasta ile karşılaşmadan gerçek hasta ile çalışıyormuş gibi örnek vakaları görüp değerlendirmesidir. Aynı zamanda hasta üzerinden yapılacak diğer uygulamalarda da gerçek hasta ile çalışıyormuş algısını kazandırmaktır (15). Simülasyon uygulamalarının hemşirelik öğrencilerinin eğitim hayatındaki yeri önemlidir. Öğrencilerin psikomotor davranış geliştirmelerinin ve psikolojik gelişimlerinin günümüz şartlarındaki sağlık hizmetlerine uygun şekilde hazırlanmasına olanak tanımaktadır (14). Ayrıca simülasyon, günümüzde hemşirelik mesleğindeki uygulamaların laboratuvarda öğrenilmesi ve saha da uygulaması arasındaki köprü görevi gören uygulama olarak tanımlanmaktadır (16). Simülasyona hemşirelik öğrenci sayısındaki artış, alanında uzman öğretim üyelerinin sayıca yetersizliği, teorik bilginin hızlı bir şekilde artması ve yaygınlaşması, bu teorilerin pratiğe aktarılmasında yaşanan sorunlar, çoğunlukla eğitim merkezlerinde eğitim verilen alanların eğitimin içeriğine uygun olmaması, rehber hemşire ve akran koçluğunda yaşanan eksiklikler nedeniyle simülasyon kullanımı yaygınlaşmaktadır (12).

Ayrıca Simülasyon; öğrenci hemşirelerin klinik sahaya çıkmadan önce olası hemşirelik uygulamalarının laboratuvar ve sınıf ortamında hastalara zarar vermeden bilgi, beceri, tutum ve davranışları kazanmalarına, imkân sağlamaktadır (15). Uygulamaya aktarılan bu yetilerin geliştirilmesinde, becerilerin tam anlamıyla kazandırılması için tekrarlı uygulamaların yapılmasına izin vermesi bakımından da simülasyon uygulaması önemlidir. Aynı zamanda öğrencilerin kendi kendilerine öğrenme fırsatı sunmakta, olay ya da durum karşısında öğrencilere eleştirel yaklaşım ve yaratıcı düşünce fırsatı da vermektedir. Öğrencilerin klinik karar verme ve problem çözmelerine de önemli katkılar sağlamaktadır (12,14).

Günümüzde bilimsel bilgi önemini giderek arttırmakta ve hemşirelik uygulamaları daha yoğun şekilde kanıt temelli uygulamalara evrilmektedir. Kanıt temelli uygulamaların öğrenci hemşirelerin almış oldukları eğitimin uygulamalarının da kanıt temelli olarak sunulması bir gereklilik arz etmektedir. Özellikle riskli uygulamalarda, kritik karar verme durumlarında, rol-play yapılması ve hastalara zarar vermeyecek uygulamalara imkan sağlaması

bakımından hemşirelik eğitiminde simülasyonun yeri ve önemi ayrıdır (14,15). Yapılan bazı çalışmalarda öğrencilerin ameliyat öncesi ve sonrası bakımı simülasyonla deneyimledikleri ve hastalarla karşılaşmadan önce vakalara hazırlandıkları bildirilmiştir (17). Simülasyonun zaman geçtikçe farklı modelleri gelişerek hemşirelik eğitiminin hizmetine sunulmaktadır. Bunlardan bir tanesi de ventroglyuteal bölgeye intramüsküler enjeksiyon uygulanmasında kullanılan inventro-SİM'dir (16).

### ***1.6. m-Öğrenme***

M-öğrenme, telekomünikasyon teknolojisinin mobil şekle dönüşmesiyle uygulanmaya başlanan bir eğitim şeklidir (18,19). Günümüzde insanların çok fazla yer değiştirmesi zamanın etkin kullanılmasını gerektirmektedir. Zamanı etkin kullanmak isteyen bireyler istediği yerde ve zamanda öğrenme, çalışma ve eğlence için teknolojiyi kullanmaktadırlar (20). Gelişen teknoloji ile online öğrenme, eğitim gibi durumlarla teknoloji ile geçirilen zamanın artması, kısa sürede yer değiştirme ve teknolojinin entegrasyonunu sağlamıştır. Bu birleşmenin sonucunda m-öğrenme dediğimiz mobil öğrenme kavramı kullanılmaya başlanmıştır (21). Çevrimiçi videolar, sanal gerçeklik sistemleri, simülasyon uygulamaları, çevrim içi eğitim, gibi telekomünikasyon hizmetlerinin sağlamış olduğu uygulamalardan sonra çağımızın yeni kavramı olarak ortaya m-öğrenme atılmıştır. Mobil öğrenme de sıklıkla kullanılan cihazlar, herhangi bir mekan ya da güç kaynağına bağlı olmaksızın uygun büyüklükteki bilgi iletişim teknolojileri içeren (tablet, akıllı telefonlar, dizüstü PC'ler gibi) cihazlardır (22). M-öğrenme hemşirelik eğitiminde de uygulanmaya başlanmıştır (21). Özellikle klinik eğitimde mobil cihazlarla bilgiye kısa sürede ulaşabilmenin, öğrencilerin çabuk öğrenebilme, beceri geliştirme ve uygulamalarını iyileştirmeleri konularında etkili olduğu bildirilmektedir (23). Yeni Zelanda'da da öğrencilerin lisansüstü eğitimlere alınma şartlarında mobil teknolojileri iyi kullanabilme, mesleki gelişimlerini arttırmada kullanma şartı aranmaktadır (24).

Hemşirelik eğitimcilerinin değişen ve gelişen teknolojiye uyum sağlayabilmek amacıyla eğitim programlarını güncellemek durumundadırlar. Gelecekte hemşirelik öğrencilerinin eğitim hayatlarında, kullanılan dijital teknolojinin imkanlarını anlayabilmek ve çözebilmek için teknoloji okur-yazarlığı, mobil sağlık sistemlerini kullanabilme, hayat boyu öğrenme, tele öğrenme gibi programları sıklıkla yer alacaktır (25). Hemşirelik öğrencileri ile yapılan araştırmaların bazılarında; mobil cihazlarla verilen eğitimlerde, öğrencilerde öğrenme motivasyonunu arttırdığı, özgüven duygularının geliştiği



ve memnuniyet durumlarının arttığı saptanmıştır (26–28). Mobil uygulama kullanan öğrencilerin hastane uygulamalarında desteklenmesi, öğrencilerin mobil öğrenmeye yönelik tutumlarının arttığını göstermiştir. Yapılan doğru yönlendirmelerle hemşirelik öğrencilerinin mobil öğrenme durumlarının iyileşeceği, öğrencileri motive edebileceği bildirilmiştir (22).

Mobil öğrenme uzaktan eğitim sisteminin uygulanma durumlarında da sıklıkla tercih edilen bir öğrenme şeklidir. Özel öğrenme noktaları olmadan bireylerin kendi özel alanlarında, en rahat ettikleri ortamda mobil araçları kullanarak öğrenme fiilini gerçekleştirebilmektedirler. Yapılan çalışmalarda mobil öğrenmenin hemşirelik öğrencilerinin iş birliği yaklaşımlarında, akran etkileşimlerinde gelişme göstermelerine ve öğrenmeye aktif katılımlarında iyileşmelere neden olduğu bildirilmiştir (29,30). Yapılan başka bir çalışmada mobil uygulamaların hemşirelik öğrencilerin öğrenme motivasyonunu belirlemek amaçlanmış ve sonuçta; hemşirelik öğrencilerinin mobil uygulamaları ek materyalleri incelemek, ders takibini yapmak, konuyla ilgili video izlemek, amacıyla kullandıkları ve öğrenme isteklerinde ise artış olduğu bildirildi (31). Yapılan bir diğer çalışmada hemşirelik öğrencilerinin bir mobil cihaz olan akıllı telefonları kullanım şekilleri incelenmiş ve sonuç olarak; öğrencilerin büyük çoğunluğunun sınıftaki bilgileri belgelediği, konuyla ilgili bilgiye erişimde kullandıkları ve WhatsApp üzerinden çalışma grubuna katıldığı bildirilmiştir (29).

### *1.7. Öğretim Videoları*

Hemşirelik öğrencileri için klinik beceri kazanımında yüksek düzeyde yeterliliğin sağlanması, sağlık bakım maliyetlerini, hasta morbiditesini ve mortalitesini azaltabilir ve hasta güvenliğini artırabilir (32). Hemşirelik eğitiminde video kullanımının öğrencilerin klinik becerilerinde gelişmelerinin sağlanmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda öğrenci memnuniyetini de arttırmaktadır. Video uygulamaları ile öğrencilerin bilişsel ve işlemsel bilgilerinin arttığı, kaygı düzeylerinin azalttığı da literatür bilgileri arasında yer almaktadır (32). Bir öğrenci bir klinik uygulamayla ne kadar çok karşılaşırsa gerçek dünyada da uygulamayı tekrarlarken o kadar çok özgüven kazanacaktır. Hemşirelik uygulamalarında bireyin kendine güvenmesi çok önemlidir. Kanıtlar, klinik becerilerinin olumlu, nesnel ve yeterlilik ölçümüne rağmen, hemşirelik öğrencilerinin genel olarak güven eksikliği hissettiklerini ve bunun da bir görevi etkili bir şekilde tamamlama yeteneklerini etkilediğini göstermektedir (33). Hemşirelik öğrencilerinin özgüvenlerini ve uygulama becerilerini geliştirebilmek için tekrar tekrar izlenebilecek, öğrencinin ihtiyaç duyduğu her

an başvurabileceği öğrenim videolarının olması hemşirelik eğitimi önemli bir materyal olma özelliğini aklı getirmektedir.

Eğitim sisteminde kullanılan video araçlarının ve video uygulamalarının teori ve pratiğin birleştirildiği pedagojik bir araç olduğu bildirilmektedir. Hemşirelik eğitiminde video destekli uygulamaların kullanılması hemşirelik öğrencilerinin bilişsel ve psikolojik gelişiminde etkili olmaktadır (34). Yapılan bir çalışmada normal rutin eğitim verilen hemşirelik okulunda yapılmış randomizasyonla deney grubuna normal eğitime ilaveten çeşitli hemşirelik esasları uygulama videoları izlettiriliyor. Çalışmanın sonucunda hemşirelik öğrencilerinin psikomotor gelişimleri üzerine video destekli öğretimin etkili olduğu bulunuyor (34). Yapılan bir yüksek lisans tezinde ise intramüsküler (IM) enjeksiyon uygulaması hem deney hem de kontrol grubuna normal öğretim süreci ile anlatılmıştır. Deney grubuna ilave olarak im enjeksiyon uygulamalarını içeren video çekimi yapılmış paylaşılmıştır. Sonuçta deney grubundaki psikomotor ve uygulama becerisi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (35). Yapılan başka bir çalışmada trakeostomi bakım uygulaması iki ayrı grubun birine video destekli uygulamalarla anlatılmış, diğerine ise demonstrasyon yöntemi ile anlatılmıştır. Video destekli uygulama izleyen öğrencilerin uygulama öncesi hem kaygı düzeyleri daha düşük hem de uygulama becerilerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (36).

Yapılan bir çalışmada; hemşirelik öğrencilerine konu ile ilgili özet videolar izletilmiş ve bunun öğrenciler üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda öğrencilerin; yeni bilgiler öğrenme başarısını kolaylaştırmada ve önceki bilgilerini pekiştirmede yararlı olduğu; öğrencileri bilişsel, duygusal ve sosyal olarak bir meşguliyet oluşturduğu bulunurken; uygulamaları davranışa dönüştürmede sorun yaşadıkları bildirilmiştir (37). Yarı deneysel tarzda 60 hemşirelik öğrencisinin iki gruba kura çekme yoluyla randomize edildiği çalışmada, obstetrik palpasyonla ilgili hazırlanan bir video deney grubuna izlettirilirken, kontrol grubuna rutin öğretim şekliyle uygulama anlatılıyor. Sonuçta deney grubu öğrencilerinin uygulamayı (obstetrik palpasyon) daha başarılı şekilde yaptığı değerlendiriliyor (38).

Kısacası eğitim videolarının tekrar tekrar izlenebilme, izlemeyi yarıda kesip sonra devam edebilme, istediği zaman ve mekânda izleyebilme fırsatı vermesi açısından avantajlı olduğu belirtilmektedir (32).

### **1.8. Sosyal Medya**

Bilgi iletişim teknolojilerinin gelişmesiyle ortaya çıkan sosyal medya; insanların duygu ve düşüncelerini, içinde bulunduğu hal ve durumları rahatlıkla

paylaşabildiği, yapılan paylaşımların aynı anda birden fazla kullanıcının görebildiği internet ortamı olarak tanımlanabilir <sup>39</sup>. Sosyal medya hem hemşirelerin hem de aday hemşirelerin sıklıkla kullandığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (39,40). Yaşam boyu öğrenme anlayışı düşünüldüğünde sosyal medyanın eğitimdeki yeri ilerleyen yıllarda daha da önemli olacağı söylenebilir. Yapılan bir çalışmada; sosyal medya ile yapılan öğretimde, öğrencilerin zaten bildiği bir platform olduğu için, öğrencilerin zevkle dersi tamamladığı bildirilmiştir. Aynı zamanda öğrencilerin motivasyonlarını arttırdığı, mesleki anlamda özgüven kazandırdığı bildirilmiştir (41). Yapılan bir diğer çalışmada ise; dermatoloji kliniğinde çalışan hemşirelerin sosyal medyayı iletişimde, hasta bakımı, iş birliği ve hasta eğitimi için kullanabileceği bildirilmiştir (19). Sosyal medya, öğrencilerin mesleki iletişim konusunda, sağlık politikaları, hasta mahremiyeti ve etiği gibi konularda beceri kazanmalarına yardımcı olacağı bildirilmektedir (18). Sosyal medya aynı zamanda öğrencilerin eğitim süresi boyunca arkadaşları ile ders notlarının paylaşılması, ödev araştırmalarının yapılması, grup çalışmalarına imkân vermesi bakımından öğrenciler tarafından günümüzde aktif olarak kullanılmaktadır. Araştırma, özgün düşünme, inceleme olaylara sorgulayıcı yaklaşım gibi yeteneklerin sosyal medya kullanan hemşirelik öğrencilerinde daha gelişmiş olduğu bildirilmiştir. Hemşirelik öğrencilerinin ve hemşirelerin hasta mahremiyeti, empatinin gelişmesi, profesyonel davranma, mesleki iletişim konularını geliştirmek adına sosyal medya kullanmaları önerilmektedir (39).

Sosyal medya kullanımı her zaman faydalı olmamaktadır. Hemşirelik öğrencileri ile yapılan bir çalışmada hemşirelik öğrencilerinin %49,8 inde uykusuzluk olduğu bildirilmiştir (42). Akademisyenler arasında sosyal medyanın eğitimde kullanımına olan ilgi arttıkça, çeşitli etkileşimli ağ platformları, öğrencilerle kendi aralarında etkileşimi, işbirliğini, bilgi ve kaynak paylaşımını artırmanın yanı sıra eleştirel düşünmede öğrenci becerilerini geliştirmenin bir yolu olarak kabul edilmektedir (43). Farklı akademik takvimler, zaman çizelgeleri ve maliyetli etkileşimli yüz yüze öğrenmenin engelleri aşıldığından, sosyal medyanın kullanımı aynı zamanda meslekler arası eğitim ve uluslararası hemşirelik ortaklık programlarını geliştirmek için de başarıyla kullanılmaktadır (44).

## 2. Sonuçlar

Hemşirelik eğitimi geleneksel (demosntrasyon) eğitimden bilgisayar ve internet aracılığıyla kabuğundan çıkmış, bilgi iletişim teknolojilerinin gelişmesiyle değişimini hızlandırmıştır. Bilgi iletişim teknolojilerinin en önemli

ürünlerinden biri olan mobil cihazlar insanlara zaman ve mekân özgürlüğü tanıdığından ömür boyu öğrenme imkânı sağlamaktadır. Mobil cihazların her an öğrencinin yanında olma durumları, video izleme ve sosyal medya kullanım imkânı vermeleri bakımından hemşirelik eğitimi alan öğrencilerin alanlarıyla ilgili bilgiye ve videolara kolay ulaşması, tekrar tekrar izleme fırsatı sunması öğrencilerin iletişim, beceri, etkileşim, sosyalleşme gibi mesleki açıdan gerekli özelliklerinin de gelişmesine katkı sağlamaktadır.

Bilgi iletişim teknolojileri ile diğer teknolojik yaklaşımların birleştirilmesi ile ortaya çıkan hemşirelik eğitiminin önemli bir parçası haline gelen simülasyon cihazları, hemşirelik eğitiminin kalitesinde artmaya ve öğrencilerin klinik uygulamalara çıkmadan gerçekçi deneyimler yaşamasına imkân vermektedir. Hemşirelik öğrencilerini bilgi iletişim teknolojilerini kullanmaya özendirerek, yüksek öğretim kurumlarında bilgi iletişim teknolojilerini aktif kullanmalarına imkân sağlayacak ortamlar oluşturmak geleceğin teknolojik hemşireleri için önerilebilir.

## KAYNAKÇA

1. Boz-Yüksekdağ B. Hemşirelik eğitiminde bilgisayar teknolojisinin kullanımı. *Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırmaları Dergisi*. 2015;1(1):103-118.
2. Merrill EB. Integrating technology into nursing education. *The ABNF journal: official journal of the Association of Black Nursing Faculty in Higher Education, Inc.* 2015;26(4):72-73.
3. Görüş S, Bilgi N, Bayındır SK. Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2014;1(2):25-29.
4. Şenyuva E. Teknolojik gelişmelerin hemşirelik eğitimine yansımaları. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2019;27(1):79.
5. Softa HK, Akduran F, Akyazi E. Hemşirelerin bilgisayar kullanımlarına yönelik tutumlarının değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;3(3):845-858.
6. Jamshidi L, Mehrdad AG, Jamshidi S. Assessing nursing students' knowledge and attitudes about computers and the internet. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2012;46:1371-1374.
7. Gilmour JA, Huntington A, Broadbent R, Strong A, Hawkins M. Nurses' use of online health information in medical wards: Medical nurses and online health information. *Journal of Advanced Nursing*. 2012;68(6):1349-1358. doi:10.1111/j.1365-2648.2011.05845.x

8. Wu TT. Using smart mobile devices in social-network-based health education practice: a learning behavior analysis. *Nurse Educ Today*. 2014;34(6):958-963. doi:10.1016/j.nedt.2014.01.013

9. Özbay Ö. Dünyada ve Türkiye’de uzaktan eğitimin güncel durumu. *Inesjournal*. 2015;2(5):376-376. doi:10.16991

10. Şahin M. Dünyada ve türkiye’de yükseköğretimde uzaktan eğitimin tarihi ve gelişim süreci. *Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2021;5(7):91-113.

11. Gelişli Y. Uzaktan eğitimde öğretmen yetiştirme uygulamaları:Tarihçe ve gelişim. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*. 2015;4(3):313-321.

12. Schnetter VA, Lacy D, Jones MM, Bakrim K, Allen PE, O’Neal C. Course development for web-based nursing education programs. *Nurse Education in Practice*. 2014;14(6):635-640.

13. Süt HK, Küçükkaya B. Hemşirelik bölümü öğrencilerinin uzaktan eğitime ilişkin görüşleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2016;13(3):235-243.

14. Sezer H, Orgun F. Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı ve simülasyon modeli. *JEUNF*. 2017;33(2):140-152.

15. Akalin A, Sahin S. Simülasyona dayalı hemşirelik eğitiminde kuramlar. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. Published online February 10, 2019:134-141. doi:10.17681/hsp.409068

16. Şendir M, Yılmaz Coşkun E. A Technological step in nursing education: IMventro-sim. *Jaren*. Published online 2016. doi:10.5222/jaren.2016.103

17. Durmaz A, Dicle A, Cakan E, Cakir S. Effect of screen-based computer simulation on knowledge and skill in nursing students’ learning of preoperative and postoperative care management: A randomized controlled study. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*. 2012;30(4):196-203.

18. Schmitt TL, Sims-Giddens SS, Booth RG. Social media use in nursing education. *Online Journal of Issues in Nursing*. 2012;17(3):1-1. doi:10.3912/OJIN.Vol17No03Man02

19. Schmitt TL, Lilly K. Social media use among nurses. *Journal of the Dermatology Nurses’ Association*. 2012;4(3):181. doi:10.1097/JDN.0b013e31825627f4

20. Tekdal M, Saygıner Ş. Öğrenme ve öğretme sürecinde mobil teknolojilerin kullanımı. *President Of The Symposium*. Published online 2016:1.

21. Adıgüzel O, Batur HZ, Ekşili N. Kuşakların değişen yüzü vey kuşağı ile ortaya çıkan yeni çalışma tarzı: Mobil yakalılar. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2014;(19):165-182.

22. Yiğit Ü. Determination of nursing students' attitudes to mobile learning. *Abant Journal of Health Sciences and Technologies*. 2021;1(1):024-033.

23. O'connor S, Andrews T. Mobile technology and its use in clinical nursing education: A literature review. *Journal of Nursing Education*. 2015;54(3):137-144. doi:10.3928/01484834-20150218-01

24. Mackay BJ, Anderson J, Harding T. Mobile technology in clinical teaching. *Nurse Education in Practice*. 2017;22:1-6. doi:10.1016/j.nepr.2016.11.001

25. Bodur G, Kaya H. Hemşireliğin geleceği: 2050'li yıllar. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2015;23(2):166-173.

26. Chung SM, Fitzsimons V. Knowing Generation Y: a new generation of nurses in practice. *Br J Nurs*. 2013;22(20):1173-1179. doi:10.12968/bjon.2013.22.20.1173

27. Gagnon MP, Gagnon J, Desmartis M, Njoya M. The impact of blended teaching on knowledge, satisfaction, and self-directed learning in nursing undergraduates: a randomized, controlled trial. *Nursing education perspectives*. 2013;34(6):377-382.

28. Lee NJ, Chae SM, Kim H, Lee JH, Min HJ, Park DE. Mobile-based video learning outcomes in clinical nursing skill education: a randomized controlled trial. *Computers, Informatics, Nursing*. 2016;34(1):8.

29. Alsayed S, Bano N, Alnajjar H. Evaluating practice of smartphone use among university students in undergraduate nursing education. *Health Professions Education*. 2020;6(2):238-246. doi:10.1016/j.hpe.2019.06.004

30. Kim H, Suh EE. The effects of an interactive nursing skills mobile application on nursing students' knowledge, self-efficacy, and skills performance: A randomized controlled trial. *Asian nursing research*. 2018;12(1):17-25.

31. Li KC, Lee LYK, Wong SL, Yau ISY, Wong BTM. Effects of mobile apps for nursing students: learning motivation, social interaction and study performance. *Open Learning: The Journal of Open, Distance and e-Learning*. 2018;33(2):99-114. doi:10.1080/02680513.2018.1454832

32. Forbes H, Oprescu FI, Downer T, et al. Use of videos to support teaching and learning of clinical skills in nursing education: A review. *Nurse Educ Today*. 2016;42:53-56. doi:10.1016/j.nedt.2016.04.010

33. Stone R, Cooke M, Mitchell M. Undergraduate nursing students' use of video technology in developing confidence in clinical skills for practice: A systematic integrative literature review. *Nurse Education Today*. 2020;84:104230. doi:10.1016/j.nedt.2019.104230

34. Korhan EA. Hemşirelikte Psikomotor Beceri Eğitiminde Video Destekli Öğretim ve OSCE Uygulaması: Bir Deneyim Paylaşımı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergis. 2016;1(1):35-37.

35. Erol A. Web destekli öğretimin hemşirelik öğrencilerinin intramüsküler enjeksiyonu öğrenmelerine etkisi. Master Thesis. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017. Accessed October 2, 2023. <https://grcris.ege.edu.tr/handle/11454/59660>

36. Fırat Kılıç H, Cevheroğlu S. Video destekli öğretimin hemşirelik öğrencilerinin trakeostomi bakım becerileri, kaygı düzeyleri ve eğitim yöntemlerinden memnuniyetlerine etkisi: randomize kontrollü bir çalışma. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences. 2023;15(2). Accessed October 2, 2023.

37. Luo S, Kalman M. Using summary videos in online classes for nursing students: A mixed methods study. Nurse Education Today. 2018;71:211-219. doi:10.1016/j.nedt.2018.09.032

38. Devi B, Khandelwal B, Das M. Comparison of the effectiveness of video-assisted teaching program and traditional demonstration on nursing students learning skills of performing obstetrical palpation. Iran J Nurs Midwifery Res. 2019;24(2):118-123. doi:10.4103/ijnmr.IJNMR\_35\_18

39. Öztürk E, Elmaoğlu E, Karasu F, Çam H. Sosyal medya ve hemşirelik. Sağlık Akademisi Kastamonu. 2022;7(3):564-573. doi:10.25279/sak.761686

40. Lefebvre C, McKinney K, Glass C, et al. Social media usage among nurses: Perceptions and practices. JONA: The Journal of Nursing Administration. 2020;50(3):135. doi:10.1097/NNA.0000000000000857

41. Sarsar F, Başbay M, Başbay A. Öğrenme-öğretme sürecinde sosyal medya kullanımı. Mersin EFD. 2015;11(2). doi:10.17860/efd.98783

42. Siregar D, Adellia A, Harefa AH, Oriza Y, Siregar D, Hutasoit E. The excessive use of social media and its relationship to insomnia among nursing students. International Journal Of Nursing And Midwifery Science (IJNMS). 2021;5(2):102-108. doi:10.29082/IJNMS/2021/Vol5/Iss2/352

43. Lopez V, Cleary M. Using social media in nursing education: An emerging teaching tool. issues in mental health nursing. 2018;39(7):616-619. doi:10.1080/01612840.2018.1494990

44. Pittenger AL. The use of social networking to improve the quality of interprofessional education. American journal of pharmaceutical education. 2013;77(8). Accessed October 3, 2023. <https://www.ajpe.org/content/77/8/174.abstract>



## BÖLÜM II

# HEMŞİRE NAVİGASYON PROGRAMI VE UYGULAMA ÖRNEKLERİ

### *Nurse Navigation Program and Application Examples*

**Gülistan YURDAGÜL**

*(Öğr. Gör. Dr.), Kilis 7 Aralık Üniversitesi SHMYO,*

*E-mail: yurdagulistan@gmail.com,*

*ORCID: 0000-0002-6941-8240*

### 1. Giriş

**H**emşire bir sağlık bakım profesyoneldir. Hemşire aynı zamanda bir danışman, eğitici ve yapmış olduğu tıbbi uygulamaları sağlam bir temele oturtan araştırmacıdır. Değişen ve gelişen teknoloji ile hemşire rollerinde de değişimler olmuş, farklı alanlara eğilim göstermeye başlamıştır (1). Özellikle son zamanlarda salgın hastalıkların, doğal afetlerin artması gibi nedenlerle kronik hastalığı olan insanlara yardım etmek, hasta bakımında aksaklıkların olmaması adına yoğun şekilde dijital platformlar sağlık profesyonelleri tarafından kullanılmaktadır. Örnek verilecek olursa; akıllı izleme cihazları uygun bir örnek olabilir. Akıllı izleme cihazları kişinin üzerine takılır ve olası hareketsizlik durumunda alarm verir. Sağlık çalışanları bu alarmı göre harekete geçer ve kişiye müdahale eder (1,2). Bir diğer örnekte yaşlı bireylerin telefon zincirinden bahsedebiliriz. Her gün bir yaşlı, bir diğer yaşlıyı, diğer yaşlı bir diğer yaşlıyı arayarak günün sonunda aramayı başlatan ilk yaşlıya döndüğünde telefon zinciri tamamlanmış olur ve yaşlılar birbirlerinin sağlığı hakkında haberdar olurken sağlık birimlerine de alarm gitmemiş olur. Zincirin herhangi bir yerinde kopma olduğunda sağlık çalışanlarına uyarı gider ve acil bakım hemen zincirin koptuğu yaşlının evine gider (2). Hemşire navigasyon programı ise hastaların almış olduğu tıbbi tanı sonrası alanında uzmanlaşmış hemşireler tarafından hastaların takip ve yönlendirmelerinin yapıldığı programdır (3). Hemşire navigasyon programında herhangi bir konuda



uzmanlaşmış hemşire konu ile ilgili hastanın her an ulaşabileceği, danışabileceği kişi konumundadır ve hemşire aynı zamanda hastalarla hastanın evde yapması gerekenlerle ilgili kısa videolar paylaşır, kısa mesajlar gönderir ve böylelikle hastaları düzenli şekilde kontrol ve takip eder.

Kanser hastalığının, bakımı ve tedavisi karmaşık, yorucu ve yıpratıcı olmakla beraber sıklıkla multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (4.) Bakımda kalite ve sürekliliğin sağlanması için cerrahlar, tıbbi onkologlar, radyologlar, uzman hemşireler ve sosyal hizmet uzmanlarından oluşan ekip bazlı bir yaklaşım uygulanmaktadır. Kanser hizmetlerinde spesifik hemşirelik rolleri genişlemekte ve gelişmektedir (4).

Hemşire navigasyon programı ilk olarak Amerika da 1989 yılında Amerikan Kanser Derneği tarafından oluşturulmuş ve 1990 yılında Dr. Harold Feeman tarafından hasta navigasyonu olarak uygulanmıştır. İlk sıralar ekonomik durumu iyi olamayan, sağlık kuruluşuna ulaşmakta sorun yaşayan, sağlık güvencesi olmayan, kanserin 3. ve 4. evresinde olan siyahi kadın hastalar için geliştirilmiş bir hasta takip programıdır. Bu program, bireyin kansere yakalanma, yakalandıktan sonra zamanında ve uygun tedaviyi almasına engel durumları tespit etmek ve ortadan kaldırmak için planlanmıştır (4,5).

1989 yılında Amerikan Kanser Derneği Yoksullar için bir Ulusal Kanser Raporu hazırlanmış ve bireylerin sağlık kuruluşundan zamanında faydalanamamalarının nedenlerini listelemişlerdir. Bu listede;

Maddiyat: en önemlisi sağlık sigortalarının olmamasıdır. Bir diğeri ise işsizliktir.

Ulaşım engelleri: özellikle yaşanan yerin sağlık kurumlarına olan uzaklığı önemli bir ulaşım sorunu olarak kayda geçmiştir. Hastalık kaygısıyla yaşayan bu insanlara randevularını hatırlatacak bir sistemin olmamasıdır.

Toplumsal ve kültürel engeller: insanların yeteri kadar sağlık bilgisinin olmaması ve sosyal destek sistemlerinin zayıf olması, inanç sistemlerindeki farklılıklar, kadercı anlayış olarak toplumsal ve kültürel engeller belirlenmiştir (6).

Hasta navigasyonu ile amaç; kültüre özgü olarak geliştirilmiş bu programla, karmaşık ve yorucu olan sağlık sisteminde her an bir sağlık profesyoneline ulaşabilme kolaylığı sağlayarak, insanların sağlık kurumlarına olan inancını ve güvenini kazanmaktır (4). Aynı zamanda diğer tüm maddi, sosyal ve kültürel, ulaşım engellerini de ortadan kaldırmaya odaklanan bir program olarak geliştirilmiştir. Bu bağlamda üç farklı hemşire navigasyon programı tanımlanmaktadır;

1. Kişilerin taramaya katılımını arttırmak,
2. Tarama sonuçlarına göre tedaviye başlama süreçlerini iyileştirmek,
3. Tedavi süresince hasta ve ailesini desteklemek (3).

Hemşirene navigasyon programı, ilk tıbbi tanı alınmasından sonra bireylerin yaşamış olduğu, korku, panik, bilinmezlik, kaygı, endişe gibi karmaşık ve yoğun yaşanan duygu durumları ile başa çıkmada etkili olabilmektedir. İlk sıralar azınlık ya da yoksul olan kanser hastaları için geliştirilen program zamanla birçok hastalık ya da gruplara uygulanmıştır (5,7–10). Tüm gruplar için ana amaç; hastalığın zamanında teşhis ve tedavi, hasta ile sağlık kurumları arasındaki ulaşım ve iletişim engellerini kaldırmaktır.

### ***1.1. Hemşire Navigatörün Görev ve Sorumlulukları***

Navigatör hemşirenin özellikleri;

- Bir konuda uzman olmalıdır.
- İyi bir iletişim becerisine sahip olmalıdır.
- Empati yeteneği gelişmiş olmalıdır.
- Bu mesleği yapabilecek iç motivasyonu olmalıdır.
- İyi bir zaman planlayıcısı olabilmelidir.
- Etkin dinleme becerisine sahip olmalıdır (3).
- Uzmanlık alanıyla ilgili değişen bilgileri takip etmelidir.
- Kendini mesleği ile ilgili her daim geliştirmelidir.
- Hasta ve ailesine hoşgörü ile yaklaşabilmeli, kendi duygularını kontrol edebilmelidir.
- Hemşire navigatörü aynı zamanda iyi bir organizatör olmalıdır.

Hastaların tanı aldıktan sonra yaşayabileceği krizleri ön görerek gerekli önlemleri almalıdır (6).

Bilim insanlarına göre değişen hasta navigatörünün görev ve sorumlulukları ise şöyle:

1. Hasta ve ailesini bilgilendirme, sağlık kurumlarında randevularını ayarlama ve ulaşım sorunlarını giderme
2. Sağlık profesyonelleri ile hasta/ailesi arasında ilişki kurma
3. Hastanın karşılaşılabileceği sorunlar hakkında hasta ve ailesini bilgilendirme (7),
4. Hastanın fiziksel, psikolojik, sosyal ve spirütüel ihtiyaçlarını belirleme ve rehberlik etme,
5. Hasta ailesinin fizyolojik, psikolojik, sosyal ve spürütüel ihtiyaçlarını belirleme ve karşılama, duruma göre yönlendirme,

6. Hastanın hastalık tanısını ilk aldığı andan itibaren tedavinin sonuna kadar hasta ve ailesini takip etmedir (11).

Genel olarak Navigatör hemşirenin rol ve sorumluluklarına bakacak olursak (6,10);

1. Hasta ve ailesine verilmek üzere yazılı, sözlü, online, tele-tıp uygulama kanallarından yazılı, sözlü, video şeklinde materyaller hazırlama ve verme,

2. Yine hasta ve ailesinin tedavi sürecinde fiziksel, ruhsal, psikolojik ve spirüüel ihtiyaçlarının karşılanmasında etkin rol üstlenmektir.

3. Hemşire navigatörü multidisipliner ekip ile iş birliği yaparak hastaların bakım almasını sağlar.

4. Sağlık profesyonellerinin hastanın kültürel özellikleri hakkında bilgi sahibi olmasını sağlar.

5. Toplumsal kaynakların etkin ve adaletli şekilde kullanılmasında kilit rol oynar.

6. Hastanın tıbbi kayıtlarının düzenli şekilde tasnif ederek arşivde saklar.

7. Hastaların yararlanabileceği sosyal ve diğer sağlık kaynakları hakkında bilgi verir.

8. Hemşire navigatörü aynı zamanda iyi bir hasta savunucusudur.

Hemşire navigasyon programında ana amaç mevcut sorunla hastanın başa çıkmasına yardımcı olmanın yanı sıra almış olduğu tıbbi tanıya ilaveten başka sorunların çıkmasını önlemektir. Burada navigatör hemşirenin asıl sorumluluğu hastayı rehabilite etmekle birlikte aynı zamanda koruyucu sağlık hizmeti de sunmaktır (12).

### ***1.2. Hemşire Navigasyon Programının Uygulanması***

Hemşire navigasyon programı yüz yüze görüşme ile başlayıp, telefonla ya da diğer dijital iletişim yöntemi ile devam eden hasta takip programıdır. Bakım verilen grubun özelliğine ve ihtiyaç durumuna göre ev ziyaretleri de hemşire navigasyon programının içinde yer alabilmektedir<sup>10</sup>. İlk karşılaşmada navigatör hemşire kendini tanıtır, hasta ve ailesine hangi konularda yardımcı olabileceğini, hasta ve ailesinin hangi konularda navigatör hemşireye ulaşabileceklerini anlatır. Görüşme sırasında navigatör hemşire iletişim bilgilerini hasta ve ailesine verir ve hasta ve ailesinin iletişim bilgilerini alır. Gerekli ise eğitim kitapçığı, video uygulamalarını hasta ve ailesi ile paylaşır. Hasta ve ailesinden ayrıldıktan sonra belirli zaman aralıklarında hasta ve ailesine duruma göre kısa mesaj, kısa videolar gönderir. Gerekli durumlarda hasta ile telefonla görüşür. Hasta randevularını

planlar, hasta ve ailesi hastaneye geldiğinde karşılar ve ilgili birime yönlendirir. Hastaya gönderilen bilgilerin ve geri dönüşlerin kaydını tutar <sup>3</sup>.

### ***1.3. Hemşire Navigasyon Programı Uygulama Örnekleri***

Hemşire navigasyon programları kurumdan kuruma büyük farklılıklar göstermekle birlikte çeşitli hastalıklarda ve rollerde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çok sayıda araştırma, hemşire navigasyon cihazlarının tarama oranlarında, ilk tedaviye kadar geçen sürede, tedaviye uyumda ve hasta memnuniyetinde önemli bir iyileşmenin yanı sıra hassas popülasyonların yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açtığını göstermiştir (13).

Yeni mide kanseri tanısı alan 103 hasta ile yapılmış randomize kontrollü çalışmada; deney grubu hastaların kaygı düzeyi daha düşük bulunmuştur (14).

Yapılan bir çalışmada doğum öncesi gebelere hemşire navigasyon programı uygulanmış, sonuçta; anne adaylarının öz bakım güçlerinde ve yaşam kalitelerinde artma görülürken, doğum sonrası anksiyete ve depresyon riskinin azaldığı bildirilmiştir (10).

Kolorektal kanserli hastalar için hemşire navigasyon programında kullanılan mobil cihazların etkilerini inceleyen bir çalışmada; cihazların hastalarda belirsizliği azalttığı ve dayanıklılıklarında da artma gösterdiği bildirilmiştir (15).

Altı aylık süre boyunca 55 kanser hastasının sağlık kurumlarına zamanında ulaşma, çeşitli sağlık hizmeti engellerinin ortadan kaldırılması ve hasta memnuniyet durumlarının araştırıldığı çalışmada, hemşire navigasyon programının etkili olduğu ve hasta memnuniyetinin arttığı bildirilmiştir (16).

Yapılan bir çalışmada hematolojik ve onkolojik tanı alan hastalara hemşire navigasyon programı uygulanmış, çalışma sonucunda hastalar ile ilk karşılaşmadan tedaviye başlama sürelerinin kısaldığı, hasta memnuniyetinin arttığı ve hastaların çalışmaya katılma oranlarında artma olduğu bildirilmiştir (17).

Brezilya'da özel bir hastanede onkoloji hemşiresinin uyguladığı hemşire navigasyon programına katılan 263 onkoloji hastası ile yapılan çalışmada, hastalığın ilk teşhisinden ilk tedaviye kadar geçen sürenin önemli derecede kısaldığı ve hastaların büyük çoğunluğunun hizmetten memnun ya da çok memnun kaldığı bildirilmiştir (12).

Hemşire navigasyon programıyla iskemik felç geçiren hastaların taburculuk sonrası 12 ay boyunca ilaç uyumları, randevu takipleri, acil kliniğe

başvuru sıklıkları, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kaliteleri izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, takip edilen hastaların belirtilen tüm parametrelerde iyileşme gösterdikleri rapor edilmiştir (7).

Yapılan bir çalışmada ise 28 parkinson hastası 12 hafta boyunca hemşire navigasyon programı ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların sosyal fonksiyonlarında iyileşme ve hemşire navigasyon programından memnun kaldıkları bildirilmiştir (9).

Hemşire navigasyon programı sağlık kuruluşları ve hemşirelik mesleği için faydalıdır. Program aynı zamanda hemşirelerin rehber ve danışmanlık rolünü ön plana çıkarmaktadır (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde, davranışsal sağlık birimlerine tekrarlı yatışları araştırmak, incelemek ve yönlendirmek amacıyla hemşire navigasyon programının uygulandığı çalışmada, hasta memnuniyetinin arttığı, tedavi uyumunda iyileşme sağlandığı ve yüksek riskli hastaların hastaneye yatışlarında zaman kaybedilmediği ifade edilmiştir (5).

Meme biyopsisi yapılan kadınlarda navigasyon programının bakım memnuniyeti ve sıkıntı üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada; navigasyon programı almayan grupta bakımdan ve erişilebilirlikten genel memnuniyetin daha düşük olduğu belirtilmiştir (19).

Hekim ve hastalara uygulanan hasta navigatör programının uygulandığı çalışmada, hekimlerin iş akışlarının iyileştiği, günlerinin kolaylaştığı, bakım koordinasyonunu ve hasta deneyimlerini iyileştirirken hasta memnuniyetini arttırdığı bildirilmiştir (20).

Araştırmacılar hemşire navigasyon programını baş-boyun kanserli hastaların yorgunluk ve uykusuzluk durumlarına etkisini belirlemek amacıyla randomize kontrollü deneysel çalışma olarak planlamışlardır. Çalışmanın sonucunda hemşire navigasyon programı uygulanan grubun hemşire navigasyon programı uygulanmayan gruba göre anlamlı derecede daha az yorgunluk ve uykusuzluk belirttiklerini, yaşam kalitelerinde de ciddi düzelmeler olduğunu kaydettiler (8).

Akciğer kanseri tanısı alan hastalara hemşire navigasyon programı uygulanmış ve ilk tanı aşamasından tedaviye başlama sürelerine bakılmıştır. Hemşire navigasyon programı uygulanmayan grup hastalık tanısı alma zamanı ile ilk tedaviye başlama süresi ortalama 64 gün iken; hemşire navigasyon programı uygulanan hasta grubunda tedaviye başlama süresi ortalama 45 olarak bildirilmiştir (21).

Amerika'da kanser ölümlerinin önemli bir nedeni olan kolon kanserini taramak için hemşire navigasyon programı uygulanmıştır. 429 müdahale grubu ve 427 kontrol grubu ile yapılmış randomize kontrollü çalışmada 50-75 yaş arası

hispanik ve hisoanik olmayan insanlar çalışmaya alınmış, hemşire navigasyon programının uygulandığı grupta kolonoskopi yaptırma oranı %61,1 iken hemşire navigasyon programının uygulanmadığı grupta kolonoskopi yaptırma oranı %53,2 olarak bildirilmiştir (22).

## 2. Sonuç

Hemşire navigasyon programı ilk olarak maddi durumu yetersiz, sosyal ve etnik olarak azınlık olan grupların kanser tedavisi alma oranlarını arttırmak amacıyla planlanmıştır. Bu programdan alınan olumlu geri dönüşler zamanla diğer hasta gruplarına da uygulanmaya başlanmış ve bu hasta gruplarından da olumlu geri dönüşler alınmıştır.

Hemşire navigasyon programının etkileri bazı hasta gruplarında süre olarak ölçülürken, bazı gruplarda hasta memnuniyeti, yaşam kalitesi olarak ölçülmüştür. Sonuçta her defasında olumlu veriler elde edilmiştir. Bu bilgilere dayanarak hemşire navigasyon programının, takip edilmesi gereken hasta gruplarına uygulanabileceği, maddi açıdan değerlendirme, yaşam kalitesi, hastalığa karşı uyum, hastalık semptomları ile başa çıkabilme gibi farklı kriterleri de değerlendirmek amacıyla çalışmaların planlanması önerilebilir.

## KAYNAKÇA

1. Öcal H, Doğru İA, Barışçı N. Akıllı ve geleneksel giyilebilir sağlık cihazlarında nesnelerin interneti. *Journal of Polytechnic*. 2018;22(3):695-714. doi:10.2339/politeknik.450290
2. Terkeş N, Bektaş H. Yaşlı sağlığı ve teknoloji kullanımı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi E-Dergisi*. 2016;9(4):153-159.
3. Yurdağul G. *Stomalı hastalarda hemşire navigasyon programının uyum, yaşam kalitesi ve komplikasyonların önlenmesine etkisinin incelenmesi*. TC. Hasan Kalyoncu Üniversitesi; 2022.
4. Shejila C, Mamatha SP, Fernandes DJ. Oncology nurse navigator programme - a narrative review. *Nitte University Journal of Health Science*. 2015;5(1):103-107.
5. Nourse R. Implementation of nurse navigation for behavioral health inpatient services to divert early readmissions: A pilot program. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2021;35(2):168-171. doi:10.1016/j.apnu.2021.01.002
6. Toprak FÜ, Uysal N. Navigatör hemşire: Öğrenci hemşirelerin görüşlerinin belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2021;13(4):937-946. doi:10.5336/nurses.2020-80815

7. Deen T, Terna T, Kim E, Leahy B, Fedder W. The impact of stroke nurse navigation on patient compliance post discharge. *Rehabilitation Nursing*. 2016;0(n/a):1-8. doi:10.1002/rnj.305

8. Düzova ÜS, Can G. Baş-boyun radyoterapisi alan hastalarda hemşire navigasyon programının yorgunluk ve uykusuzluk semptomları üzerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi*. 2021;31(4):423-429.

9. Lee J, Kim Y, Kim Y, Suh Y. Person-centered navigator program for people with parkinson's disease: a pilot study. *West J Nurs Res*. 2023;45(6):499-510. doi:10.1177/01939459231166479

10. Öztoprak PU, Koç G, Erkaya S. Evaluation of the effect of a nurse navigation program developed for postpartum mothers on maternal health: A randomized controlled study. *Public Health Nursing*. 2023;40(5):672-684. doi:10.1111/phn.13226

11. Freund KM. Implementation of evidence-based patient navigation programs. *Acta Oncologica*. 2017;56(2):123-127. doi:10.1080/0284186X.2016.1266078

12. Rohsig V. Nurse navigation program: Outcomes from a breast cancer center in Brazil. *Number 1 / February 2019*. 2019;23(1):E25-E31. doi:10.1188/19.CJON.E25-E31

13. Yoder C, Holtzelaw A, Sarkar S. The unique role of lung cancer nurse navigators in elderly lung cancer patients. *Curr Geri Rep*. 2020;9(2):40-46. doi:10.1007/s13670-020-00317-7

14. Hong YS, Park JY, Kim SH, Kim SA, Kim Y hee. Effects of a navigation program for patients with newly diagnosed gastric cancer: a randomized controlled trial. *Asian Oncol Nurs*. 2016;16(3):132-138. doi:10.5388/aon.2016.16.3.132

15. Kim K, Park W. Effects of mobile navigation program in colorectal cancer patients based on uncertainty theory. *JKorean Acad Nurs*. 2019;49(3):274-285. doi:10.4040/jkan.2019.49.3.274

16. Catherine Koh DNP. Evaluation of a patient navigation program. *Clinical journal of oncology nursing*. 2011;15(1):41.

17. Gordils-Perez J. Oncology nurse navigation: Development and implementation of a program at a comprehensive cancer center. *Number 5 / October 2017*. 2017;21(5):581-588. doi:10.1188/17.CJON.581-588

18. May M, Woldhuis C, Taylor WK, McCahill LE. Gastrointestinal nurse navigation: implementation of a novel role. *Clin J Oncol Nurs*. 2014;18(2):193-198. doi:10.1188/14.CJON.193-198

19. Harding MM. Effect of nurse navigation on patient care satisfaction and distress associated with breast biopsy. *Number 1 / February 2015*. 2015;19(1):E15-E20. doi:10.1188/15.CJON.E15-E20
20. Dillon EC. Breast cancer navigation: Using physician and patient surveys to explore nurse navigator program experiences. *Number 5 / October 2021*. 2021;25(5):579-586. doi:10.1188/21.CJON.579-586
21. Kunos CA, Olszewski S, Espinal E. Impact of nurse navigation on timeliness of diagnostic medical services in patients with newly diagnosed lung cancer. *J Community Support Oncol*. 2015;13(6):219-224. doi:10.12788/jcso.0141
22. DeGross A, Schroy PC, Morrissey KG, et al. Patient navigation for colonoscopy completion: Results of an RCT. *American Journal of Preventive Medicine*. 2017;53(3):363-372. doi:10.1016/j.amepre.2017.05.010





## BÖLÜM III

# HEMŞİRELERİN İŞE YABANCILAŞMA DÜZEYLERİ VE İŞE YABANCILAŞMA NEDENLERİNİN İNCELENMESİ: SİSTEMATİK DERLEME

### *Investigation of Nurses' Job Alienation Levels and Reasons for Job Alienation: A Systematic Review*

Ayşe LOKURLU<sup>1</sup> & Birgül ÖZKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Öğr.) Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik A.D.  
E-mail: gulenayse94@gmail.com

<sup>2</sup>(Doç. Dr.) Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik A.D.  
E-mail: ozkanbirgul7@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-1271-8007

### 1. Giriş

**G**loballeşen dünya ile çalışma kavramı giderek önem kazanmaktadır. Teknolojik gelişmeler, hızla güncellenen bilgi, sanayileşme ve kentleşme gibi birçok etken çalışma alanlarını ve koşullarını etkilemektedir. Bu gelişmelerin hayatımıza katkısı büyüktür. Ancak katkı ile sorunları da beraberinde getirmektedir.

Yabancılaşma kavramı beraberinde getirdiği sorunlardan yalnızca birisidir. Yabancılaşma kavramı, Fransızca“aliénation”, Almanca“entfremdung”, İngilizce“alienation” sözcüklerine karşılık gelmiş olup, “kendinden geçerek benliğinden ayrılma” anlamlarında kullanılmıştır (1). Yabancılaşma; insanın kendisinden kopmasına sebep olan, özel hayatı, iş hayatı ve örgütsel yaşamında işleyiş düzenini sekteye uğratan bir durumdur (2). Kopma, ayrılık ve mutsuzluk kavramlarıyla anlam bulurken bireyin çaresiz kalışı yabancılaşmayı simgeler

(3). Yabancılaşan birey kendisinden, mesleğinden, değer yargılarından ve toplumsal olaylardan uzaklaşma eylemi göstermektedir.

Hegel ilk kez yabancılaşma kavramından bahsetmiştir. Hegel'in yapmış olduğu tanıma bakıldığında insanın fiziksel ve ruhsal özelliklerinin birbirinden ayrılması sonucu yabancılaşma ortaya çıkmaktadır. İlk olarak kendisine yabancılaşan insan daha sonra çevresine yabancılaşmakta ve sonrasında düşünememekte ve hissedememektedir (4). Şimsek ve ark. göre ise yabancılaşma terimini siyasi ve iktisadi açıdan irdeleyen ilk kişi ise Karl Max'tır (4). Karl Max'a göre yabancılaşma, işçinin emeğinin karşılığını alamaması ve ürettiği ürünlerde kendisine pay bulamaması sonucu, emeğine, yaptığı işe, bulunduğu çevreye ve kendi özüne uzaklaşmasına neden olan bir eylem olduğu belirtilmektedir. Formn ise, yabancılaşmayı bireysel açıdan ele almıştır. Bireyin endüstri sistemi içerisinde kendisini yönetme ve anlama da yaşadığı sorunlar sonucu kendisini güçsüz hissetmesi şeklindedir (5). Seeman'a göre ise yabancılaşma sosyal ve psikolojik açıdan düşünülerek birden fazla boyutta ele alınması gerektiği belirtilmiştir. Seeman 1975 yılında yabancılaşmanın duygusal kişilik ve toplumsal koşullar sonucu ortaya çıktığını söylemiştir. (6) Seeman 1959 yılında yazmış olduğu 'on the meaning of alianetaion' adlı makalesinde yabancılaşmayı beş ayrı kategori de irdelemiştir. Yalıtılmışlık, güçsüzlük, kendine yabancılaşma ve anlamsızlık duygusu bu kategorilerdir. Seeman bu kategorilerle yabancılaşma kavramıyla ilgili test edilebilir bir sonuca ulaşabileceğini düşünmektedir (7). Seeman'ın bu yabancılaşma boyutlarından yararlanılarak yabancılaşma kavramını ölçmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir.

Yabancılaşma için kullanılan ölçekler bireyin işe, kendisine, topluma ve kültürüne yabancılaşmayı ölçmek için kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı Seeman'ın kategorize ettiği boyutların birini ya da birkaçını ele almaktadır (8). Sağlık profesyonelleri ile ilgili incelenen makalelerin bazılarında da Seeman'ın kavramsallaştırdığı yabancılaşma boyutları kullanılmıştır (9,10-17).

Yabancılaşma amacına göre üçe ayrılmaktadır; sosyal yabancılaşma, bireysel yabancılaşma ve işe yabancılaşma (9). İşe yabancılaşma bireyin iş yerinde hayal ettiği inanç ve tutumlarla karşılaşmamasıdır (10). Diğer bir tanıma göre işe yabancılaşma bireyin işi ile kendisini bir bütün hissedememesi sonucu biyopsikososyal yönden bölünmeler yaşama durumudur (11,12). Hayal ettiği durumlar ile karşılaştığı şeyler birbirini tutmayınca bireyler inanç duygusunu yitirir ve işine, bulunduğu ortama, kendi inandıklarına yabancılaşmaya başlamaktadır. Yabancılaşan bu bireylerde görev performanslarında azalmalar, örgütsel vatandaşlık duygularını yitirme, işe

devamsızlık, sağlık problemleri, üretkenlik karşıtı davranışlar, sanal kaytarma gibi sonuçlar gözlenmektedir (13).

Günümüzde hizmet sektörlerinde işe yabancılaşma ile sık karşılaşmaktadır. Sağlık alanı da bu hizmet sektörlerinden birisidir. Sağlık sektörü direkt insana hizmet vermesi ve verilen hizmetin hayati önem taşıması açısından önem arz eden bir sektördür. En küçük hatanın sonucunun insanın hayatı olduğunu unutmamak gerekir. (14) Hemşire, hekim, psikolog, acil tıp teknisyeni vb sağlık çalışanı olmak herkese göre bir iş olarak kabul edilemez; bu meslekler dayanma gücü, sabır ve özveri gerektirmektedir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 232.442 hemşire çalışmaktadır (16). Sağlık sektörünün temel direklerinden biri olan hemşirelerinde yabancılaşma olgusu ile yüz yüze olduğu görülmektedir. Hemşirelik mesleği hayati değerlere dokunmanın yanı sıra belirli bireysel özelliklere sahip olmayı gerektirmektedir. Sabırlı olmak, sosyal olmak, uyumlu olmak, dayanıklı olmak, çabuk karar verebilmek, kontrollü olmak bu özelliklerden yalnızca bazılarıdır. Kriz anlarında soğukkanlı olmak, beden dilini uygun kullanarak güler yüzlü davranmak, stres durumunda baş etme becerisi sergilemek ve insan ilişkilerinde en iyi iletişim becerilerini göstermek hemşirelerden beklenen davranışlardır. Ancak hiç kimse bu davranışları beklerken hemşirelerin çalışma koşullarını göz önünde bulundurmamaktadır (14). Bu durumlar sağlık hizmetinin etkinliğinin azalmasına, dolayısı ile insan yaşamını tehdite soğan bir duruma dönüşmesine neden olmaktadır. Tüm bu sürecin sonunda da hastaların iyileşme süresinde artma, yanlış tedavi uygulama, hasta ve hasta yakını ile iletişimsizlik gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Bu zarar sadece birey ile kalmayıp tüm toplumu etkilemektedir (14). Tüm bu durumlardan dolayı hemşirelerin psikolojik ve fiziksel olarak sağlıklı olmaları önemlidir. Her ne kadar hemşireler tam bir iyilik hali sürecinin devam ettirici ve sürdürücü başlıca kaynağı ise de hemşireliğin iç ve dış dinamiklerinin hemşirelerin yabancılaşması üzerinde etkili olduğunu söylemek mümkündür. Hemşirelik ile ilgili yasal metinlerin ve yönetmeliklerin yetersizliği, emek ve çabalarının yeterince takdir edilmemesi, eğitimsel olanak ve imkanların yetersizliği, başarılı ve başarısız hemşire ayrımının tam olarak yapılamaması, düşük ücret, kariyer gelişimindeki fırsat azlığı, çalışma saatleri, karar verme sürecine katılamama, malzeme ve donanım yetersizliği ve iş gücü eksikliği gibi etkenlerde hemşirelerin işe yabancılaşmasına neden olabilmektedir (15). Bu zorlu koşullar da hemşirelerin hem meslek yaşamında hem de kişisel yaşamlarındaki doyumlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Yaptıkları işe

karşı isteksizlik, kendilerinden uzaklaşma, güçsüzlük, kuralsızlık, yalnızlık gibi olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (17).

## 2. Yöntem

Bu araştırma bireye bütüncül olarak bakım veren hemşirelik mesleğinde işe yabancılaşma kavramını irdelemek ve hemşirelerin işe yabancılaşma nedenlerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Sonuncusu Haziran 2023’ de yapılan taramalar; Ulakbim Tıp Veri Tabanı, Google Akademi ve TRDizin veri tabanları kontrol edilerek yürütülmüştür. Bu çalışmada ‘yabancılaşma’, ‘hemşirelik’ ve ‘hemşirelikte yabancılaşma’ terimleri kombinasyonlar yapılarak taramalar yürütülmüştür. Araştırmaya dahil edilme kriteri olarak Türkçe olarak yazılmış ve yalnızca hemşirelerin katıldığı, tam metin makalelere erişim sağlanmaya çalışılmıştır. PICO ise diğer dahil edilme ölçütlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Katılımcıların ‘hemşirelik mesleğinden olması’, ‘işe yabancılaşmaları’, ‘işe yabancılaşma düzeyleri’ ve ‘neden işe yabancılaşmaları’ incelendiği çalışmalar alınmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** PICO için kullanılan arama terimleri

PICO	Arama Terimleri
P(/Population/Problem)	Hemşireler
I(Intervention/Indicator)	İşe Yabancılaşma ve Nedenleri
C (Comparison of Intervention)	Hemşirelerde İşe Yabancılaşma ve Nedenlerinin İncelenmesi
O (Outcome of Interest)	İşe yabancılaşma İşe yabancılaşma nedenleri İşe yabancılaşmanın etkileri İşe yabancılaşma düzeyi Yabancılaşma ölçeği

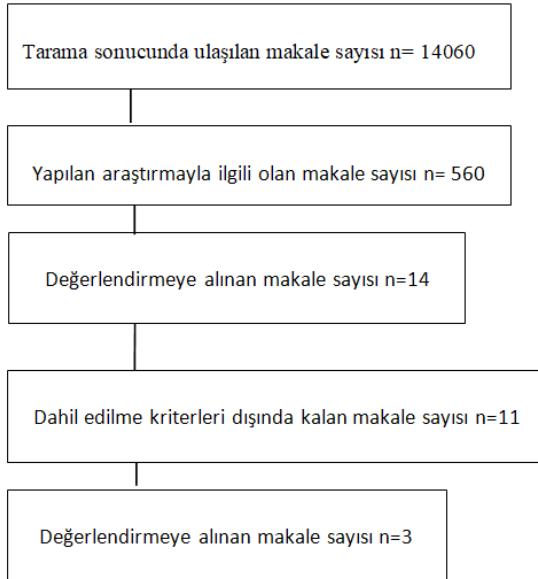
Bu konuda belirtilen anahtar kelimeler ile yapılan incelemeler 3 veri tabanından yürütülmüştür. Araştırma ile ilgili makalelerin başlıkları ve özetleri incelenmiştir (n=14.060). Sonrasında erişim sağlanan araştırmalardan çalışmanın hedefine uygun olanlar belirlenmiştir (n=14). Geriye kalan metinlerin tam metin hallerine erişim sağlandıktan sonra dahil edilme ölçütlerine uyan makaleler seçilmiştir (n=3). (Şekil 1)

### 3. Bulgular

Bu çalışmada 3 tane araştırma makalesi incelenmiştir. Makalelerin tamamı Türkçe yazılmıştır ve Türkiye’de özeld ve kamuda çalışan yalnızca hemşireler dahil edilerek yapılan çalışmalar incelenmiştir. Araştırmalar Akdeniz bölgesinde yer alan bir şehirde, Eskişehir’de ve Manisa illerindeki özel ve kamu hastanelerinde yapılmıştır. Bu konuda yapılan araştırmalarda farklı şehirlerde ve hastanelerde çalışan hemşirelerin işe yabancılaşma ile karşı karşıya olduğu bulunmuştur.

### 4. Çalışmaların Örneklem Özellikleri

Türe ve Akkoç (2021), çalışmasına Eskişehir’deki bir üniversitenin hastanesinde yaptıkları çalışmaya ise 342 çalışan hemşire dahil hemşireyi dahil etmiştir. Örneklemdeki çalışma yılı ortalaması 10,14, yaş ortalaması 31,89 yıldır. Bir sonraki çalışma Hırlak ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışma Akdeniz Bölgesindeki bir kamu hastanesinde aktif çalışmakta olan 262 hemşire ile yapılmıştır. Katılımcıların meslekte çalışma süreleri incelendiğinde; %25,2’sinin 10 sene ve üzeri çalıştığı görülmektedir. Ertekin ve Özmen (2017) araştırmalarını Celal Bayar Üniversitesine bağlı Hafsa Sultan Hastanesi’nde 268 hemşire ile yürütmüştür. Örneklemdeki hemşirelerin yarısından fazlası 31 yaş ve altı, %35.8’i ise 0-5 yıl arasında mesleki tecrübeye sahiptir.



Şekil 1. Çalışmanın seçim aşamaları

## 5. Çalışmaların Prosedürleri ve Veri Toplama Araçları

Türe ve Akkoç (2021) un yaptığı çalışmada işe yabancılaşmada lider üye etkileşiminin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Eskişehir’deki bir üniversite hastanesindeki 342 hemşire evreni oluşturmuştur. Çalışmanın örneklem seçimi tesadüfi olarak kolayda örnekleme yöntemi kullanılarak, 227 hemşire olarak belirlenmiştir. Lider üye etkileşimi tutumlarının ölçülmesi için ‘Lider-Üye Etkileşimi Ölçeği’ kullanılmıştır. İşe yabancılaşma tutumları ise Hirschfeld ve Field (2000) in ‘İşe Yabancılaşma Ölçeği’ kullanılarak belirlenmiştir. Bu ölçeklere ek olarak çalışmada ‘İşten Ayrılma Niyeti Ölçeği’ nden de yararlanılmıştır.

Ertekin ve Özmen (2017) tarafından yapılan araştırma hemşirelerde işe yabancılaşmaya neden olan değişkenlerin belirlenmeyi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesinde, Ocak- Şubat 2015 aralığındaki zaman diliminde yapılmıştır ve çalışmanın örneklemini 327 hemşire oluşturmuştur. Verilerin toplandığı tarihlerde araştırmaya katılmaya rızası olmayan, izinde olan ve rapor almış olan 59 hemşire araştırmaya katılamamıştır. Araştırma verileri ‘Hemşire Tanıcı Bilgi Formu’ ve ‘Hemşirelikte İşe Yabancılaşma Ölçeği’ ile yüz yüze görüşme şeklinde toplanmıştır. İşe Yabancılaşma Ölçeği, (Oruç,2004), 5’li Likert tipi derecelendirme sahiptir ve 6 alt boyuttan oluşmaktadır.

Hırlak ve arkadaşlarının (2018) yaptığı araştırmada ise hemşirelikte işe yabancılaşma ve örgütsel sağlık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma evrenini Akdeniz Bölgesi’ndeki kamu hastanesinde Temmuz 2017 zaman diliminde toplanan verilerine göre 740 hemşire oluşturmaktadır. Örneklem sayısı 254 olduğu hesap edilmiştir. Toplamda 300 adet anket elden dağıtılmış ve 262 adet anket değerlendirmeye alınmıştır. Anketler hemşireler ile yüz yüze görüşülerek yapılmıştır. Anketlerin ilk kısmı hemşirelerin sosyodemografik özelliklerini, ikinci kısmı örgütsel kısmı ve üçüncü kısmı ise işe yabancılaşma düzeylerini ölçen bölümlere yer verilmiştir. Örgütsel sağlık düzeyini ölçmek için Lyden ve Klingele (2000) nin geliştirdiği ölçekten faydalanılmıştır. Ölçeği Türkçe uyarlaması ise Doğan ve Bozkurt (2008) tarafından yapılmıştır. Hemşirelerin işe yabancılaşma düzeyi ise Nair ve Vohra (2010) nın geliştirdiği ve 8 ifadeden, tek alt boyuttan oluşan ‘İşe Yabancılaşma Ölçeği’ ile ölçülmüştür.

**Tablo 2.** İncelenen Araştırmaların Özellikleri

<b>Şekil tablosu ögesi bulunamadı.</b>	<b>Amaç</b>	<b>Örneklem</b>	<b>Ölçüm Araçları</b>	<b>Araştırmanın Sınırlılıkları</b>
Ertekin,P. ve Özmen,D. 2017, Manisa	Hemşirelerde işe yabancılaşma nedenlerinin incelenmesi	N=327 Çalışma grubu=268	Hemşire Tanıtıcı Bilgi Formu Hemşirelikte İşe Yabancılaşma Ölçeği	Tek bir kurumda yürütülmesi, sonuçların sadece yürütüldüğü hastaneyi kapsamaması Ölçeğin kişinin öz bildirimine dayalı olması
Hırlak,B.ve Çiçekoğlu, H.&Taşlıyan, M. 2018, Akdeniz Bölgesi	Hemşirelerde işe yabancılaşma ile örgütsel sağlık arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.	N=300 Çalışma grubu= 262	Sosyodemografik Özellikler Anket Formu Örgütsel Sağlık Ölçeği İşe Yabancılaşma Ölçeği	Veri toplama yöntemlerinden sadece anket kullanılması ve elde edilen sonuçların yararlanılan ölçeklerle sınırlı olması Tek bir bölgede yürütülmüş olması
Türe, A. ve Akkoç,İ. 2021, Eskişehir	Hemşirelerde algılanan lider-üye etkileşiminin işten ayrılma niyetine etkisinde işe yabancılaşmanın aracılık rolünün araştırılması	N=560 Çalışma Grubu=342	Lider-Üye Etkileşimi Ölçeği İşe Yabancılaşma Ölçeği İşten Ayrılma Niyeti Ölçeği	Tek bir şehirde yürütülmesi, sonuçların sadece yürütüldüğü hastaneleri kapsamaması

## 6. Sonuç

Bu sistematik derleme, hemşirelerin işe yabancılaşma düzeylerini belirlemeye, demografik açıdan yabancılaşma düzeyini irdelemeye ve hemşirelerin işe yabancılaşma yabancılaşma nedenlerinin incelenmesi ve bu alandaki verilerin hemşirelerin koşullarının düzeltilerek yabancılaşma kavramından uzaklaşmalarını sağlaması amacıyla yapılmıştır. Yapılan araştırmaların sonuçlarına bakılınca ise hemşirelerin yabancılaşmasının çalışma ortamı, kendilerine sağlanan imkanlarla ve hemşirelik mesleğine bakış açısı ile ilgili olduğu görülmektedir (17-20). Ancak verimli bir sağlık hizmeti



hemşirelerin yüksek performansı ile mümkündür. Beklenen bu performansında karşılanabilmesi için hemşirelerin şartlarının iyileştirilmesi gerekmektedir. Hemşirelerin çalışma ortamındaki her türlü olumsuz durum giderilerek sağlık hizmetlerinde verimliliğe ulaşılabilir. Hemşirelerin yabancılaşma kavramı ile karşı karşıya kalmamaları için gerekli önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda da kariyer geliştirme fırsatları tanınması, bireysel karar vermenin desteklenmesi, sosyal aktiviteler, nitelikli eleman sayısının arttırılması, çalışma saatlerinin düzenlenmesi, ücret artışı gibi, eğitim durumuna yönelik kadrolar verilmesi gibi önlemler yabancılaşmayı azaltıcı olabilir.

Yabancılaşma kavramının günümüzde birçok alanda araştırılmaktadır; ancak sağlık gibi önemli bir alanda dünyada çalışma sayısı azdır. Gözden geçirilmiş literatürden; işe yabancılaşma kavramının birçok meslek grubu açısından pek çok kez irdelendiğine ancak hemşirelik ile ilgili çalışmaların sınırlı olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ile Türkiye’de yabancılaşma kavramının hemşirelik alanındaki etkisini irdeleyerek, hemşirelerin yabancılaşma kavramı ile karşı karşıya kalmalarını önlemek için araştırmacılar açısından da farkındalık geliştirmek istenmiştir.

## KAYNAKÇA

1. Sezer, İ. Endüstri İlişkileri ve Yabancılaşma. Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. 2007;İstanbul.
2. Tolan, B. Toplum Bilimine Giriş. Adım Yayıncılık. 1996;302-305.
3. Hırlak, B., Çiçeklioğlu, H., Taşlıyan, M. İşe Yabancılaşma ile Örgütsel Sağlık İlişkisi: Sağlık Sektöründe Bir Alan Araştırması . Çukurova Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2018;22(2):245-267 .
4. Şimşek, M., Çelik, A., Akgemci, T., Fettahlıoğlu, T. Örgütlerde Yabancılaşmanın Yönetimi Araştırması. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2006;15:569-587 .
5. Duygulu, E. Yabancılaşma Olgusuna Yönelik Karşılaştırmalı Bir İnceleme. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 1999;1(3):1-14.
6. Seeman, M. Alienation Studies. Annual Review of Sociology. 1975;(1):91-123.
7. Seeman, M. On the Meaning of Alienation. American Sociological Review. 1959;24(6):783-791.
8. Hoy, WK. Dimensions of Student Alienation and Characteristics of Secondary Schools. Interchange.1972;3(4):38-52.

9. Zhang,G., Chan,A., Zhong,J., Yu, X. (2016). Creativity and Social Alienation: The Costs of Being Creative, The International Journal of Human Resource Management. 2016;27(12):1252-1276.

10. Yüksel, H. Yabancılaşma Kavramı Paralelinde Emeğin Yabancılaşması ve Sonuçları. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2014; 14(2):159-188.

11. Bonjean, C.M., Grimes, M.D. Bureaucracy and Alienation: A Dimensional Approach. Social Forces. 1970;48(3):365-373.

12. Taştan, S., İşçi, E.,Arslan, B. Örgütsel Destek Algısının İşe Yabancılaşma ve Örgütsel Bağlılığa Etkisinin İncelenmesi: İstanbul Özel Hastanelerinde Bir Çalışma. Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2014;(19):121-138.

13. Kartal, N. Sağlık Çalışanlarının İşe Yabancılaşma düzeylerini Ölçmeye Yönelik Bir Araştırma: Üniversite, Kamu ve Özel Hastane Farklılıkları Üzerine Bir İnceleme. Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2017;8(21):113-130.

14. Oksay, A., Durmaz, M. Sağlık Çalışanlarında Yabancılaşma Düzeyi Isparta İli Örneği. Eşişehir Osmangazi Üniversitesi İİBF Dergisi. 2016; 11(2):269-294.

15. Çatak, T.,Bahçeçik, N. Hemşirelerin İş Yaşamı Kalitesi ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi.Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2015;(5)2:85-95.

16. Türkiye Sağlık Bakanlığı. Turkey Country.  
<https://www.saglik.gov.tr/TR,11588/istatistik-yilliklari.html> Haber Bülteni. Erişim Tarihi 6 Haziran,2023.

17. Fettahlıoğlu, T. Kahramanmaraş Özel İşletme ve Kamu Kuruluşlarında Karşılaştırmalı Bir Araştırma.Kahramanmaraş Özel İşletme ve Kamu Kuruluşlarında Karşılaştırmalı Bir Araştırma, Yüksek Lisans Tezi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. 2006.

18. Ertekin,P.,Özmen,D. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerde İşe Yabancılaşmayı Yordayan Değişkenlerin İncelenmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma. 2017;14(1):25-30.

19. Türe, A., Akkoç, İ. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde lider üye etkileşiminin işten ayrılma niyetine etkisinde işe yabancılaşmanın aracılık rolü. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2021;24(1):93-108.

20. Turan,N., Özkan,B. Kadın Olmak, Hemşire Olmak, Başkalarının Beni Olmak. Türkiye Klinikleri J Psyciatr Nurs-Special Topics. 2017;3(3):274-80.



## BÖLÜM IV

# AĞRI YÖNETİMİ/PAIN MANAGEMENT

**Zehra BAYRAM**

*(Öğretim Görevlisi), Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri*

*Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü*

*E-mail: zehrabayram@osmaniye.edu.tr*

*ORCID: 0000-0001-5354-7825*

### 1. Giriş

Ağrı, insan hayatını etkileyen evrensel bir deneyimdir. Ağrıyı algılama düzeyi ve ağrıya verilen tepki bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılık biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden kaynaklanmaktadır. Ağrı beşinci yaşam belirtisi olup ağrının davranışsal boyutu, hastanın ağrıya nasıl tepki verdiğini ve ağrı deneyimini nasıl anlamlandırdığını içerir. Bir kişinin geçmiş ağrı deneyimi, gelişimsel yaşı, acıya ve ıstıraba karşı kültürel tepkileri, kişinin ağrıya yönelik algılarını etkilemektedir (1).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) ağrıyı, ‘Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bu tür bir hasarla tanımlanan hoş olmayan bir duyuşsal ve duygusal deneyim.’ şeklinde tanımlamıştır (2). McCaffery ise ‘Ağrı hastanın söylediği şeydir, eğer söylüyorsa vardır’ demiştir (3). Ağrı, vücuttaki herhangi bir doku bozukluğuna karşı vücudu harekete geçirmek ve uyarmak için sinyallerin üretildiği sinir sisteminin önemli fonksiyonlarından biridir (4).

Ağrı, kişiden kişiye, durumdan duruma ve yaşam boyu farklılık gösteren bir algıdır (5). Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %50-77 oranında orta dereceden şiddetliye doğru değişen ağrı varlığı görülmüştür (6). Murray ve Retief’in yaptığı çalışmada, hastaların %62’sinin şiddetli veya orta şiddetli ağrıdan yakındıklarını belirtmişlerdir. Gelişmiş ülkelerde %41-61 oranında orta ve şiddetli ağrı sorunu yaşadıkları saptanmıştır (7).

Sağlık profesyonelleri ve hemşireler, etik kurallar çerçevesinde ağrıyı doğru değerlendirmek ve yönetmekle sorumludur. Kapsamlı bir ağrı değerlendirmesi, klinik karar vermek için önemli olup uygun ağrı yönetiminin temelidir. Ayrıca,

sağlık profesyonellerinin ağrı değerlendirmesi ve yönetimine ilişkin tutum ve algıları, ağrının şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye ilişkin kararlarda önemli rol oynamaktadır (8).

## 2. Ağrının Fizyolojisi

Ağrının algılanması, ağrıya duyarlı nosiseptörlerin aktivasyonundan sonra medulla spinalise iletilmesi oradan da dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ulaşması ile gerçekleşir. Ağrı dört aşamada algılanmakta olup bunlar; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (9).

Ağrı fizyolojisindeki ilk adım transdüksiyondur: birincil afferent nöronun serbest sinir uçlarının zararlı uyarılara yanıt vermesiyle başlar. İkinci aşama olan transmisyonda ise ağrı dürtüsünün, iletim bölgesinden omuriliğin dorsal boynuzuna, omurilikten beyin sapına ve son olarak talamus, korteks ve beynin daha yüksek seviyeleri arasındaki bağlantılar yoluyla iletilmesi sonucu gerçekleşir. A delta ve C lifleri iletim sürecinde rol oynar. A delta lifleri hızlı ileten liflerdir ve ani keskin ağrıdan sorumludur, oysa C lifleri küçüktür ve sabit ağrının iletilmesinden sorumludur (9).

Ağrı fizyolojisinin üçüncü aşaması olan modülasyon aşamasında, ağırlı uyarı medulla spinaliste değişime uğrar. Bu karmaşık süreçteki son adım olan persepsiyon ise, duyuşsal ayırt edici ve davranışsal bileşenlere sahip ağrı iletiminin nöronal aktivitesinin bir sonucu olan ağrının algılanmasıdır (10).

Vücuttaki ağrı hissi, ağrı impulslarının iletimini kısmen veya tamamen engelleyen inhibitör nörotransmitterlerin salınması neticesinde azaltılabilir. Bu nörotransmitterler ağrının baskılanmasını sağlar. Serotonin, gama-aminobütirik asit, endojen opioidler ve endorfinler inhibitör nörotransmitterlerdir (11).

## 3. Ağrı Teorileri

Ağrı algısını fiziksel, bilişsel ve psikolojik yönden açıklayan birçok teori bulunmaktadır. Bu teoriler sağlık çalışanlarının ağrısı olan hastaya verdikleri bakımın planlanmasında, tedavisinde ve değerlendirilmesinde önemli bir dayanak oluşturur (12).

### 3.1. Spesifite Teorisi

Spesifite teorisine göre ağırlı uyarılar periferden spinal korda gelir ve oradan da talamus ve korteksteeki spesifik merkezlere taşınır. Bu merkezlere gelen ağırlı uyarıların spesifik ağrı yolları ile taşındığı düşünülmektedir. Sonrasında ağrının beyinde değerlendirildiğini savunmaktadır (13).

### 3.2. Patern Teorisi

Patern teorisine göre impuls spinal korda girer ve sonrasında ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerektiğini savunur. Bu teoriye göre bütün ağrılı uyarılar aynı afferent yollarla taşınmaktadır (14).

### 3.3. Kapı Kontrol Teorisi

Melzack ve Wall tarafından 1965 yılında üretilen bu teoriye göre ‘ağrının kontrolünün büyük, hızlı ileten liflerin seçici olarak aktive edilmesiyle sağlanabileceğini’ önesördüler(15). Melzack ve Wall, hem ince hem de büyük sinir liflerinin, ağrı sinyalini yaralanma bölgesinden omuriliğin arka boynuzundaki iki noktaya taşıdığını savundular. Yani iletim hücreleri ağrı sinyalini beyne taşıırken, inhibitör internöronlar iletim hücresi aktivitesini engeller. Hem ince hem de büyük liflerdeki aktivite iletim hücrelerini harekete geçirir. İnce fiber aktivitesi, inhibitör hücreleri engeller yani iletim hücresine izin verme eğilimi gösterir. Ancak büyük çaplı fiber aktivitesi, iletim hücresi aktivitesini inhibe etme eğilimi gösterir. Yani ne kadar büyük lif aktivitesi olursa o kadar az ağrı hissedilir. Ayrıca ağrının şiddetini nosiseptif uyarıların kapıdan ne kadar geçtiğine bağlı olduğunu savunur. Eğer kapı açıksa ağrı bilinç düzeyinde algılanır ve kişi bu ağrıyı tecrübe eder. Ancak kapı kapalı ise uyarılar merkezi sisteme ulaşmadığı için ağrı algılanmaz (16).

## 4. Ağrı Tipleri

Ağrı; başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge olarak üç kısımda incelenebilir. Başlama sürecine göre ağrı türleri akut ağrı ve kronik ağrıdır. Akut ağrı, enfeksiyon, doku hipoksisi ve travma gibi nedenler sonucu oluşur. Kronik ağrı ise en az 3 ay süreyle devam eden bireyin yaşam kalitesini etkileyen bir süreçtir (17).

**Tablo 1:** Ağrı Tipleri

Başlama Süresine Göre Ağrı Tipleri	Mekanizmalarına Göre Ağrı Tipleri	Kaynaklanan Bölgeye Göre Ağrı Tipleri
Akut ağrı Kronik ağrı	Nosiseptif ağrı Nöropatik ağrı	Somatik ağrı Visseral ağrı Sempatik ağrı Periferik ağrı

Akut ağrı, travma, enfeksiyon, doku hipoksisi gibi durumlarla varlığını gösterir. Kronik ağrı ise kişinin hayat kalitesini değiştiren davranışların ve hasta psikolojisinin etkilenmesi sonucu sempatik ve nöroendokrin fonksiyonların da dahil olduğu karmaşık bir durumdur (18).

Bir başka bakış açısıyla, akut ağrı, analjezik ilaçlarla kontrol altına alınabilen, iyileşme süreci sonunda kaybolan bir bulgudur. Dolayısıyla, akut ağrı koruyucu fonksiyonu nedeniyle canlı için yararlı bir biyolojik uyarandır. Kronik ağrı ise; genellikle üç aydan uzun bir süredir var olan, iyileşme sürecinden bağımsız, beraberinde bilişsel ve motivasyonel bozuklukların da eşlik ettiği, multimodal tedavi gerektiren bir maladaptif süreçtir. Akut ağrı kendi kendini sınırlayabilirken kronik ağrının genellikle tanımlanabilir sınırı yoktur (19).

Mekanizmalarına göre ağrı türleri ise; nosiseptif ve nöropatik ağrı olarak iki ana kısımda incelenmektedir. Nosiseptif ağrı, nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan, tedavi ile sonlanan bir dönem iken nöropatik ağrı sinirlerde, darbe ya da diyabet gibi metabolik bir hastalık sonucunda ağrı algılayıcılarının doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkan bir ağrıdır (10).

Kaynaklanan bölgeye göre ağrı çeşitleri ise; somatik, visseral, sempatik ve periferik olarak 4 şekilde incelenmektedir. Somatik ağrı tipik olarak hızlı başlangıçlı, iyi lokalize olabilen ağrı türüdür. Eklem ve kas-iskelet sistemi yaralanmaları bu ağrı türüne örnek verilebilir. Visseral ağrı, içi boş organların bası altında kalması nedeniyle oluşan künt ve sıkışma tarzında hissedilen ağrı türüdür. İrritabl barsak sendromu, kolik ağrıları visseral ağrı türüne örnektir. Sempatik ağrı lokalize bir bölgede mevcut olup sempatik aktivitenin artışı ile karakterize iken periferik ağrı türü, tendon, kas veya periferik sinirlerin kendinden köken alan ağrı türüdür (20).

## 5. Yaygın Özel Türleri

Ağrı tedavisine yönelik kılavuzlara ve önerilere bakmadan önce, etkilerini daha iyi anlamak ve hastaların ağrılarını etkili bir şekilde tedavi etmesinin neden önemli olduğunu anlamak için sağlık çalışanları tarafından belirli ağrı durumlarına bakmak gereklidir. Ağrı, bir kişinin günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini etkileyerek, genel sağlık algısını değiştirerek, kişilerarası ilişkileri de etkileyerek yaşamın birçok yönüne olumsuz bir şekilde müdahale eder (21). Aşağıdaki ağrı durumları genellikle hastalar tarafından yaşamlarının belli bir noktasında yaşanmaktadır.

### **5.1. Osteoartrit**

Eklemdaki aşırı yüklenmenin ve bozulmuş biyomekaniğin, eklem kıkırdağının tahrip olmasına ve bunun sonucunda iltihaplanmaya yol açmaktadır. Bu durum sonrasında sertliğe, şişmeye ve hareket kabiliyetinin kaybına neden olur ve kişilerde ağrıya yol açar. Osteoartrit, inflamatuvar ve metabolik faktörlerden oluşan karmaşık bir süreçtir. Osteoartritin neden olduğu fiziksel problemler günlük yaşamı önemli ölçüde etkiler. Osteoartrit çoğunlukla yaşlı bireylerde bulunduğundan, küresel nüfus yaşlandıkça bu durum daha da büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelecektir (22).

### **5.2. Dismenore**

Dismenore, tanımlanabilir bir nedenin yokluğunda menstrual döngü sırasında ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanır. Kadınlarda görülen pelvik ağrının en sık nedenlerinden biridir. Dismenore kadının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Dismenorenin patofizyolojisi siklooksijenaz yolunun prostaglandinler (PG'ler) üretmesinin bir sonucudur. Ağrılı geçen menstrüasyon, üreme çağındaki kadınların %95'e kadarını etkilemektedir. Bu durum okula veya işe devamsızlığın başlıca nedenidir (23).

### **5.3. Akut Sırt Ağrısı**

Sırt ağrısı, olumsuz toplumsal etkileri olan bir kas-iskelet sistemi sorunudur. Dünya çapında sırt ağrısı oldukça yaygındır ve sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir. Sırt ağrısının ekonomik maliyeti yüksektir; örneğin ABD'de sırt ağrısı, 100 milyondan fazla insanı etkilemekte olup her yıl 200 milyar ABD doları maliyeti bulunan yaygın ve kronik bir durumdur (24, 25).

### **5.4. Gerilim Tipi Baş Ağrısı**

Gerilim tipi baş ağrısı, dünya çapında en yaygın birincil baş ağrısı bozukluğudur. Gerilim tipi baş ağrısının 2 alt tipi vardır; bunlar epizodik ve kroniktir. Kronik gerilim tipi baş ağrısında semptomlar 3 ay sürmekte olup her ağrı 15 günü geçmektedir. Epizodik tip baş ağrısında ise gün sayısı daha azdır. Ancak kronik gerilim tipi baş ağrısına mide bulantısı veya ışık ve ses hassasiyeti eşlik edebilir (26).

### **5.5. Ameliyat Sonrası Ağrı**

Cerrahi operasyon sonrası vakaların %80' inden fazlasında ağrı yaşanmaktadır. Kötü yönetilen postoperatif ağrı, fiziksel işlevi, morbiditeyi,



yaşam kalitesini ve bakım maliyetlerini etkileyen çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkili bir süreçtir. Ameliyat sonrası ağrının yetersiz giderilmesi aynı zamanda taburculuk sürecini de uzatmaktadır (27).

### 5.6. Diş Ağrısı

İyi ağız sağlığının önemi konusunda artan farkındalığa rağmen, ağız koşulları önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Diş ağrısı, diş ve destek yapılarından kaynaklanan ağrı türü olup, sıklıkla orofasiyal ağrıların en sık görülen türü olarak tanımlanmaktadır. Diş ağrısının ortaya çıkmasının ana nedeni, hiç şüphesiz tedavi edilmemiş diş çürüğü lezyonlarıdır (28).

### 6. Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı, hastanın yaşam kalitesini, memnuniyetini ve konforunu etkileyen stresli bir durumdur. Rahatsızlığa, kontrol kaybına, bitkinliğe, aynı zamanda yaşam kalitesinde, cinsel aktivitede, kişisel ilişkilerde, iş performansında, günlük aktivitelerde düşümlere yol açabilir (29). Ağrının son derece öznel karakteri, durumun hem değerlendirilmesinde hem de yönetiminde zorluklar yaratır. Bununla birlikte, ağrının olup olmadığını ve ne kadar şiddetli olduğunu belirlemek için hastanın kendi açıklaması altın standart olarak hizmet eder. Hastaların kendi ağrılarının varlığı ve şiddeti hakkındaki algıları genellikle bu faktörlerin en doğru göstergesi olarak kabul edilir (30).

Ağrının değerlendirilmesinde detaylı bir öykü ağrı yönetimi için yardımcı olacaktır. Bu amaçla Barnard ve arkadaşları tarafından önerilen “PQRST” yöntemi kullanılmaktadır (31).

- Precipitating; ağrıyı arttıran, tetikleyen faktörler
- Quality of pain; ağrının özellikleri
- Radiation; ağrının yayılımı
- Severity; ağrının şiddeti
- Timing; ağrının süresi ve başlangıç zamanı

Bilinci açık olmayan ve ağrısı değerlendirilemeyen hastalar için Amerikan Ağrı Yönetimi Hemşireliği Birliği tarafından; (32);

- Ağrıya neden olabilecek pansuman, pozisyon, aspirasyon gibi faktörlerin saptanması,
- Hastanın ağrıya yönelik gösterdiği davranışların incelenmesi,
- Ağrı değerlendirme aşamasında yaşamsal bulguları tek gösterge olarak kabul etmeyip başka faktörler açısından da değerlendirilmesi önerilmiştir.

Hemşirelikte ağrıyı değerlendirmenin amacı, ağrı yönetimi önlemlerini benimsemek için hastanın duygusal, davranışsal ve sosyokültürel ağrı deneyimlerini karakterize etmek ve hastanın terapötik hedeflerini en etkili şekilde yönetecek stratejileri belirlemektir (33).

## 7. Ağrı Tedavisi

Ağrı sadece fiziksel acıya değil, aynı zamanda hastanın içinde bulunduğu psikososyokültürel durumdan etkilenen zihinsel acıya da neden olur. Ağrı tedavisini seçerken ağrının kaynağı ve buna neden olan faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı anksiyete, korku, depresyon veya uyku bozukluğu ile şiddetleniyorsa veya ağrı psikolojik sıkıntıyı şiddetlendiriyorsa non-farmakolojik tedavi yöntemleri de tedaviye eklenmelidir (34).

### 7.1. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Farmakolojik tedavilerde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) analjezi için önerilen aşağıdaki prensipleri tercih edilmelidir (35,36):

- Öncelik olarak ilk aşamada oral analjezikler tercih edilmelidir.
- Ağrının etkinliğini arttırmak için düzenli ve sabit aralıklarla analjezi uygulanmalıdır.
- DSÖ'nün belirlediği üç basamaklı analjezik merdiveni kullanılmalıdır. İlk basamakta non-opioid ilaçlar tercih edilmeli, ikinci aşamada zayıf opioidler kullanılmalı, üçüncü basamakta güçlü opioid analjezikler tercih edilmelidir. Ayrıca tüm basamaklarda gerekiyorsa adjuvan tedaviler eklenebilir.
- Analjezik ilaçları dozları kişiye göre değişmekte olup ilaçların dozları hastalara göre bireyselleştirilmelidir.
- Hasta ve hasta yakınları analjezik ilaçlarının kullanım saati, şekli ve yan etkileri konusunda eğitilmelidir.

#### 7.1.1. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (SOAİİ)

Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (SOAİİ) ağrı yönetimi ve analjezik endikasyonları için yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç toksisitesi ve yan etkiler göz önüne alındığında, SOAİİ'ler dört kategoride incelenmektedir. Düşük dozlarda reçete edildiğinde minimal ilaç toksisitesi olan ilaçlar; Selekoksib, Rofekoksib iken bağırsak toksisitesi düşük ilaçlar İbuprofen ve Diklofenak'tır. Orta derecede toksisiteye sahip ilaçlar; Ketoprofen, Flurbiprofen olup çok yüksek toksisiteye sahip ilaçlar Azapropazon, Ketorolak'tır (37).

### 7.1.2. Opioidler

Opioidler, merkezi sinir sistemindeki opioid reseptörlerini aktive eder ve güçlü analjeziklerdir. DSÖ analjezik merdiveninde ikinci basamağı zayıf opioidler oluşturmaktadır. Bunlar tramadol, kodein ve dihidrokodeinden oluşmaktadır. Üçüncü basamakta ise güçlü opioid ilaçlar yer almaktadır. Ülkemizde bulunan güçlü opioid ilaçlar ise morfin, fentanil ve oksikodondur. Opioidlerin sistemler üzerinde olumsuz yan etkileri bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde kabızlık, ağız kuruluğu, mide bulantısı, kusma ve gastroözofageal reflü yapabilir. Nörolojik sistemde deliryum, halüsinasyonlar, sedasyon, miyoklonus, hiperaljezi, nöbetler ve baş ağrıları görülebilir. Kardiyovasküler sisteme etkisi incelendiğinde bradikardi, hipotansiyon gibi yan etkiler oluşabilir. Pulmoner sistemde solunum depresyonu, akciğer ödemi görülürken üriner sistemde üriner retansiyon ortaya çıkabilir (38,39).

### 7.1.3. Adjuvan İlaçlar

Adjuvan analjezikler öncelikle ağrı dışındaki durumlarda kullanılmakla birlikte analjezik özelliği olduğundan ağrılı durumlarda da kullanılmaktadır. Adjuvan ağrı kesici ilaçlar arasında antidepresanlar, nöbet önleyici ilaçlar, kas gevşeticiler, yatıştırıcılar yer almaktadır. Benzodiazepin olmayan kas gevşeticiler akut bel ağrısı ve boyun ağrısında etkinlik göstermektedir. Hiçbir ajan tek başına üstün değildir; bu nedenle tedavi kararları doz planına ve hasta tercihine göre verilebilir (40).

### 7.1.4. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi (HKA), subkutan, intramusküler, rektal, transdermal, bukkal, spinal, intratekal, epidural ve inhalasyon yoluyla uygulanabilmektedir. Subkutan absorpsiyon hızı, lokal kan akışına bağlı olması sebebiyle travma hastalarında zayıf periferik dolaşım olasılığı daha yüksek olduğundan uygun bir yöntem olmayabilir. Ayrıca bilinci kapalı, yutkunamayan hastalarda veya kusması olan hastalarda rektal yol kullanılabilir. Fentanil, buprenorfin ve EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics Lidocaine/prilocaine) transdermal olarak verilebilen ağrı kesici ilaçlardır. İntraspinal yol, travmada ağrının giderilmesinde kullanılmaktadır (41).

HKA, genellikle postoperatif ağrı tedavisinde altın standart olarak kabul edilir ve standart intravenöz opioid analjeziye kıyasla daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Mevcut hasta kontrollü analjezi teknikleri, ağrı kontrolünü

optimize etmek ve yan etkileri en aza indirmek için hastaların analjezikleri küçük dozlarda almasına olanak tanımaktadır. Bu 'hasta kontrollü' yöntemlerin faydası, hastaların elektronik bir kontrol cihazı aracılığıyla kendi analjezilerini kontrol edebilmeleri sağlanmaktadır. Hastalar kendi analjezilerini kontrol etseler dahi opioid analjeziğin dozu ve süresi hekim tarafından ayarlanmaktadır (42).

## 7.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri tarihsel olarak modern Batı tıbbının alanı dışında kullanılmış olan ancak son yapılan çalışmalarda hastalara fayda sağladığı gösterilen müdahale biçimleridir. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri uygulanırken her hastanın kişisel tercihi, inanç sistemi ve kültürel geçmişi dikkate alınmalıdır. Güçlü bir maneviyata ihtiyacı olan hastalar, sağlığa daha doğal bir yaklaşım isteyenler ve daha önce bu terapilerden fayda görmüş hastalar bu yöntemleri kullanmaya daha istekli ve açıktır. Sağlık çalışanları ve hemşireler, hasta bireylerle ortak hareket edip ağrının nasıl yönetileceği konusundaki bakış açısına önem verirse, aralarındaki terapötik ilişkinin gelişmiş olduğunu görecektir. Bu tedavi yöntemi ile beraber hasta merkezli bakım sağlanmış olur ve ağrı yönetiminin kalitesi artar (43).

Opioid tedaviler sedasyon, kabızlık, yorgunluk, mide bulantısı ve kusma gibi istenmeyen yan etkiler oluşturması sebebiyle hastalar için farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri ideal hale gelmektedir. Ayrıca bu yöntem çeşitleri ağrı kesici ilaç dozunu ve yan etkilerini azaltma potansiyeline de sahiptir (39).

Farmakolojik olmayan uygulamalar, hastanın fiziksel işlevini iyileştirmek ve sağlığını geliştirmek için beyin, zihin, beden ve davranış arasındaki etkileşime odaklanır. Meditasyon, gevşeme teknikleri, hipnoz, yoga, tai chi gibi terapi yöntemlerinin kökeni çok eskiye dayanırken, yönlendirilmiş imgeleme ve müzik terapisi gibi terapiler daha yakın zamanda geliştirilmiştir. Bütün bu terapilerin ortak hedefleri, duygusal, fiziksel ve ruhsal olarak tam bir iyilik halini sağlamak olup kaygı, korku, öfke, depresyon ve ağrı gibi duyguların etkisini azaltmaktır (43).

### 7.2.1. Hipnoz

Hipnoz, bir terapistin hastayı uyku ile uyanıklık arasında kendi kendini nasıl uyaracağına, odaklanmış bir dikkatin zihinsel durumuna veya değişmiş bilince nasıl ikna edeceğini öğreten bir uygulamadır. Bu durumda, dikkati dağıtan şeyler engellenir ve hastanın dikkatle belirli bir konuya, hafızaya, duyuma

veya soruna konsantre olmasına izin verilir. Hipnotik uygulayıcının, hastanın ortaya çıkardığı sorunlar ve teşhisler konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip, lisanslı bir sağlık uzmanı olması önemlidir. Lisanslı psikologlar, doktorlar, fizyoterapistler ve diş hekimlerinin tümü klinik hipnoz eğitimi almaya hak kazanabilir ve kendi lisans ve uzmanlık alanlarında hipnoz uygulayabilir (44).

### **7.2.2. Akupunktur**

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbından türetilen bir yöntemdir. Akupunktur tedavisi sırasında, vücudun belirli meridyen noktalarına iğneler uygulanır. Bu noktalar manuel manipülasyon (bükme, çekme ve itme), ısı veya elektrik darbeleri ile uyarılır. Akupunkturun kas-iskelet ağrısı üzerindeki analjezik etkisini destekleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır (45).

### **7.2.3. Masaj Terapisi**

Masaj terapisi, terapötik olarak gevşemeyi teşvik etmek, gerginliği azaltmak, ağrıyı hafifletmek ve dolaşımı iyileştirmek amacıyla kaslara, tendonlara ve bağ dokularına fiziksel kuvvet uygulayan bir yöntemdir. Bu yöntemle mekanoreseptörler uyarılarak dolaşım hızlanır ve kanın oksijenlenmesi artar (46).

### **7.2.4. Müzik Terapi**

Müzik terapisi, müzik terapistleri tarafından bir terapist-hasta ilişkisi bağlamında sağlanan terapötik bir müdahale olarak müziğin kullanılmasıdır. Müzik terapisi ile rahatlamak, dikkatin dağılmasını sağlamak, fiziksel ve psikolojik sorunları tedavi etmek, vücuttaki kimyasal veya diğer dengesizlikleri düzeltmek için kullanılır. Müzik terapisi bireyin ağrıya olan dayanıklılığını da artırır (47).

### **7.2.5. Meditasyon**

Meditasyon, kişinin kendi hislerine, çevresine veya içsel zihinsel süreçlerine yüksek farkındalık kazandırmayı amaçlayan bir uygulamadır. Araştırmalar, meditasyonun kalp atış hızını, kan basıncını azaltabileceğini, nefes hacmini artırabileceğini, bağışıklık fonksiyonunu geliştirebileceğini, kaygıyı, uykusuzluğu ve kas-iskelet ağrılarını azaltabileceğini bildirmektedir (48).

### **7.2.6. Aromaterapi**

Aromaterapi, uçucu yağların tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Aromaterapi binlerce yıldır kullanılmaktadır. Modern tıbbın babası Hipokrat, aromatik

yağlarla yapılan banyoların ve masajın sağlığını anahtarı olduğuna inandığından aromaterapinin kullanılmasını savunmuştur. Esansiyel yağların çoğu ağrıyı azaltma veya önleme özelliğine sahiptir. Hemşirelik sağlık hizmetleri, terapötik müdahaleleri tamamlamak, kaygıyı azaltmak için esansiyel yağları kullanmaktadır (49).

### 7.2.7. Refleksoloji

Refleksoloji, vücutta bulunan organların el, ayak ve kulaklardaki bazı noktalara karşılık geldiğini savunan bir uygulamadır. Bu noktalara uygulanan basınç ile vücutta bloke olan enerjiyi aktif hale getirir ve hasta fiziksel, duygusal ve ruhsal açıdan kendini daha iyi hisseder. Uygulama sonrası bağışıklık sistemi güçlenir, stres, yorgunluk ve uykusuzluk sorunları giderilir. Ayrıca refleksoloji dismenore, sırt ve migren ağrılarında da iyi gelmektedir (50).

## 8. Hemşirelerin Ağrı Yönetimine Yönelik Tutum ve Algıları

Algı subjektif bir kavram olup kişinin önceki deneyimlerine dayanarak olayları yorumlama şeklidir (51). Algının bazı yönleri doğumda insan hayatında mevcuttur. Ancak çevreden gelen ileri düzey algılar kişi tarafından yaşam boyunca öğrenilir. Ağrı algısı, ağrının değerlendirilmesi, yorumlanması ve bunun sonucunda ortaya çıkan duygusal ve davranışsal tepkiler ırk, etnik köken ve kültürden etkilenebilir. Hastalar gibi hemşireler de ağrının kendi kültürlerinden etkilendiğinin farkındadır. Hemşireler ağrıya verilen normal ve anormal tepkileri öğrenirler. Hemşirelerin kültürel geçmişleri ve kendi deneyimleri ağrı yönetimini etkilemektedir. Yani hastaya verilen bakımın kalitesi de hemşirelerin ağrı algısına bağlıdır (52).

Hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri ağrıya yönelik tutum ve algıları iyi tanımlayabilmeli, ağrının fizyolojisine ve tedavisine yönelik gerekli bilgiye sahip olmalıdır. Ağrının farmakolojik tedavisinde hemşireler hekimlerle işbirliği halinde olmalıdır. Ağrının tedavisinde vazgeçilmez role sahip hemşireler, hastalarla birebir iletişim halinde olması sebebiyle diğer meslek gruplarına göre vazgeçilmez bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda hemşirelerin ağrı kontrolünde çoğunlukla farmakolojik yöntemleri seçtiği belirlenmiştir. Farmakolojik olmayan yöntemleri kullanma ve uygulama konusundan yeterli bilgiye sahip olmadıkları saptanmıştır (53).

Hastalıklar, travma gibi sebepler sonucunda ortaya çıkan ağrının hastane ortamlarında tedavi edilmesi önemlidir. Hemşireler ve hekimler, hastanın

iyilik halinin artması için ağrının giderilmesini oldukça önemsemektedir. Ancak analjezikler hakkındaki yanlış bilgi ve tutumlar, opioidlerin yan etkileri konusundaki endişeler sağlık çalışanlarının uygulamalarına olumsuz olarak yansımaktadır (54).

Hemşireler ağrı tedavisine yönelik güncel bilgilere sahip olmayabilir. Hemşirelerin ağrı ve ağrı yönetimine ilişkin tutum ve algılarının farkında olmaları, kaliteli hemşirelik bakımını sağlaması için önemlidir (55). Tedavi edilmeyen ağrının hastanın genel yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu için ağrı kontrolü oldukça önem taşımaktadır (56).

Ağrı kontrolü ve yönetimi konusunda sağlık profesyonelleri yeterince hazırlıklı olmalıdır. Ağrı yönetimi uygulamaları, hemşirelerin hastalarında ağrıyı etkili bir şekilde kontrol etmek için uygulamaları gereken bir faaliyetler topluluğudur. Hastanın ağrısını değerlendirmek, ağrıyı hafifletmek için uygun hemşirelik girişimlerini önermek ve bu girişimlerden sonra hastanın ağrısını yeniden değerlendirmek ağrı yönetimine dahildir (57).

Bütüncül bakış açısıyla hizmet sunan hemşireler, hastanın ağrı ile başa çıkma stratejilerini ve önceki ağrı deneyimlerini değerlendirmesi önemlidir. Hemşireler, ağrı varlığında farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemleri birarada kullanıp ağrı kontrolünü doğru yönetmelidir. Hasta ve hasta yakınlarının ağrı konusunda eğitilmesi de ağrı yönetiminin etkinliğini artırır. Ancak ağrının gerçekte olduğundan daha az şiddetli olarak yanlış değerlendirilmesi, ağrı kesici ilaçlar hakkında bilgi eksikliği ve hastanın ağrısını abarttığını düşünmesi gibi ağrı ile ilgili birçok sorun, etkisiz ağrı yönetimine yol açabilir (58).

Hemşireler zamanlarının büyük bir bölümünü hastalara bakmakla ve hastalarla birebir iletişim halinde geçirirler. Sonuç olarak, hemşireler ağrı yönetimi söz konusu olduğunda karar verme sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. (57,58)

## 9. Sonuç ve Öneriler

Ağrı, değerlendirmesi ve tedavisi zor olan karmaşık bir süreçtir. Sağlık çalışanları her hastanın yaşadığı ağrının derecesini doğru bir şekilde değerlendirmek için ellerindeki tüm bilgi ve deneyimi kullanmalıdır. Ayrıca hemşireler ve hekimler ağrı fizyolojisi hakkında sağlam bir temele sahip olmalı, ağrı kontrolünü doğru şekilde uygulamalıdır. Ağrı ve ağrı yönetimi ile ilgili hastaların kişisel tutum ve tercihlerini doğru şekilde belirlemek gereklidir. Ağrı şiddeti düzeyine göre uygun ağrı yönetiminin sunulması önemlidir (59).

Opioid analjeziklerin endike olduğu durumlarda uygun şekilde uygulanması, opioid bağımlılığına daha fazla katkıda bulunulmasını önlemek açısından önemlidir. Hemşireler hastaların ağrısını kontrol etmek için gereken analjezik ilaç miktarını azaltmak için farmakolojik olmayan ve tamamlayıcı tedavilerin kullanımına ilişkin bilgilerini artırmalıdır. Bütüncül tedavinin uygulanması hastalara en yüksek kalitede bakım sunar. Böylece hasta konforunu artırır ve hastalık süresince ağrıyı kendi kendine yönetme becerisini kazanmış olur (60).

Tutumlar, algılar, öznel inanışlar ve davranışların ortak sonucu olarak insanın ağrı deneyimi ile ilişkili faktörler hakkında elde edilen bilgi, hemşirelerin klinik bakış açısı, hastaların istek ve tercihleriyle birleştiğinde kanıt temelli bakımı arttıracaktır. Ağrı ve ağrı yönetimi ile ilgili araştırmalar çeşitli araştırma yöntemleriyle (nitel, nicel, randomize kontrollü çalışmalar vs.) ele alınabilir ve bu yönde daha fazla çalışmalar yapılabilir (59,60).

## KAYNAKÇA

1. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: Past, present, and future. *American Psychologist*. 2014; 69(2), 119e130.
2. Davis KD, Flor H, Greely HT, Iannetti GD, Mackey S, Ploner M, Pustilnik A, Tracey I, Treede RD, Wager TD. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:624–38.
3. Ferrel BR, Eberts MT, Mc Caffery M, Grant M. Clinical decision making and pain. *Cancer Nursing*. 1991;14(6):289-297.
4. Chow KM, Chan, JC. Pain Knowledge and attitudes of nursing students: A literature review. *Nurse Educ Today*. 2015;35(2):366-372.
5. Eti AF. Sağlıkın Değerlendirilmesi ve Klinik Karar Verme. *Akademisyen Tıp Kitabevi*, Ankara; 2017: 104-105.
6. Eti AF. Olgun N. Yoğun Bakım Seçilmiş Semptom ve Bulguların Yönetimi. *Akademisyen Tıp Kitabevi*. Birinci Baskı. Ankara; 2016: 158-159.
7. Murray AA, Retiefa FW. Acute Postoperative Pain in 1 231 Patients At A Developing Country Referral Hospital: Incidence and Risk Factors. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2016; 22(1); 19-24.
8. Matzo M, Sherman DW. Palliative care nursing: Quality care to the end of life. New York: Springer Publisher; 2019.



9. Ringkamp M, Dougherty PM, Raja SN. Anatomy and physiology of the pain signaling process. In: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, et al, editors. Essentials of pain medicine. 4th edition. Amsterdam: Elsevier; 2017.

10. Sneddon LU. Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology (Bethesda)* 2018;33(1): 63–73.

11. Yam MF, Loh YC, Tan CS, et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8).

12. Caylor J, Reddy R, Yin S, Cui C, Huang M, Huang C, Ramesh R, Baker DG, Simmons A, Souza D, Narouze S, Vallejo R, Lerman I. Spinal cord stimulation in chronic pain: Evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectronic Medicine*. 2019; 5, 12.

13. Aslan FE, Yıldız T. Ağrı ve Ağrı Yönetimi. İçinde: Aslan FE, Olgun N. (Editörler). *Fizyopatoloji*, Ankara, Akademisyen Tıp Kitapevi, 2017: 109-65.

14. Handwerker HO. Itch hypotheses: from pattern to specificity and to population coding. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: mechanisms and treatment*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis, 2014.

15. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science (New York, N.Y.)*. 1965;150:971– 979.

16. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation*. 2017; 20:525–533.

17. Pasero C, Quinlan-Colwell A, Rae D, Broglio K, Drew D. American Society for Pain Management nursing position statement: prescribing and administering opioid doses based solely on pain intensity. *Pain Manag Nurs*. 2016;17(3):170–180.

18. Angeletti C, Guetti C, Paesani M, Colavincenzo S, Ciccozzi A, Angeletti PM. An analysis of Italian nurses' approach to patients' pain: a nationwide online survey. *Pain Res Manag*. 2018;2018:5165262.

19. Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, van Velzen M, Niesters M, Dahan A., Ketamine Pharmacokinetic Study Group. Ketamine Pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2020 Dec 01;133(6):1192-1213.

20. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Comprehensive Physiology*. 2011; 6(4), 1609-1633.

21. Froud R, Patterson S, Eldridge S et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2014.

22. Chen D, Kim DJ, Shen J, Zou Z, O’Keefe RJ. Runx2 plays a central role in Osteoarthritis development. *J. Orthop. Transl.* 2020; 23, 132–139.
23. Hailemeskel S, Demissie A, Assefa N. Primary dysmenorrhea magnitude, associated risk factors, and its effect on academic performance: evidence from female university students in Ethiopia. *Int. J. Womens Health.* 2016; 8, 489–496.
24. Corp N, Mansell G, Stynes S, Wynne-Jones G, Morsø L, Hill JC, Van der Windt DA. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: a systematic review of guidelines. *European Journal of Pain.* 2021; 25(2), 275-295.
25. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014; 95(5), 986–995.e981.
26. Cavarra M, Mason NL, Kuypers KP, Bonnelle V, Smith WJ, Feilding A, ... & Ramaekers JG. Potential analgesic effects of psychedelics on select chronic pain conditions: A survey study. *European Journal of Pain.* 2023.
27. Chan J, Thong S, Tan M. Factors affecting postoperative pain and delay in discharge from the post-anaesthesia care unit: A descriptive correlational study. *Proceedings of Singapore Healthcare.* 2018; 27(2), 118–124.
28. Freire MCM, Nery NG, Jordão LMR, Abreu MHNG. Individual and contextual determinants of dental pain in adolescents: evidence from a national survey. *Oral Dis.* 2019; 25:1384–1393.
29. Arab M, Shirzadi F, Sabzvari S, Jahani Y, Rostami M, Ebrahimi M, ... & Balouchi A. Effects of training programs on knowledge and attitudes of nurses about postoperative pain. *Der Pharmacia Lettre.* 2016; 8(4), 108-11.
30. Hinkle JL, Cheever KH. Brunner and Suddarth’s textbook of medical-surgical nursing. Wolters kluwer india Pvt Ltd. 2018.
31. RNAO, Registered Nurses’ Association of Ontario. *Assessment and Management of Pain* (3rd ed.). Toronto, ON: Registered Nurses’ Association of Ontario: 2013.
32. Herr K, Coyne PJ, Key T, Manworren R, McCaffery M, Merkel S, et al. 2006.
33. Harding MM, Kwong J, Roberts D, Hagler D, Reinisch C. *Lewis’s MedicalSurgical Nursing E-Book: Assessment and Management of Clinical Problems, Single Volume.* Elsevier Health Sciences: 2019.

34. Cisewski DH, Motov SM. Essential pharmacologic options for acute pain management in the emergency setting. *Turk J Emerg Med.* 2019;19(1): 1-11.

35. Barnard A, Gwyther E. Pain management in palliative care. *S Afr Fam Pract.* 2006; 48:30–33.

36. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3198– 3203.

37. S. Tacconelli, A. Bruno, R. Grande, P. Ballerini, P. Patrignani, Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular safety - translating pharmacological data into clinical readouts, *Expert Opin Drug.* 2017: 791–807.

38. Boland J, Boland E, Brooks D. Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients and titration of naloxone . *Clin Med.* 2013.

39. Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care – overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clinical Medicine.* 2018; 18(1), 17–22.

40. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017;21(2): 228-237.

41. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.

42. Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Wu CL. Regional techniques and outcome: what is the evidence? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009, 22, 672–677.

43. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *The Cancer Journal.* 2019; 25(5), 343–348.

44. Moss D, Willmarth E. Hypnosis, anesthesia, pain management, and preparation for medical procedures. *Annals of Palliative Medicine.* 2019; 8(4), 498–503.

45. Moss D, Willmarth E. Hypnosis, anesthesia, pain management, and preparation for medical procedures. *Annals of Palliative Medicine.* 2019; 8(4), 498–503.

46. Boyd C, Crawford C, Paat CF, et al. The impact of massage therapy on function in pain populations—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: part II, cancer pain populations. *Pain Med.* 2016;17:1553–1568.

47. Rohilla L, Agnihotri M, Trehan S, Sharma R, Ghai S. Effect of music therapy on pain perception, anxiety, and opioid use during dressing change among patients with burns in India: a quasi-experimental, cross-over pilot study. *Ostomy Wound Manage.* 2018;64(10):40-46.

48. Goyal M, Singh S, Sibinga E, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;174:357–368.

49. Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Turrini RNT, et al. Aromatherapy and nursing: historical and theoretical conception. *Rev Esc Enferm USP* 2016;50(1):127–33.

50. Ball K. Foot massage is not reflexology: Respect specialization. *American Reflexology Certification.* 2016.

51. Calloway CB. Nurses' perceptions of concerns expressed by patients at end of life (Unpublished master of science thesis), *Community Health Nursing, Buffalo, NY:* 2011.

52. Chatchumni M, Namvongprom A, Sandborgh M, Mazaheri M, Eriksson H. Nurses' perceptions of patients in pain and pain management: a focus group study in Thailand. *Pacific Rim International Journal of Nursing Research.* 2015; 19(2), 164-177.

53. Yılmaz M, Gürler H. Hastaların ameliyat sonrası yaşadıkları ağrıya yönelik hemşirelik yaklaşımları: Hasta görüşleri. *Ağrı.* 2011; 23(2):71-9.

54. Germossa GN, Sjetne IS, Hellesø R. The impact of an in-service educational program on nurses' knowledge and attitudes regarding pain management in an Ethiopian university hospital. *Frontiers in public health.* 2018: 229.

55. Bucco T. The relationships between patients' perceptions of nurse caring behaviors, nurses' perceptions of nurse caring behaviors and patient satisfaction in the emergency department (Unpublished doctoral dissertations). *College of Nursing, Washington, DC:* 2015.

56. Bartoszczyk DA, Gilbertson-White S. Interventions to nurse-related barriers in cancer pain management. In *Oncology nursing forum.* NIH Public Access. 2015: 634.

57. Alzghoul BI, Abdullah NAC. Pain management practices by nurses: an application of the knowledge, attitude and practices (KAP) model. *Global journal of health science.* 2016; 8(6), 154.

58. Brant JM, Mohr C, Coombs NC, Finn S, Wilmarth E. Nurses' knowledge and attitudes about pain: personal and professional characteristics

and patient reported pain satisfaction. *Pain Management Nursing*. 2017; 18(4), 214-223.

59. Tavernier SS, Guo JW, Eaton J, Brant JM, Berry P, Beck SL. Context matters for nurses leading pain improvement in US hospitals. *Pain Management Nursing*. 2018; 19(5), 474-486.

60. Harding MM, Kwong J, Roberts D, Hagler D, Reinisch C. *Lewis's MedicalSurgical Nursing E-Book: Assessment and Management of Clinical Problems, Single Volume*. Elsevier Health Sciences. 2019.

## BÖLÜM V

# KANSER TANI, TEDAVİ VE BAKIMINDA ENGELLİLERE YAKLAŞIM

### *Approach to People with Disabilities in Cancer Diagnosis, Treatment and Care*

Vildan KOCATEPE<sup>1</sup> & Müge COŞGUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Dr. Öğr. Üyesi), İzmir Demokrasi Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü  
E-mail: vildan.dasdelen@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-6928-6818

<sup>2</sup>(Arş. Gör.), İzmir Demokrasi Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü  
E-mail: mugecosgun@outlook.com.tr  
ORCID: 0000-0003-1673-882X

### 1. Giriş

Engellilik, insan olmanın bir parçasıdır. Engellilik, bunama, körlük veya omurilik yaralanması gibi sağlık koşulları ile çevresel ve kişisel faktörler gibi bir dizi etkileşim sonucunda ortaya çıkar. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada yaklaşık 1.3 milyar insanın bir engeli vardır. Bu, dünya nüfusunun %16'sını veya her altı kişiden birini temsil eder (1). Kanser hastası olan engelli bireyler ortopedik, görme, işitme, iletişim, öğrenme, hafıza ve zekâ gibi çok çeşitli engelleri kapsayan heterojen bir grubu temsil etmektedir (2).

Türkiye Nüfus ve Konut Araştırması görme, duyma, konuşma, yaşlılarına göre öğrenme/basit dört işlem yapma, hatırlama/dikkatini toplama alanlarıyla hareket güçlüğü alanlardan en az birinde çok zorlandığını veya hiç yapamadığını belirten kişiler engelli olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre 2023 yılında Türkiye'de üç yaş ve üzeri nüfusta en az bir engeli olan bireylerin oranı

%6,9 (4.876.000 kişi)'dur. Bu oran kadınlarda (%7,9) erkeklerden (%5,9) daha yüksektir. Aynı çalışmada engellilik oranı yaş ile orantılı olarak artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (3).

Engelli bireylerde, depresyon, astım, diyabet, felç, obezite veya kötü ağız sağlığı gibi durumlar gelişme riski engelli olmayan bireylere göre iki kat fazladır ve bu nedenle engelli bireyler diğer bireylere göre daha erken ölür (1).

Engelli bireyler, yoksulluk ve işsizlik, düşük eğitim seviyeleri, kötü yaşam koşulları, toksik çevrelere daha fazla maruz kalma ve ulaşım olanaklarının az olması veya hiç olmaması gibi sağlıkta sosyal belirleyici olarak kabul edilen faktörler konusunda de dezavantajlıdır. (1,4) Engelli bireyler genellikle engelli olmayan bireylere kıyasla daha düşük gelir düzeyine sahiptir. Engellilik, düşük istihdam oranı ve düşük ekonomik faaliyet düzeyi ile doğrudan ilişkilidir (5). Ayrıca engelli bireylerin düşük eğitim seviyeleri nedeniyle semptom farkındalıkları az olup, sağlık kurumlarına başvuru oranları düşüktür (2). Tüm bu nedenlerden dolayı bireyler birçok sağlık eşitsizliği ile karşı karşıya gelirler (1). Bu nedenle, kanser gelişen birçok engelli kişi, kanserlerini tespit etme, teşhis etme ve tedavi etme konusunda engellerle karşılaşır, bu da daha kötü prognoza yol açabilir.

## 2. Engellilerde Kanser Risk Faktörleri

İlerleyen yaş, obezite, tütün kullanımı, alkol tüketimi, kronik enflamasyon ve sağlıksız beslenme kanser için yaygın risk faktörleridir (6). ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, kanser için "ilerleyen yaş en önemli risktir" (6). Ayrıca kronik enflamasyonun DNA hasarına neden olarak kansere yol açabileceğini (7) ve obezite hastalarının menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri ve kolon kanseri gibi çeşitli kanser türleri açısından artmış riske sahip olabileceğini iddia etmektedir (8).

Engeli olan bireylerin kansere yakalanma olasılığının engelli olmayan kişilere göre daha yüksek olup olmadığı konusunda çok az çalışmaya rastlanmıştır. Bazı çalışmalar çeşitli risk faktörleri (örn. yaş, ırk, etnik köken, sosyoekonomik durum, sigara içme durumu ve vücut-kitle indeksi) kontrol edildikten sonra bile engelli kişilerde belirli kanserlerin (örn. meme, servikal, kolorektal ve prostat kanserleri ve Hodgkin dışı lenfoma) engelli olmayan bireylere göre daha yüksek oranlarda görülebileceğini göstermektedir (9,10). Engelli bireylerde obezite, sigara kullanımı ve madde kötüye kullanımı, yetersiz beslenme gibi risk faktörleri engeli olmayan bireylere göre daha yüksek oranda görülmektedir (11–14). Obezite ve sigara içimi birlikte engellilik insidansının

%17-38'ini oluşturmaktadır (15). Engelli bireylerde tütün kullanımı ve obezite görülme oranı engeli olmayanlara göre daha yüksektir. (16,17). Araştırmalar, engelli yetişkinlerin, engelli olmayan yetişkinlere kıyasla madde kullanımı ve madde kullanım bozuklukları açısından da daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir (18–20).

Çocukluk çağında, spina bifida ve hidrosefali gibi bazı sağlık sorunları olan kişiler sık sık radyografi çektirebilir ve bu da yetişkinlikte kansere yakalanma riskini artırır (21). Ayrıca kanserin risk faktörlerinden olan kronik enflamasyon ve oksidatif stres bazı zihinsel engeli veya şizofrenisi olan kişilerde, bu rahatsızlıkları olmayanlara göre daha fazla görülebilmektedir (22). Şizofreni veya nörodejeneratif rahatsızlıkları olan kişilerde de telomer uzunluklarında kısalma görülmektedir (23,24). Zihinsel engelli bazı kadınların östrojen konsantrasyonları düşüktür ve bu durumun kadınları meme kanserine yakalanmaktan koruduğu bildirilmiştir. Ancak hipogonadizm, nulliparite ve obezitenin bir arada bulunması meme kanseri riskini artırır (25).

### 3. Engelli Bireylerde Kanser Tarama

Ülkeler arasında önemli farklılıklar bulunsa da engelli bireylerin kanser taramasında karşılaştığı temel engeller, dünya genelinde büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (26). Engelli bireyler, tarama hizmetlerine erişim konusunda erişilebilirlik engelleri (bilgi, ulaşım, ekipman ve tesisler), ödeme gücü, iletişim zorlukları ve sağlık profesyonellerinin olumsuz tutumları gib bir dizi engelle karşı karşıya gelirler. Ayrıca, ortalama olarak daha düşük gelire sahip olmaları ve düşük eğitim seviyesine sahip olmaları da tarama programlarına katılımlarının azalmasına neden olmaktadır (27).

Amerika'da 2010-2018 yılları arasında yapılan bir çalışma engeli olmayan 30 yaş ve üstü kadınların %83'ünün son 2 yıl içinde mamografi yaptırırken ortopedik engeli olan kadınların yaklaşık %71-77 civarında mamografi yaptırdığını bildirmiştir. Aynı çalışma 18 yaş ve üzeri engeli olmayan kadınların %81'i son 3 yıl içinde rahim ağzı taraması yaptırırken ortopedik engeli olan kadınların %67-%72 civarında rahim ağzı taraması yaptırdıklarını göstermiştir (9). Yapılan bir çalışmada engelli kadınların engeli olmayan kadınlara göre meme taramasına katılmama olasılığının %36 ve kolon kanseri taramasına katılmama oranının %25 daha düşük olduğunu göstermiştir. (28) Güney Kore'de yapılan farklı bir çalışma, herhangi bir engeli olan kadınların rahim ağzı kanseri taramasına katılma oranının %29 daha düşük olduğunu göstermiştir (29).



Kaliforniya’da yapılan çalışmada işitme engelli kadınların %93’ünün mamografiye başlama yaşını bilmediği, %10.8’inin hiç mamografi yaptırmadığı bulunmuştur (30).

Engelli bireylerin tarama oranları ülkelerin, sağlık sigortası, kanser tarama programlarının finanse edilmesi ve taramanın erişilebilirliği gibi faktörlere bağlı olarak ülkeler arasında farklılık gösterebilir. Örneğin Amerika’da engelli olan ve kırsal bölgelerde yaşayan kadınların meme kanseri veya rahim ağzı kanseri taraması yaptırmaya olasılığı hem kentsel hem de kırsal bölgelerde yaşayan ve engelli olmayan veya engelli olup kentsel bölgelerde yaşayan kadınlara göre daha düşüktür. Buna karşın, kırsal bölgelere ulaşmaya öncelik veren Şili ve Tayvan’da kırsal bölgelerdeki engelli kadınların rahim ağzı kanseri taraması yaptırmaya olasılığı kentsel bölgelerdeki engelli kadınlara kıyasla daha yüksektir (31,32).

Bazı engeller kanser taraması için spesifik endişeler doğurmaktadır. Örneğin, çalışmalar zihinsel engeli olan bireylerde olmayanlara kıyasla kanser taramalarında büyük farklılıklar olduğunu göstermektedir (33–35). Amerika’da yapılan nitel bir çalışmada, bazı ailelerin kanser bulgusuna rastlamaktan ve zor tedavi kararları vermek zorunda kalmaktan korktukları için zihinsel engelli akrabaları için meme kanseri taramasını reddettikleri bulunmuştur (35). Bu nedenle zihinsel engelli aile üyeleri için kanser tedavisi kararı veren aile üyeleri veya bakım vericilere engellilikle ilgili kapsamlı bir eğitim planlanmalıdır.

Bazı engelli gruplarının bireysel ihtiyaçlarına göre dikkatlice uyarlanmış düzenlemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin, zihinsel engelli kadınların meme kanseri tarama deneyimlerini iyileştirmek için, onlara önceden ekipmanı resimler veya videolar ile tanıtmak ve prosedürü açıklamak korkularını hafifletmeye yardımcı olabilir (34).

#### 4. Engelli Bireylerde Kanser Tedavi ve Bakım

Kanserli birçok engelli birey, potansiyel olarak daha kötü sonuçlara yol açabilecek tanı ve tedavide gecikmeler yaşamakta ya da sağlık çalışanları arasındaki önyargılı tutumlar nedeniyle bunu destekleyen çok az kanıtla veya hiç kanıt olmadan yetersiz tedavi almaktadır (2). Kanser tedavi ve bakımı ile hastaların engellilik durumları hakkındaki kanıtlarda önemli boşluklar bulunmaktadır. Literatürde engelli bireylerde kanserin nasıl tedavi edileceğine ve bakım sağlanacağına dair kapsamlı bilimsel kanıtların az olması dikkat çekicidir (36).

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Banka'sının Dünya Engellilik Raporu'na (2011) göre, her engellilik türünün kendine özgü sağlık, eğitim, rehabilitasyon, sosyal destek ihtiyaçları olduğuna dair örtük bir varsayım vardır. Ancak aynı engele sahip iki bireyin çok farklı deneyimleri ve ihtiyaçları olabilir. Bu felsefe, kanser tedavisinin her hastanın özel ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmesi ve şekillendirilmesi gereken sağlık hizmetleri için de geçerlidir (37).

Engelli bireylerin tedavisinde yapılabilecek iyileştirmeler arasında tanı amaçlı tıbbi ekipman ve sağlık kurumlarının erişilebilir hale getirilmesi yer almalıdır. Muayene masaları, tarama ekipmanları, görüntüleme teknolojilerinde engellilere yönelik iyileştirmeler yapılabilir (26).

Özellikle kanser tarama, tedavi ve bakımında engelli bireyler ve klinisyenler arasındaki etkili iletişim önemlidir. Yapılan bir çalışmada, engelli bireylerin sağlık profesyonelleri ile iletişimlerinin engelli olmayan bireylere kıyasla önemli ölçüde daha kötü olduğu, klinisyenlerin bakım ihtiyaçlarını anlamadıkları ve kaygılarına yeterince ilgi göstermedikleri tespit edilmiştir (38). Ayrıca, birçok engelli birey, engelleri hakkında klinisyenlerinden daha fazla şey bildiklerine inanmaktadır (39,40). Engelli kanser hastalarına bakım veren hemşireler hastaların engel durumlarıyla ilgilenen diğer sağlık profesyonelleriyle iş birliği içinde olmalıdır (39).

Bazı sağlık profesyonelleri de bilgi eksikliğinden dolayı engelli bireylere önyargı ile yaklaşabilmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada engelli kadınlar sağlık personellerinin olumsuz tavırlarından etkilendiğini ifade etmiş, sağlık personellerinin engelli kadınları fiziksel görünüşleri nedeniyle çirkin olarak nitelendirdiklerini bildirmiştir. Ayrıca fiziksel engeli olan ve kas sorunu olan engelli bireyleri aktivite yapmadıkları için tembelenmişlerdir (41). Bu ön yargı nedeniyle engelli bireyler sağlık kuruluşlarına başvurma konusunda çekimser davranabilir. Bu nedenle engelli bireylere özellikle sağlık alanında pozitif ayrımcılık toplumda daha çözülmesi gereken konulardan biridir.

Rehabilitasyon hemşirelerinin hastaların kanser bakımına erken dönemde dahil edilmesi, tedavilerinin komplikasyonları önleyebilir veya azaltabilir. Kanser hastası engelli bireye bakım veren hemşireler, kanserin ve tedavilerinin hastaların evlerindeki günlük işlevlerini nasıl etkileyeceğini düşünmeli ve hastaları evde destekleyecek hizmetlerin düzenlenmesine yardımcı olmalıdır. Kanser hastası engelli bireye tedavi ve bakım veren sağlık profesyonellerinin engellilikle ilgili kültürel yeterlilik ve engelliliğe ilişkin örtük ve açık önyargılar konusunda eğitilmesi de bakımı iyileştirebilir (42).

## 5. Sonuç

Küresel nüfusun yaklaşık %16'sı engellidir ve dünya çapında engelli ayrımcılığının önüne geçmeye çalışan birçok yasaya rağmen, geç tanı veya hastanın bireysel ihtiyaç ve koşullarına göre uyarlanmamış yetersiz tedaviler nedeniyle engelli bireylerde kanser tedavi ve bakımı yetersiz kalmaktadır. Engelli bireyler, engelli olmayanlara göre daha geç evre hastalıkla başvurma, daha az tedavi seçeneğine sahip olma ve daha yüksek kanser mortalitesine sahip olma eğilimindedir. Engelli bireylerde tarama, uygun tedavi ve daha iyi bakım sağlamak için engellerle ilgili eşitsizliklerin ele alınması ve ortadan kaldırılması gerekmektedir. Erişilemeyen tıbbi teşhis ekipmanları ve etkisiz iletişim de dahil olmak üzere, engelli bireylerin etkili kanser taraması ve tedavisi almalarının önündeki hem fiziksel hem de tutumsal engeller, farkındalık yaratarak, engelleri kaldırarak ve erişilebilirliği mümkün kılacak düzenlemelerin yapılmasını sağlayarak aşılabilir. Rehabilitasyon hemşirelerinin hastaların kanser bakımına erken dönemde dahil edilmesi, tedavilerinin komplikasyonları önleyebilir veya azaltabilir. Kanser hastası engelli bireye tedavi ve bakım veren sağlık profesyonellerinin engellilikle ilgili kültürel yeterlilik ve engelliliğe ilişkin örtük ve açık önyargılar konusunda eğitilmesi de bakımı iyileştirebilir.

## KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Disability. Published 2023. Accessed September 22, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>
2. Reeves C, Collingridge D. Improving cancer care for people with disabilities. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):446-447. doi:10.1016/S1470-2045(22)00147-4
3. Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. *Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni (Nisan 2023).*; 2023. Accessed September 25, 2023. [https://aile.gov.tr/media/135432/eyhgm\\_istatistik\\_bulteni\\_nisan\\_23.pdf](https://aile.gov.tr/media/135432/eyhgm_istatistik_bulteni_nisan_23.pdf)
4. Krahn GL, Walker DK, Correa-De-Araujo R. Persons With Disabilities as an Unrecognized Health Disparity Population. *Am J Public Health.* 2015;105(Suppl 2):S198. doi:10.2105/AJPH.2014.302182
5. Kavanagh AM, Krnjacki L, Aitken Z, et al. Intersections between disability, type of impairment, gender and socio-economic disadvantage in a nationally representative sample of 33,101 working-aged Australians. *Disabil Health J.* 2015;8(2):191-199. doi:10.1016/J.DHJO.2014.08.008

6. National Cancer Institute. Risk Factors for Cancer. Published 2023. Accessed September 22, 2023. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
7. National Cancer Institute. Risk Factors: Chronic Inflammation. Published 2023. Accessed September 22, 2023. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/chronic-inflammation>
8. National Cancer Institute. Risk Factors: Obesity. Published 2023. Accessed September 22, 2023. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity>
9. Iezzoni LI, Rao SR, Agaronnik ND, El-Jawahri A. Associations Between Disability and Breast or Cervical Cancers, Accounting for Screening Disparities. *Med Care*. 2021;59(2):139. doi:10.1097/MLR.0000000000001449
10. Iezzoni LI, Rao SR, Agaronnik N, El-Jawahri A. Cross-Sectional Analysis of the Associations Between Four Common Cancers and Disability. doi:10.6004/jnccn.2020.7551
11. Froehlich-Grobe K, Lee J, Washburn RA. Disparities in Obesity and Related Conditions Among Americans with Disabilities. *Am J Prev Med*. 2013;45(1):83-90. doi:10.1016/J.AMEPRE.2013.02.021
12. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):37. doi:10.1093/EMPH/EOW001
13. Reif S, Karriker-Jaffe KJ, Valentine A, et al. Substance use and misuse patterns and disability status in the 2020 US National Alcohol Survey: A contributing role for chronic pain. *Disabil Health J*. 2022;15(2 Suppl):101290. doi:10.1016/J.DHJO.2022.101290
14. Cornelius ME, Loretan CG, Jamal A, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Tobacco Product Use Among Adults-United States, 2021. Published online 2023. Accessed September 22, 2023. <https://ftp>.
15. Townsend TN, Mehta NK. Contributions of obesity and cigarette smoking to incident disability: A longitudinal analysis. *Prev Med (Baltim)*. 2020;141:106226. doi:10.1016/J.YPMED.2020.106226
16. Centers for Disease Control and Prevention. Disability and Obesity. Published 2019. Accessed September 22, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/disabilityandhealth/obesity.html>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette Smoking Among Adults with Disabilities. Published 2020. Accessed September 22, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/disabilityandhealth/smoking-in-adults.html>

18. Smedema SM, Ebener D. Substance abuse and psychosocial adaptation to physical disability: analysis of the literature and future directions. *Disabil Rehabil.* 2010;32(16):1311-1319. doi:10.3109/09638280903514721

19. Walker ER, Druss BG. Cumulative burden of comorbid mental disorders, substance use disorders, chronic medical conditions, and poverty on health among adults in the United States. *Psychol Health Med.* 2018;22(6):727-735. doi:10.1080/13548506.2016.1227855

20. Glazier R, Kling R. Recent trends in substance abuse among persons with disabilities compared to that of persons without disabilities. *Disabil Health J.* 2013;6(2):107-115.

21. Smookler G, Deavenport-Saman A. Retrospective study of cumulative diagnostic radiation exposure during childhood in patients with spina bifida. *Disabil Health J.* 2015;8(4):642-645. doi:10.1016/J.DHJO.2015.04.002

22. Field MJ, Jette AM, America I of M (US) C on D in. The Future of Disability in America. *The Future of Disability in America.* Published online October 24, 2007:1-592. doi:10.17226/11898

23. Wang J, Liu Y, Xia Q, et al. Potential roles of telomeres and telomerase in neurodegenerative diseases. *Int J Biol Macromol.* 2020;163:1060-1078. doi:10.1016/J.IJBIOMAC.2020.07.046

24. Nguyen TT, Eyler LT, Jeste D V. Systemic Biomarkers of Accelerated Aging in Schizophrenia: A Critical Review and Future Directions. *Schizophr Bull.* 2018;44(2):398. doi:10.1093/SCHBUL/SBX069

25. Parish SL, Swaine JG, Son E, Luken K. Receipt of mammography among women with intellectual disabilities: Medical record data indicate substantial disparities for African American women. *Disabil Health J.* 2013;6(1):36-42. doi:10.1016/J.DHJO.2012.08.004

26. Iezzoni LI. Cancer detection, diagnosis, and treatment for adults with disabilities. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):e164-e173. doi:10.1016/S1470-2045(22)00018-3

27. Kinnear D, Ramadan Andiwijaya F, Davey C, Bessame K, Ndong A, Kuper H. Disability and Participation in Breast and Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. Published online 2022. doi:10.3390/ijerph19159465

28. Floud S, Barnes I, Verfü Rden M, et al. Disability and participation in breast and bowel cancer screening in England: a large prospective study. Published online 2017. doi:10.1038/bjc.2017.331

29. Shin DW, Lee JW, Jung JH, et al. Disparities in Cervical Cancer Screening Among Women With Disabilities: A National Database Study in South Korea. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2778-2786. doi:10.1200/JCO.2018.77.7912
30. Jensen LG, Nakaji M, Harry KM, Gallegos N, Malcarne VL, Sadler GR. Ovarian Cancer: Deaf and Hearing Women's Knowledge Before and After an Educational Video. *J Cancer Educ*. 2013;28(4):647-655. doi:10.1007/S13187-013-0529-2
31. Horner-Johnson W, Dobbertin K, Iezzoni LI. Disparities in Receipt of Breast and Cervical Cancer Screening for Rural Women Age 18 to 64 with Disabilities. *Women's Health Issues*. 2015;25(3):246-253. doi:10.1016/J.WHI.2015.02.004
32. Merten JW, Pomeranz JL, King JL, Moorhouse MB, Wynn RD. Barriers to cancer screening for people with disabilities: A literature review. *Disabil Health J*. 2015;8:9-16. doi:10.1016/j.dhjo.2014.06.004
33. Xu X, Mcdermott SW, Mann JR, et al. A longitudinal assessment of adherence to breast and cervical cancer screening recommendations among women with and without intellectual disability. *Prev Med*. 2017;100:167-172. doi:10.1016/j.ypmed.2017.04.034
34. Arana-Chicas E, Kioumarsis A, Carroll-Scott A, Massey PM, Klassen AC, Yudell M. Barriers and facilitators to mammography among women with intellectual disabilities: a qualitative approach. *Disabil Soc*. 2020;35(8):1290-1314. doi:10.1080/09687599.2019.1680348
35. Greenwood NW, Dreyfus D, Wilkinson J. More Than Just a Mammogram: Breast Cancer Screening Perspectives of Relatives of Women With Intellectual Disability. *Intellect Dev Disabil*. 2014;52(6):444-455. doi:10.1352/1934-9556-52.6.444
36. Iezzoni LI. Tracking disability disparities: The data dilemma. <http://dx.doi.org/10.1258/jhsrp2008008034>. 2008;13(3):129-130. doi:10.1258/JHSRP.2008.008034
37. World Health Organization & World Bank. *World Report on Disability*; 2011. Accessed September 22, 2023. file:///C:/Users/IDU/Downloads/9789240685215\_eng%20(2).pdf
38. Marlow NM, Samuels SK, Jo A, Mainous Iii AG. Patient-provider communication quality for persons with disabilities: A cross-sectional analysis of the Health Information National Trends Survey. Published online 2019. doi:10.1016/j.dhjo.2019.03.010

39. Agaronnik ND, El-Jawahri A, Iezzoni LI. Perspectives of Patients with Pre-existing Mobility Disability on the Process of Diagnosing Their Cancer. *J Gen Intern Med.* 2021;36(5):1250. doi:10.1007/S11606-020-06327-7

40. Edwards DJ, Sakellariou D, Anstey S. Barriers to, and facilitators of, access to cancer services and experiences of cancer care for adults with a physical disability: A mixed methods systematic review. Published online 2019. doi:10.1016/j.dhjo.2019.100844

41. Ganle JK, Otupiri E, Obeng B, Edusie AK, Ankomah A, Adanu R. Challenges Women with Disability Face in Accessing and Using Maternal Healthcare Services in Ghana: A Qualitative Study. *PLoS One.* 2016;11(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0158361

42. Agaronnik ND, El-Jawahri A, Kirschner K, Iezzoni LI. Exploring Cancer Treatment Experiences for Patients with Pre-existing Mobility Disability. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021;100(2):113. doi:10.1097/PHM.0000000000001622

# BÖLÜM VI

## KOMPLEMAN SİSTEMİ

### *Complement System*

Sonay TEMURHAN<sup>1</sup> & Çiğdem ÇINAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Dr. Öğr. Üyesi), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

*Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı*

*E mail: sonaytemurhan@gmail.com*

*ORCID: 0000-0001-9889-9330*

<sup>2</sup>(Prof. Dr.), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

*Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı*

*E mail: citcim@gmail.com*

*ORCID: 0000-0003-2098-381X*

### 1. Giriş

İnsan kompleman sistemi, doğal immün sistemin bir parçasıdır ve kompleman inhibitörleri ile sıkı bir şekilde kontrol edilen 35'ten fazla plazma ve membrana bağlı protein içerir. Kompleman sistemi enfeksiyon ajanlarına karşı konak savunmasında, edinsel immünitinin modülasyonunda, apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin ortadan kaldırılmasında rol oynar ve özellikle erken çocukluk döneminde patojenlere karşı savunmada önemlidir (1).

Komplemanların temel fizyolojik fonksiyonları, enflamatuvar reaksiyonları başlatmak ve aracılık etmek, endojen atık ürünlerin temizlenmesine katılmak, istilacı mikroorganizmaları fagositler tarafından uzaklaştırılmak üzere etiketleyerek (opsonizasyon) MAC (Membran Atak Kompleks/C5b-9) tarafından öldürmektir (2).

### 2. Kompleman Sistem Yolakları

Kompleman sistemindeki bütün yolaklar, C3 konvertaz adı verilen proteazı üretmek için bir dizi reaksiyonu takip eder. C3 konvertaz (Klasik yol: C4b2a,



Alternatif yolak: C3bBb), C3'ü C3a ve C3b'ye ayırır. C3a, kemoatraktan etki gösterirken C3b, C5'i parçalayan C5 konvertazı üretmek için bir yüzeye kovalent bağlanır. C5 bölünmesi, C5a ve C5b'nin salınmasına yol açar. C5a, C3a'dan daha güçlü bir anafatoksindir. Anafatoksinler C3a ve C5a reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar hücreleri toplar ve doğal bağışıklık fonksiyonları ile doku hasarına neden olan fagositleri aktive eder (3,4).

### **2.1. Klasik Yol**

Klasik yol, IgG veya IgM içeren bağışık kompleksleri veya apoptotik hücrelerin C1q ile spesifik olarak tanınmasından sonra aktive edilir. C1q hedef yüzeye bağlanınca C1r ve C1s aktive olur. C2 ve C4 bölünerek oluşan C3 konvertaz (C4b2a), C3 ve C5'i ayırır (5,6).

### **2.2. Lektin Yolu**

Lektin yolu, MBL (Mannoz bağlayan Lektin) ve fikolinlerin bir bakteri yüzeyindeki mannoz rezidülerine bağlanmasından sonra aktive edilir. MASP (MBL ilişkili Serin Proteaz), C1r ve C1s'e homolog serin proteazları olan bir kompleks oluşturur. Lektin yolu, MBL ve fikolinler gibi bir dizi sensör molekülün yüzeyleri üzerindeki mannoz gibi modifiye edilmemiş veya modifiye edilmişse de asetillenmiş şeker kısımlarını tanıdığı bir yoldur. MASP'lar C2 ve C4 aktivasyonuna yol açar. C3'ü parçalayabilen enzimler MAC oluşumunu başlatabilen güçlü anafatoksin C5a ve C5b'yi oluşturmak için C5'i aktive eder (5,7).

### **2.3. Alternatif Yol**

Alternatif yol, kalıcı olarak aktif bir yoldur. Özel olarak korunmayan herhangi bir yüzeye saldırabilir. C3'ün spontan hidrolizi olur. C3b alternatif yolun C3 konvertazı, C3bBb oluşturmak için CFB (Kompleman faktör B) ile etkileşime girer. C3 konvertaz properdin tarafından stabilize edilebilir. C3b'nin yüzeye kovalent bağlanması C5 konvertaz aktivitesi ile C3bBbC3b kompleksleri oluşturabilir. Bu yolak diğer iki yol için amplifikasyon loop görevi görür ve klasik yolun aktivasyonunu %80'e kadar arttırabilir. Bu nedenle alternatif yolak sadece patojenleri yok etmek için bir silah değil aynı zamanda patolojik self (öz) doku hasarı için bir sorumlu olabilir. Güçlü yıkım kapasitesi ve kompleman aktivasyonunu artırma yeteneği nedeniyle alternatif yolak, çeşitli düzenleyiciler tarafından kontrol edilir. (8,9). C3b, spontan, klasik yol, alternatif yol, trombin

ve plazmin gibi proteolitik enzimler ile birkaç farklı mekanizma ile üretilebilir. Alternatif yolla, C3b'nin kovalent bağlanması birkaç dakika içinde olabilir ve CFH (Kompleman Faktör H) tarafından inhibe edilir ve konağı yabancı dokudan ayırır. C3b'ye bağlı CFB, CFD (Kompleman faktör D) tarafından aktive edilir (10).

### 3. Kompleman Sistemi ve Homeostaz

Hücre içi atıkların giderilmesi retikuloendotelial sistem tarafından temizleme fonksiyonları ile düzenlenir. Vücut homeostazı, yetersiz ve aşırı kompleman aktivitesi ile bozulabilir. Hassas denge yalnızca potansiyel olarak aşırı kompleman aktivitesini kontrol etmekle kalmayıp aynı zamanda kompleman aktivitesini doğru hedeflere yönlendiren spesifik kompleman düzenleyicileri tarafından korunur. Kompleman sistemi protein genleri, antikor ve T hücre reseptör genleri (somatik rekombinasyon ve immünoglobulin genlerindeki somatik hipermutasyonlar) ile benzer düzenlemelere maruz kalmadığından, hedef tanıma prensibi farklıdır (11,12).

### 4. Kompleman Sisteminin Düzenlenmesi

Kompleman sistemi patojenlere karşı savunmada önemlidir. Hipoksik, apoptotik ve nekrotik hücreler de komplemanı aktive edebilir. Kompleman düzenleyiciler, aşırı aktivasyonu önlemede görevlidir. Regülatörler yolağa özgü veya tüm yollara etkili olabilecekleri gibi C5b-9 MAC porunun oluşumuna da müdahale edebilirler. Kompleman düzenleyici moleküller birlikte bir protein ağı olarak hareket ederler. Plasma ve membranla ilişkili kompleman düzenleyici proteinler konakçı dokuların korumasını sağlarlar (5,13).

Kompleman Faktör H, komplemanın ana inhibitörüdür. Plasma konsantrasyonu nispeten yüksektir (500 mg/l). 155 kD moleküler ağırlığa sahip olan bir serum glikoproteini olan CFH, karaciğerde bol miktarda sentezlenir. Aynı zamanda endotel, makrofaj, trombosit, lökosit ve diğer bazı hücre tiplerinde de sentezlenir. Sıvı ve hücre yüzeylerde kompleman yolunun aktivasyonunu kontrol eder. CFH, kompleman sistemindeki alternatif yolun aşağı regüle edici bir proteindir. Ayrıca alternatif yolla ile kompleman aktivasyonunun bir sonucu olarak hasara karşı direnç kazandırabilen belirli hücre yüzeylerdeki polianyonik moleküllerle (sialik asit, Glikozaminoglikan) etkileşime girebilir. CFH, C3b'yi (C3 konvertaz) bağlayarak kompleman sistemindeki alternatif yolu kontrol eder, böylece C3 konvertaz kompleksinin oluşumunu önler ve

Bb'nin aktif C3 konvertazdan ayrışmasını hızlandırır. CFH ayrıca faktör I (C3b inaktivatörü) için bir kofaktördür ve aktivatör ve aktivatör olmayan yüzeyler arasında ayırım yapabilir. CFH eksikliği, patojenlerin neden olduğu enfeksiyon riskini artıran ve genellikle piyojenik mikroorganizmaların neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olan bir hipokomplementemi durumuna yol açar (14).

Kompleman Faktör I proteini, en önemli kompleman aktivasyon regülatörlerinden biridir. Zimogen benzeri dolaşımında yaklaşık 25-35 µg/ml konsantrasyondadır. Tek bir disülfür bağı ile iki polipeptid zincirinden oluşan ağır bir N-glikozid heterodimerdir. Bir enzimatik alan SP (serin proteaz) ve substrat ve kofaktörlerin tanınmasını sağlayan dört ek alandan oluşur. Substratlarını tek başına parçalayamaz kofaktörler gerekir. CFI kofaktörleri ise CR1/CD35 (Kompleman Reseptör 1), MCP/CD46 (Membran kofaktör proteini), C4BP (C4 bağlayıcı protein)'dir (5,15).

## 5. Sonuç

Kompleman sistemi düzenleyici proteinlerindeki mutasyonlar, fonksiyon kaybına neden olurken, kompleman aktivasyon proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar “fonksiyon kazancı” ile sonuçlanır (5,16). C1q, C2 ve C4 gibi erken klasik yolaktaki eksiklikler Sistemik lupus eritematozusa yol açar. Bu bileşenler, yaralı, iskemik, yaşlanmış veya apoptotik hücrelerden immün agregatların, kromatin ve membran fragmentlerinin uzaklaştırılmasında rol oynar. Eksiklik durumunda, debris veya immün kompleksleri, kan damarı duvarlarında birikebilir ve vaskülit tetikleyebilir. Uzun vadede, anti-nükleer veya anti-fosfolipid antikorlar gibi otoantikorlar da, edinsel immün sistemin temizleme sürecine katılabilir. Dolayısıyla kompleman sistemindeki birincil yetersizlik, immüninflamatuvar hastalığa ve hatta otoimmüniteye yol açabilir. Kompleman sisteminin kendi aktivitesini düzenleme yeteneğindeki birincil kusurun, “otoreaktif” sendromlar olarak adlandırılan sendromlara yol açtığı öne sürülmüştür. Otoimmün hastalıklardan, genellikle edinsel immün sistemden, yani otoreaktif T hücrelerinden veya otoantikorlardan kaynaklanmamaları bakımından farklılık gösterirler. Doğal immün sistemin aşırı aktivasyonu iltihaplanmaya, doku hasarına ve trombotik mikroanjyopati olarak ortaya çıkabilen kronik bir hastalığa neden olur. Otoreaktif hastalıklar, inflamazom oluşumu ile IL-1 beta gibi sitokinlerin salınımına neden olan inflamatuvar yanıtların aktivasyonundan sorumlu “otoinflamatuvar” sendromlara benzer veya bunları içerir. Kompleman düzenlemesindeki bir işlev bozukluğunun neden

olabileceği otoreaktif hastalıklar kalıtsal anjiyoödem (HAE), yoğun birikim hastalığı (DDD), C3 glomerülopati, atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS) ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüridir (PNH) (17,18). Ek olarak, CFH eksikliği Sistemik lupus eritematozu, tip II membran proliferatif glomerülonefrit, kollajen tip III glomerülopati ve ailesel HUS ile ilişkilendirilmiştir (14).

### KAYNAKÇA

1. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009; 46(14):2774–2783.
2. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–66.
3. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013 Sep;24(6):496-502
4. Manthey HD, Woodruff TM, Taylor SM, Monk PN. Complement component 5a (C5a). *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:2114–2117.
5. Roumenina LT, Zuberb J, Fre´meaux-Bacchi V. Physiological and therapeutic complement regulators in kidney transplantation *Curr Opin Organ Transplant* 2013, 18:421–429
6. Gaboriaud C, Thielens NM, Gregory LA, et al. Structure and activation of the C1 complex of complement: unraveling the puzzle. *Trends Immunol* 2004; 25:368–373.
7. Gaboriaud C, Teillet F, Gregory LA, et al. Assembly of C1 and the MBL- and ficolin-MASP complexes: structural insights. *Immunobiology* 2007; 212: 279–288
8. Kemper C, Atkinson JP, Hourcade DE. Properdin: emerging roles of a pattern recognition molecule. *Annu Rev Immunol* 2010; 28:131–155.
9. Harboe M, Ulvund G, Vien L, et al. The quantitative role of alternative pathway amplification in classical pathway induced terminal complement activation. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:439–446.
10. Perez-Caballero D, Gonzalez-Rubio C, Gallardo ME, et al. Clustering of Missense Mutations in the C-Terminal Region of Factor H in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 68:478–484, 2001
11. Pangburn MK, Pangburn KL, Koistinen V, Meri S, Sharma AK. Molecular mechanisms of target recognition in an innate immune system: interactions among factor H, C3b, and target in the alternative pathway of human complement. *J Immunol* 2000;164:4742–51.

12. Meri S, Pangburn MK. Discrimination between activators and nonactivators of the alternative pathway of complement: regulation via a sialic acid/polyanion binding site on factor H. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87: 3982–6.

13. Gordillo JE, Jorge EG, Buils A, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Human Molecular Genetics*, 2005, Vol. 14, No. 5 703–712

14. Ying L, Katz Y, Schlesinger M, et al. Complement Factor H Gene Mutation Associated with Autosomal Recessive Atypical Hemolytic Uremic Syndrome *Am. J. Hum. Genet.* 65:1538–1546, 1999

15. Alba-Dominguez M, Lopez-Lera A, Garrido S, et al. Complement factor I deficiency: a not so rare immune defect: characterization of new mutations and the first large gene deletion. 2012. *Orphanet J. Rare Dis.* 7, 42.

16. Noris M , Remuzzi G . Atypical hemolytic-uremic syndrome . *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1676 – 1687 .

17. Meri S. Loss of self-control in the complement system and innate autoreactivity. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:93–105.

18. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004;117:561–74.

## BÖLÜM VII

# FALLOT TETRALOJİSİ TANI VE TEDAVİSİ

### *Diagnosis and Treatment of Fallot Tetralogy*

Özgür ALTINBAŞ<sup>1</sup> & Gökalgp GÜZEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Doç. Dr.), Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri  
Meslek Yüksekokulu, Ameliyathane Hizmetleri Bölümü,

Gaziantep/TÜRKİYE

E-mail: ozgur\_altinbas@yahoo.com

ORCID: 0000 0002 6819 2454

<sup>2</sup>(Dr. Öğr.Üyesi), İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

Gaziantep/TÜRKİYE

E-mail: drgokalpguzel@gmail.com

ORCID: 0000 0003 0377 3095

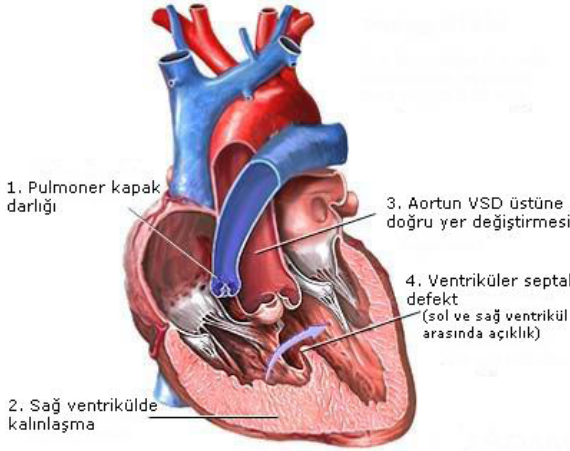
### 1. Giriş

Fallot Tetralojisi (TOF), siyanotik konjenital kalp hastalıklarının en yaygın nedeni olup dört ana özelliği mevcuttur; ventriküler septal defekt (VSD), sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu (pulmoner stenoz), overriding aorta ve sağ ventrikül hipertrofisi (1). Söz konusu dört ana karakteristik Etienne-Louis Arthur Fallot tarafından 1888 yılında tanımlanmıştır. Fallot, tanımladığı hastalığa “mavi hastalık” ve “kardiyak siyanoz” gibi isimler vermiş olup “Fallot Tetralojisi” terimi ilk kez Maude Elizabeth Seymour Abbott tarafından 1924 yılında kullanılmıştır (2). Hastaların çoğu neonatal dönemdedir ve siyanozun şiddeti akciğerlere olan kan akımını engelleyen obstrüksiyonun oranı ile ilişkilidir (3).

TOF’daki dört ana kardiyak malformasyona ek olarak orta ve/veya ileri derecede siyanozu olan hastalarda pulmoner arterler ve aorta arasında kollateral dolaşım mevcuttur. Hastaları yaklaşık %10’unda multipl VSD görülmekte olup

atriyal septal defektin (ASD) eşlik ettiği vakalar “Fallot pentalojisi” olarak isimlendirilir (4).

TOF’un dört ana anomalisi Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Fallot tetralojisindeki dört ana anomali

<https://ahmetalpman.com/fallot-tetralojisi/>

Sağ ventrikül çıkım yolundaki obstrüksiyon pulmoner kapağın altındaki alanın kalın bir kas tabakasına bağlı olarak daralması sonucu ortaya çıkar. Kapağın kendisi de daralmış olabileceği gibi hipoplastik de olabilir. VSD, sağ ve sol ventriküller arasındaki septumdaki delik olarak adlandırılır. Overriding aorta terimi, aortun normal pozisyonu olan sol ventrikül yerine VSD’nin üzerinden köken alması şeklinde tanımlanır. Sağ ventrikül hipertrofisi ise sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu nedeni ile kas kitlesinin normalden fazla olması durumunu ifade eder (5).

TOF’da VSD vasıtası ile pulmoner ve sistemik dolaşımlardaki kan birbirine karışır. Sağdan sola şant nedeni ile deoksijenize kan sistemik dolaşıma katılır. Bu durum siyanoza neden olur. Şantı oluşturan mekanizma sağ ventrikül ve sol ventrikül arasındaki basınç gradientidir (6).

## 2. Etiyoloji

TOF, multifaktöriyel bir hastalık olup maternal ve fetal komponentleri mevcuttur. Maternal durumlar; tedavi edilmemiş gestasyonel diyabet ve retinoik asit alımı iken fenilketonüri ve kromozomal anomaliler fetus kaynaklı nedenler olarak sıralanabilir. Kromozom anomalilerinden en sık karşılaşılan durumlar; trizomi 21, 18, 13, kromozom 22q11.2 mikrodelsiyonları ve JAG1/NOTCH2

mutasyonlarının olduğu Alagille Sendromudur. Ailesel vakalarda tekrarlama riski %3'tür (7). Bütün bunlara rağmen vakaların %70'inde neden belli değildir (8).

### 3. Epidemiyoloji

TOF, en yaygın görülen siyanotik konjenital kalp hastalığı olup kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %7-%10'unu oluşturur. Yıllık insidansı 4-5/10.000 canlı doğumdur (9).

### 4. Semptom ve Bulgular

TOF vakalarının büyük bir kısmının tanısı fetal ultrasonografi ile antenatal olarak konulabilmektedir. Bu durum ailelere uygun danışmanlık hizmeti verilmesine, kardiyak merkezi olan bir sağlık kuruluşunda doğum olayının gerçekleştirilmesine ve postnatal bakım planlanmasına olanak tanır (1). TOF'un ciddiyetine bağlı olarak tanı doğumdan sonra da konulabilir. Yenidoğanların birçoğunda rutin puls oksimetri kullanımı veya üfürüm varlığı tanı için yol gösterici olabilir. Respiratuvar distres bulguları göstermeyen siyanotik yenidoğan oksijen tedavisine yanıt vermez ve kardiyak outputu güçlüdür. Bu hastaların çoğunda oksijen saturasyonu düzeyleri %80 civarındadır (10).

Sistemik ve vasküler direnç arasındaki denge klinik bulgular açısından oldukça önemlidir. Siyanozun belirginleşmesi genellikle 6. hafta ile 6. ay arasında olmaktadır. Siyanoz oluşumundaki en önemli belirteçlerden bir tanesi sağ ventrikül çıkım yolu darlığının derecesidir. Darlık oranı arttıkça pulmoner vasküler rezistans artar ve bu durum sağdan sola şanti daha belirgin hale getirir. Siyanozun belirginleşmesi ve hipoksik spell ataklarının gelişmesinde iki önemli mekanizma söz konusudur. Sempatik sistemi aktive eden ve kardiyak kontraksiyonları artıran egzersiz gibi durumlarda infundibuler spazm gelişir. Böylece sağ ventrikül çıkım yolu direncindeki yükselmeye bağlı olarak sağdan sola şant miktarı artar. İkinci olarak egzersizde sistemik vasküler rezistans düşer, bu durumda da şantın yönü sağdan sola doğru yönelir. Hastalar bu durumun önüne geçmek için çömelme davranışı geliştirerek sistemik venöz dönüşü artırma çabası gösterirler (11). Oskültasyonda birinci kalp sesi normal olup tek ve şiddetli ikinci kalp sesi mevcuttur. Sol orta-üst sternal sınırda posteriora yayılım gösteren kreşendo-dekreşendo tarzında sistolik ejeksiyon üfürümü duyulabilir. Erken sistolik klik, belirgin ventriküler impuls ve sistolik tril de tespit edilebilecek diğer fizik muayene bulgularındandır. Kollateral dolaşım ve duktus arteriosus varlığında devamlı üfürüm duyulabilir. Ciddi aort yetmezliği



olan hastalarda pulmoner venöz dönüş artışına bağlı göreceli mitral darlık nedeni ile diastolik üfürüm de tespit edilebilir. Söz konusu hastalarda kalp yetmezliği bulgularına dahi rastlanabilir. Ciddi ve uzun süreli siyanoz varlığında çomak parmak gelişebilir. TOF’da özellikle ventriküler veya supraventriküler olmak üzere aritmiler saptanabilir. Başta Down, DiGeorge ve Alagille sendromları olmak üzere vertebral defekt, anal tarezi, trakeoözofageal fistül renal ve uzuv anomalileri gösteren diğer genetik bozukluklar ile de birliktelik gösterebilir. Zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmeyen vakalardaki ciddi hipoksi senkopa ve hatta ani ölüme neden olabilir. TOF’un geç dönem bulguları arasında azalmış egzersiz intoleransı, polisitemi, gecikmiş nörolojik gelişim, büyüme bozukluğu, rekürren solunum yolu hastalıkları, serebral abse ve stroke sayılabilir. (1,2,11,12).

## 5. Tanı

TOF varlığından şüphelenildiğinde ilk olarak elektrokardiyografi (EKG) ve direk göğüs grafisi tetkikleri yapılmalıdır. EKG’de sağ aks deviasyonu ve belirgin sağ ventrikül kuvvetleri mevcuttur. Anterior prekordiyal derivasyonda geniş R dalgaları ve lateral prekordiyal derivasyonlarda geniş S dalgaları görülür. EKG bulguları normal yenidoğan ile benzer olmasına rağmen TOF’daki sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ aks deviasyonu normale dönmez (13). Yaşamın ilk yedi gününden 10 yaşa kadar anormal kabul edilen V1 deviasyonundaki sivri T dalgası TOF’u olan hastaların EKG’sindeki bir diğer bulgu olabilir (14). Şekil 2’de Fallot tetralojisi olan bir hastanın EKG örneği gösterilmiştir.



**Şekil 2.** TOF’da sağ aks deviasyonu, sağ atriyal genişleme ve sağ ventrikül hipertrofisi bulguları ile uyumlu EKG görüntüsü

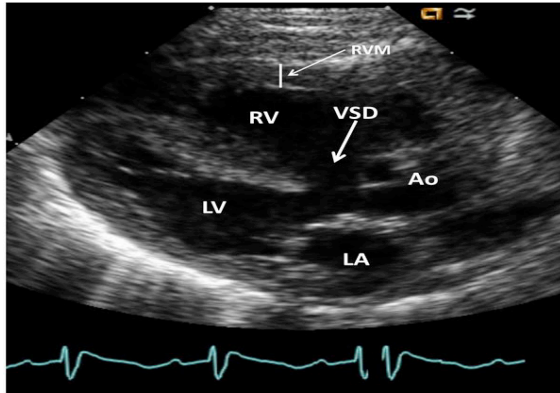
<https://thoracickey.com/tetralogy-of-fallot-4/>

Direk göğüs grafisinde “tahta pabuç” görünümü mevcuttur. Bunun nedeni sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak sağ ventrikül apeksinin yukarı doğru yerleşimi ve hipoplastik pulmoner çıkım yolu nedeni ile mediastinal gölgenin daralmasıdır. Sağ ventrikül çıkım yolu darlığına bağlı olarak pulmoner vasküleritede azalma görülür (şekil 3) (15).



**Şekil 3.** Fallot Tetralojisi direk grafide “tahta pabuç” görünümü  
<https://ykhoa.org/d/image.htm?imageKey=CARD/78997>

Anatomik değerlendirme, sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunun ciddiyeti, VSD yerleşimi ve sayısı, koroner arterler ve aortik arktaki anomali ve varyantlarla ilgili bilgiler vermesi nedeni ile ekokardiyografi (EKO), görüntüleme yöntemleri arasında altın standarttır (Şekil 4).



**Şekil 4.** Fallot Tetralojisi ekokardiyografik görüntülemesi  
**RV:** Sağ ventrikül, **RVM:** Sağ ventrikül kitlesi, **LV:** Sol ventrikül, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **Ao:** Aorta, **LA:** Sol atriyum  
<https://thoracickey.com/tetralogy-of-fallot-4/>

Transözofageal EKO'nun TOF'daki en önemli kısıtlılığı distal pulmoner arterlerin yeterince değerlendirilememesidir. TOF'da azalmış sağ ventrikül çıkış yolu kontraktilesi gibi bölgesel duvar hareket bozuklukları vardır. Erişkin TOF hastalarını kapsayan geniş bir kohort çalışmasında hastaların %21'inde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bozukluk saptanmıştır. Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ile ilişkili olsa da sol ventrikül sistolik disfonksiyonu pulmoner yetmezliğin seviyesi ile ilişkili değildir (16,17).

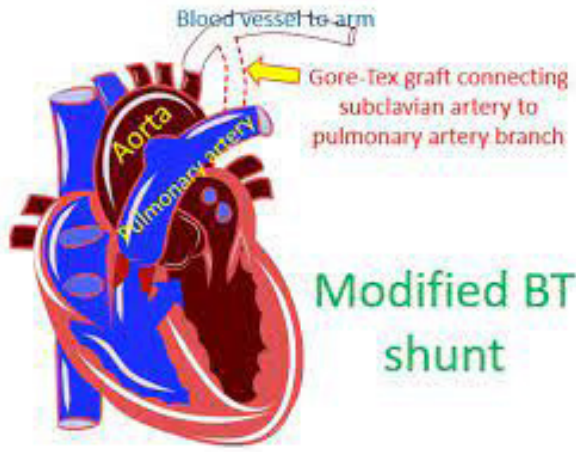
Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi (CMRI) TOF'da bazı durumlarda kullanılmakla beraber özellikle TOF nedeni ile operasyon geçirmiş erişkinlerin anatomisini değerlendirmede önemlidir. TOF onarımı sonrası CMRI kullanımının amaçları şu şekilde sıralanabilir; sol ve sağ ventriküllerin volum, kitle, atım volumü ve ejeksiyon fraksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesi, pulmoner ve triküspid yetmezlikleri, kardiyak output ve pulmoner/sistemik akım oranlarının kantifikasyonu, bölgesel duvar hareket bozukluklarının değerlendirilmesi, sağ ventrikül çıkım yolu, pulmoner arterler, aorta ve aortopulmoner kollaterallerin anatomisinin görüntülenmesi, miyokardial viabilite, rezidüel intra veya ekstra kardiyak şant, aort kapak yetmezliği ve aort boyutu ile koroner arterlerin değerlendirilmesi (16,18).

Ekokardiyografik görüntülemeadaki yüksek sensitivite ve spesifiteye bağlı olarak günümüzde TOF tanısında kardiyak kataterizasyon nadiren kullanılmaktadır. Kardiyak kataterizasyon; obstrüksiyonun seviyesi, pulmoner stenoz veya hipoplazinin değerlendirilmesi, koroner arter anatomisi, kollaterallerin varlığı ile aksesuar septal defektler hakkında bilgi verir. Bunun yanında intrakardiyak basınç ölçümleri yapılmasına da olanak sağlar (1-3).

## 6. Tedavi

Derin hipoksi ve siyanoz bulguları veren ciddi sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan yenidoğanlar, duktal açıklığın ve pulmoner akımın devamı için cerrahi öncesi prostaglandin tedavisine ihtiyaç duyabilirler. Hipoksik spel ataklarında; sistemik vasküler direnci artırmak için diz göğüs pozisyonu verilmesi, pulmoner vazodilatasyon ve sistemik vazokonstriksiyon meydana getirmek için oksijen tedavisi, sağ ventrikül dolumu ve pulmoner akımı geliştirmek için intravenöz sıvı, kasları gevşeterek sağ ventrikül çıkım yolunun rahatlatılması için morfin ve beta blokör ile sistemik afterloadı artırmak için intravenöz fenilefrin uygulanmalıdır. Kalp yetmezliğinin geliştiği durumlarda loop diüretikler ve digoksin, medikal tedavi seçenekleridir (19,20).

TOF cerrahisinde vakaların büyük bir kısmına palyatif prosedürlerden çok düzeltme ameliyatları yapılır. Erken neonatal tamire olanak vermeyen derin siyanozu olan hastalarda sistemik şantın yönünü pulmoner şanta çevirmek temel amaçtır. Bu da çoğunlukla modifiye Blalock-Taussig yöntemi ile olur. Bu şant, teflon veya Gore-Tex kaplı tüp kullanılarak subklaviyen arter ile ipsilateral pulmoner arter arasında ekstrakardiyak bağlantı oluşturularak sağlanır (Şekil 5). Söz konusu şant patent duktus arteriozus (PDA) gibi davranarak soldan sağa sürekli bir akım sağlar. Blalock-Taussig şantı, sağ ventrikül çıkım yolu darlığından bağımsız olarak pulmoner kan akımını artırır, siyanozu düzeltir ve çocuğun gelişimi için zaman kazandırır (5,21).



**Şekil 5.** Fallot tetralojisinde subkalviyen arter ile pulmoner arteri Gore-Tex grefti ile birbirine bağlayan Modifiye Blalock-Taussig şantı

<https://johnsonfrancis.org/general/what-is-blalock-taussig-bt-shunt-operation/>

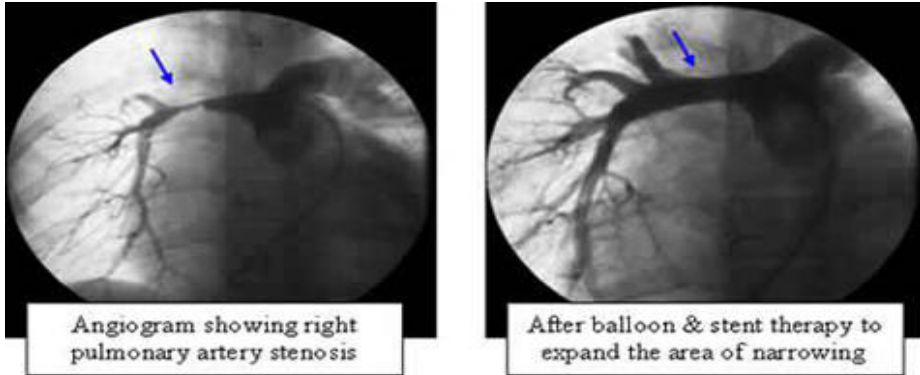
Cerrahi alandaki gelişmelerden önce TOF'lu hastaların yaklaşık yarısı yaşamlarının ilk birkaç yılı içerisinde hayatını kaybediyordu ve kişinin 30 yıldan daha fazla yaşaması nadir görülen bir durumdu. TOF'un ilk intrakardiyak onarımının yapıldığı 1955 yılından günümüze daha küçük yaşta hastalara primer düzeltme cerrahisi yapılmaktadır. Günümüzde çoğu merkez ameliyat için doğum sonrası ilk 3-6 ay arasını tercih etmektedir (22).

TOF'un primer düzeltme ameliyatında VSD'nin yama kullanılarak kapatılması, aortanın sol ventrikülden çıkışının sağlanması, sağ ventrikül çıkım yolundaki kalın kas tabakasının rezeksiyonu ile sağ ventrikül çıkım yolundaki valvüler stenozun azaltılması basamakları uygulanır. Pulmoner kapaktaki darlığın giderilmesinde iki yöntem kullanılabilir. İlk yöntem hafif

dereceli darlıklarda pulmoner kapağın dilatasyonunun yapıldığı kapak koruyucu tekniktir. İkinci yöntem ise ciddi darlıklarda kullanılan transanuler yamadır (6).

Adölesan ve erişkin dönemde pulmoner kapaktaki ilerleyici kaçak, darlık düzeyindeki artış veya sağ ventriküldeki dilatasyon, semptomların belirginleşmesine neden olabilir. Pulmoner kapak yetmezliği durumlarında pulmoner kapak replasmanı veya pulmoner kapak stenozu durumlarında kataterizasyon ile pulmoner kapağın veya pulmoner arterin dilatasyonu uygulanabilecek metodlardandır (23).

Girişimsel kardiyak kataterizasyon yenidoğanlarda ve tam düzeltme ameliyatı için bekleyen infantlarda pulmoner kan akımının artmasına yardımcı olur. Pulmoner valvulotomi veya sağ ventrikül çıkım yoluna stent yerleştirilmesi bu prosedürde uygulanabilecek yöntemlerdendir (Şekil 6). Böylece sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu azalır ve pulmoner perfüzyon artar. İntravenöz prostaglandin ihtiyacını azaltmak için PDA'ya stent de yerleştirilebilir (24).



Şekil 6. Solda; sağ pulmoner arterde darlığın anjiografi görüntüsü, Sağda; Balon ve stent tedavisi sonrası darlığın giderildiğini gösteren anjiografi görüntüsü  
<https://www.nationwidechildrens.org/conditions/tetralogy-of-fallot>

TOF tamiri sonrası yaşam oranları günümüzde oldukça ilerleme kaydetmiştir. Literatürde 40 yaş ve üzeri hasta takiplerini içeren çalışmalar mevcuttur. Perioperatif mortalite %3'lerin altındadır. Koroner ve genetik anomaliler ile prematürite perioperatif mortaliteyi artıran nedenler arasında sayılabilir (25).

TOF tamirinin komplikasyonları olarak; özellikle ventriküler ve supraventriküler taşikardi olmak üzere aritmiler, VSD, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı ve pulmoner kapak yetmezliği gibi rezidüel lezyonlar, sağ ventrikül kompliansında azlama ve plevral efüzyon ile karşılaşılabılır (26).

## 7. Sonuç

Siyanozu neden olan doğumsal kalp hastalıkları içerisinde en yüksek insidansa sahip olan TOF, tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak günümüzde düşük mortalite oranları ile opere edilebilmektedir. Bu sayede TOF hastaları erişkin çağa erişebilmekte ve yaşamlarına normal bir şekilde devam edebilmektedirler.

## KAYNAKÇA

1. Wilson R, Ross O, Griksaitis MJ. Tetralogy of Fallot. *BJA Educ* 2019;19(11):362-369.
2. Diaz-Frias J, Guillaume M. Tetralogy of Fallot. [Updated 2022 Jan 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK513288/>
3. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1-10.
4. Karacaer F. Fallot Tetralojisi Düzeltme Ameliyatı Geçiren Pediyatrik Hastalarda Anestezi Deneyimlerimiz. *GKDA Derg* 2019;25(1):52-60.
5. O'Brien P, Marshall AC. Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2014;130:e26-29.
6. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult; part III: complex congenital heart disease. *Circulation* 2008;117:1340-1350.
7. Michielon G, Marino B, Formigari R, Gargiulo G, Picchio F, Digilio MC, et al. Genetic syndromes and outcome after surgical correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):968-975.
8. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, DePalma SR, Israel SJ, Mesquita SM, et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009;41(8):931-935.
9. Laksano GAK, Tahalele PL. Cyanotic Heart Disease: An Overview of Tetralogy of Fallot. *J Widya Medika Junior* 2022;4(2):87-98.
10. Zmore Z, Sharma A, Carter K, Baghdassarian A. Delayed Presentation of Tetralogy of Fallot with Isolated Cyanosis. *Case Rep Pediatr* 2018;2018:1-4.
11. Önder Ö. Erişkin Yaşa Gelmiş Opere Fallot Tetralojili Hastalarda Uzun Dönem Takip Sonuçları. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul. Uzmanlık Tezi, 2017;19.
12. Kramer HH, Majewski F, Trampisch HJ, Rammos S, Bourgeois M. Malformation patterns in children with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1987;141:789-795.



13. Russo G, Folino AF, Mazzotti E, et al. Comparison between QRS duration on Standard ECG and signal-averaging ECG for arrhythmic risk stratification after surgical repair of of tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:288-292.

14. Al-Hamash SM, Al-Rubaiy F, Hassan D. Electro Cardiographic Features of Patients with Tetralogy of Fallot. *Al-Kidny Col Med J* 2007;4(1):19-22.

15. Maharjan N, Acharya SM. A boot shaped heart. *Student BMJ* 2006;14:414.

16. Villafane J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot Topics in Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2155-2166.

17. Broberg C, Aboulhosn J, Mongeon FR, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2011;107:1215-1220.

18. Starr JP. Tetralogy of Fallot: Yesterday and Today. *World J Surg* 2010;34:658-668.

19. Demirağ MK, Keçeligil HT. Fallot Tetralojisi ve Cerrahi Tedavisi. *Türkiye Klinkleri J Pediatr Sci* 2006;2(12):51-58.

20. Uğurlu ŞB. Fallot Tetralojisi: Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinkleri J Pediatr Sci* 2008;1(5):9-14.

21. Williams WG, Rubis L, Trulser GA, Mustard WT. Palliation of tricuspid atresia: Potts-Smith, Glenn, and Blalock-Taussig shunts. *Arch Surg* 1975;110:1383-1386.

22. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet* 2009;374(9699):1462-1471.

23. Pozzi M, Trivedi DB, Kitchner D, Arnold RA. Tetralogy of Fallot: what operation, at which age. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2000;17(6):631-636.

24. Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant in tetralogy of Fallot. *Heart* 2009;95:142-147.

25. Sarris GE, Comas JV, Tobota Z, et al.: Results of reparative surgery for tetralogy of Fallot: data from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Congenital Database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(5):766-774.

26. Waqar T, Riaz MU, Mahar T. Tetralogy of Fallot repair in patients presenting after infancy: A single surgeon experience. *Pak Med J Sci* 2017;33(4):984-987.

## BÖLÜM VIII

# MİRNA'LAR VE HASTALIK İLİŞKİSİ

### *MiRNA and Disease Relationship*

**Ayşe EROL<sup>1</sup> & Demet KIVANÇ İZGİ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Öğr. Gör.), İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı  
E-mail: [biyoayseerol@gmail.com](mailto:biyoayseerol@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-4454-4651

<sup>2</sup>(Arş. Gör.), İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı  
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Programı  
E-mail: [demet.kivanc@istanbul.edu.tr](mailto:demet.kivanc@istanbul.edu.tr)  
ORCID: 0000-0002-2451-5709

### 1. Giriş

**M**ikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunu düzenleyen bir grup endojen kodlamayan RNA'dır. miRNA hem protein translasyonunu inhibe ederek hem de mRNA bölünmesini teşvik ederek gen ekspresyonunu baskılayan 22 nükleotitik uzunluğunda küçük, kodlamayan RNA molekülleridir (1,2). MikroRNA, 1993 yılında iki farklı çalışmada eş zamanlı olarak *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)'da gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenleyicisi olarak keşfedilmiştir (3,4). İnsan hücrelerinde zamana ve dokuya bağlı ekspresyon modellerine sahip 2300'den fazla farklı miRNA vardır (5,6). miRNA'lar memeli, sinek ve solucan genlerinin %1-2'sini oluşturmakta ve her bir miRNA'nın yüzlerce hedef geni kontrol edebildiği tahmin edilmektedir (4). İnsan genomunda kodlanan binlerce miRNA vardır ve bu miRNA'ların hedef genlerinin hücre gelişimi, farklılaşması, proliferasyonu ve apoptosis yollarında düzenleyici olarak rol oynamaktadır. Düzensiz miRNA ekspresyonunun birçok hastalık patogenezinde yer aldığı bildirilmektedir

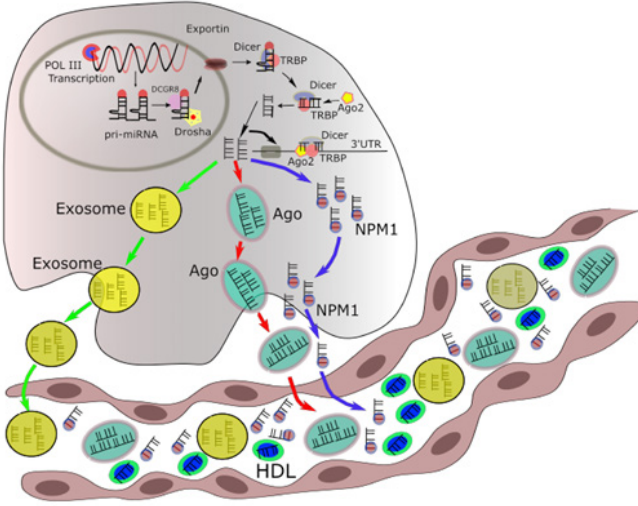


(3). Bu sebeple, miRNA aracılı gen ekspresyonu önemli ve vazgeçilmez bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. miRNA aracılı gen düzenlenmesi RNA interferans (RNAi) olarak bilinen mekanizmanın bir parçasıdır ve bazı küçük RNA'lerden (örn; siRNA, piRNA) oluşmaktadır. siRNA'lar komplementer nükleotid diziler olarak spesifik hedef genlerin ekspresyonunu baskılamak, piRNA'lar germ hattı bütünlük ve fertilitiyi sürdüren aktif mobil elementlerin fonksiyonunu engellemektedir (6).

MiRNA ekspresyonundaki fizyolojik değişiklikler, karmaşık genetik ağların ve bunun sonucunda hücresel sinyalleşme basamaklarının düzenlenmesinde çok önemlidir. Birçok hastalıkta, değiştirilmiş miRNA ekspresyonu, patolojik hücresel değişikliklerin bir parçası olarak protein ekspresyonunun değiştirilmesinde benzer şekilde merkezi bir rol oynar (7). Değişen miRNA ekspresyon seviyelerinin hastalık tanısında biyobelirteç olmasının yanı sıra, bu küçük RNA'lar, bir hastalık fenotipi için çok önemli olan hücre fonksiyonlarının hedeflenen manipülasyonuna yönelik terapötik olarak kullanılması önemlidir (8). MiRNA temelli bir tedaviyi en verimli ve dolayısıyla özellikle çekici kılan şey, tek bir miRNA tarafından düzenlenebilen geniş hedef yelpazesidir (9). Böylece, tek bir miRNA, T hücresi düzenleme merkezi olarak tanımlanan miR-34a-5p için gösterildiği gibi, hedeflenen genlerin her biri üzerinde tüm hücresel yollara yönlendirebilir (9,10). Tam tersi, bir gen veya bir yol tipik olarak birkaç miRNA tarafından düzenlenir, bu da potansiyel olarak insanlardaki moleküler pato-mekanizmaların çoğunluğunu ele alan karmaşık ve güçlü bir düzenleyici ağla sonuçlanır.

Bir miRNA'nın çok adımlı biyogenez süreci nukleusta başlar ve sitoplazmada biter (Şekil 1). İlk olarak, miRNA'lar esas olarak RNA polimeraz II enzimleri tarafından kopyalanır ve ardından kapatılır, birleştirilir ve poliadenile edilir. Bu adımlar, bir veya daha fazla saç tokası yapısına sahip birincil bir miRNA'nın (pri-miRNA) oluşmasıyla sonuçlanır (11,12). Nukleus içinde, pri-miRNA, Drosha (RNase) ve onun kofaktörü DGCR8 tarafından işlenerek 70 ila 100 nt'lik pre-miRNA'lara dönüştürülür ve bunlar, nükleer porlar yoluyla Exportin-5 tarafından sitoplazmaya taşınır (13,14). Daha sonra başka bir RNase olan Dicer, sitoplazmada miRNA zincirini ve onun tamamlayıcı dizisini kapsayan çift sarmallı RNA'ya pre-miRNA'yı keser. Helikaz, bu dubleks miRNA'yı, bir Argonaute proteini (Ago-2) içeren RISC kompleksine dahil edilen, olgun miRNA adı verilen tek bir kısa RNA zincirine sürekli olarak çözer (5). Bu birleşme, RISC kompleksini hedef mRNA'nın 3'UTR'sine yönlendirir ve mRNA bölünmesine (homoloji yüksekse) veya translasyonun inhibisyonuna

neden olur (15). Bu biyogenezinin yanı sıra, miRNA'lar ayrıca Drosha/DGCR8'den bağımsız bir yol olan mRNA öncesi birleştirme makinesi tarafından protein kodlayan genin intronundan işlenir. MiRtronlar olarak adlandırılan bu miRNA'ların ekspresyonu, intronlar veya ekleme bölgesi bağlantılarındaki konumlarındaki konakçı gen ekspresyonu bazıyla ilişkilidir (16-18). MiRtronlar sürekli olarak sitoplazmaya taşınır ve Dicer tarafından işlenir.



**Şekil 1:** miRNA biyogenezisi ve sitoplazmaya taşınması.

(HO, Phuong TB; CLARK, Ian M.; LE, Linh TT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23.13: 7167).

MikroRNA'ların hücreler arası iletişimde rol oynadığı gösterilmiştir (11-16). Hücrelerin dışına göç eden ve vücut sıvılarına giren mikroRNA'lara dolaşımdaki miRNA'lar adı verilir (16). Dolaşımdaki miRNA'ların yaklaşık %90'ının Ago2 (12), NPM 1 (nükleofosmin 1) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (13) dahil olmak üzere proteinlerle kompleks oluşturduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki miRNA'ların diğer %10'u, plazma membranı ile birleşen endozom türevi mikropartiküllerin bir formu olan eksozomlarda (14,17) salgılanır (17). Eksozomda paketlenme veya proteinlerle kompleks oluşturma, miRNA'ları vücut sıvılarındaki RNazların sindiriminden korumak için gereklidir (18). MiRNA'ları içeren eksozom, endositik alım, membran füzyonu veya hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerle bütünleşme yoluyla komşu hücelere girebilir ve mRNA hedeflerini kökenlerinden uzaktan etkileyebilir (19,20). Eksozom içeriğinin menşe hücresine özgü olmasına ve fizyolojik ve patolojik duruma bağlı varyasyona bağlı olarak, eksozomlarda dolaşan miRNA'lar bunu

yansıtabilir (19). Bu nedenle, dolaşımdaki miRNA'lar kullanılarak noninvaziv tanı ve prognoz geliştirilebilir.

Dolaşımdaki bir miRNA biyobelirtecinin klinik uygulamaya girmesi için keşif, doğrulama, doğrulama ve klinik uygulamadan oluşan birkaç önemli adım vardır. Her ne kadar dolaşımdaki çok sayıda RNA biyobelirteçleri farklı popülasyonlar ve hastalık koşullarıyla doğrulanmış olsa da bugüne kadar kliniğe girmeyi başaramadılar. Bu başarısızlığın nedenleri, farklı ölçüm platformlarının kullanılmasına, kullanılan normalleştirme stratejisine ve ırk, yaş, cinsiyet, örneklem türü ve örnek işleme yöntemi gibi diğer faktörlere bağlanabilir ve bu da çalışmalar arasında önemli tutarsızlıklara ve tekrarlanamazlığa yol açar. Klinik kullanıma yönelik dolaşımdaki miRNA bazlı biyobelirteçleri geliştirmek için bu zorlukların üstesinden gelinmelidir. MikroRNA'lar, belirli dokulardaki belirli bir miRNA seviyesinin artırılabilirdiği veya inhibe edilebildiği çok sayıda insan bozukluğu için yeni bir tedavi yaklaşımını temsil eder. Bu kitap bölümü, miRNA'ların hastalık teşhisi ve tedavisindeki uygulama potansiyeli hakkında bilgi sağlamayı amaçlamaktadır.

## 2. MiRNA'ların Hastalıklarla İlişkisi

Dokuya özgü miRNA'lar belirli dokularla ilgili hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ludwig ve ark., çalışmalarında farklı organlardan alınan insan dokusu biyopsilerinde miRNA'ların ekspresyon profilini çıkarmış ve karaciğerde miR-122, beyinde miR-9 ve miR-124, hipofiz bezinde miR-7, deride miR-205-5p, testiste miR-514a-3p ve kolonda miR-192-5p'nin dokuya özgü ekspresyonunu tespit ettiklerini bildirmiştir (21). MiRNA ekspresyon paternindeki değişiklik, kanser, kardiyovasküler hastalık, metabolik hastalık, diyabet ve viral patogenez dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarında gösterilmiştir ve miRNA düzensizliğinin hastalığın ilerlemesinde nedensel bir faktör olduğu doğrulanmıştır (22). Bununla birlikte, başta kanser olmak üzere birçok hastalık türü için tanısız, prognostik ve öngörücü biyobelirteçler olarak spesifik dolaşımdaki miRNA'ları keşfetme girişimleri sürmektedir (23,24).

**2.1. Retinal Hastalıklar:** miRNA'ların retinal gelişimi ve canlılığının yanı sıra retinanın normal işleyişlerinde de önemli roller oynadığı bulunmuştur. Her hücre tipinin kendi miRNA fenotipine sahip olup olmadığı konusu henüz tartışma halinde olmasına rağmen çalışmalar nöral retinada farklı şekilde ifade edilen miRNA'nın varlığını doğrulamıştır (25) ve bunların ifade şekilleri retinal hücre tiplerini ayırt etmek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda miRNA biyogenezinde temel bir enzim olan Dicer'in yokluğunda retinada

miRNA'ların ekspresyonunda azalma gözlemlendiğini bildirmiş olup, bu durum retinal nöronların işlevinin ve canlılığının değişmesine ve nihayetinde görme bozukluğuna yol açabilmektedir (26,27). miR-183/96/182 kümesinin retinal nöronlarda koruyucu bir rol oynadığı ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda transgenik farelerde bu kümenin inaktivasyonunun fotoreseptörlerde kademeli sinaptik bağlantı kusurlarına yol açarak ışığa karşı aşırı hassasiyete ve ciddi retinal dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (28). Oküler bozukluklar için spesifik olarak dolaşımdaki biyobelirteçlerin tanımlanmasını amaçlayan bir çalışmada çeşitli oküler hastalıklardan etkilenen hastaların serumları karşılaştırıldığında miRNA ekspresyonunda 100 kattan fazla fark tespit edildiği bildirilmiştir (29).

**2.2. Nörodejeneratif Hastalıklar:** miRNA'ların değişmiş ifadeleri merkezi sinir sistemi hastalıklarına neden olabilmektedir. Günümüzde miRNA ifadesinin incelenmesi, hastalık tedavisini iyileştirmek için spesifik miRNA'ların ekspresyonunun arttırılması veya inhibe edilmesi de dahil olmak üzere yeni moleküler bilgilerin ve terapötik seçeneklerin yolunu açmıştır. Yapılan bir çalışmada mezenkimal kök hücrelerin (MSC) beyin parankim hücreleriyle eksozomlar aracılığıyla iletişim kurduğu ve miR-133b'nin nöral hücrelere in vitro yatay transferi yoluyla nörit büyümesini düzenlediği gösterilmiştir (30). MSC'lerin inme sonrası nörolojik iyileşmeye katkıda bulunduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir ve serebral iskemi sonrası astrositlere ve nöronlara eksozomlar aracılığı ile miR-133b'nin taşınmasının inme sonrası iyileşmeyi hızlandırdığı yönünde bir teori ortaya atılmıştır (30).

**2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar:** miRNA'lar kalp dokusu gelişiminin tüm aşamalarında önemli bir rol oynamaktadır (31). Çeşitli miRNA'ların ve özellikle miR-143'ün, miyokardiyal hücre morfolojisinin düzenlenmesi, kalp odacıklarının işleyişi ve oluşumu için gerekli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca vasküler düz kas hücresi (VSMC) farklılaşması da miR-143 ve miR-145 aracılığıyla düzenlenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda miRNA'nın düzensizliğinin çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu ve ayrıca akut ve kronik vasküler stresler ile miR-143/145 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (32). MSC-Ekstrasellüler veziküllerle ilişkili miRNA'lar da kardiyolojik işlevin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır ve miR-22 yüklü ekstrasellüler veziküllerin metil CpG bağlayıcı protein 2'yi (Mecp2) hedefleyerek miyokard enfarktüsünü takiben kardiyak yeniden şekillenmeyi teşvik ettiği bulunmuştur (33). Benzer şekilde, miR221 seviyesinin MSC-Ekstrasellüler veziküllerde ana MSC'lere kıyasla anlamlı derecede daha

yüksek olduğu ve p53 yukarı-düzenlenmiş apoptoz modülatörünün (PUMA) ekspresyonunu azaltarak kardiyak korumayı artırdığı bulunmuştur (34).

**2.4. Metabolik Hastalıklar:** MiRNA'lar kolesterol, yağ asidi, glikoz metabolizması ve pankreas adacık fonksiyonu dahil olmak üzere çeşitli metabolik yollarla ilişkilendirilmiştir. Hayvan modellerinde miR-122'nin hedeflenen aşağı regülasyonunun, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca let-7 ve miR-103/107 ailesi glikoz metabolizmasıyla bağlantılıdır. Yapılan çalışmalarda pankreastaki let-7'nin transgenik aşırı ekspresyonunun, glikoz toleransının azalmasına yol açarken, pre-let-7 inhibitör proteini Lin28'in aşırı ekspresyonunun, glikoz alımını iyileştirdiği bildirilmiştir (35).

**2.5. Diyabet:** Çeşitli miRNA'lar, kolesterol ve glikoz metabolizması ve inflamasyonla ilgili anahtar genleri hedef alarak diyabetik komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Diyabetli hastalarda karaciğer, böbrek, pankreas  $\beta$  hücrelerinde ve yağ dokularında miR-29a/29b1/29b2'nin yukarı regülasyonu gözlemlenmiştir (36). Yapılan çalışmalarda miR-200 ailesinin, tip 2 diyabette pankreas beta hücresinin hayatta kalmasını düzenlediği, miR-200a'nın, diyabetik farelerin adacıklarında önemli ölçüde indüklendiği ve  $\beta$  hücrelerinin apoptozuna ve insülin üretiminin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (37). Son zamanlarda, çalışmalarda bir fare diyabet modelinde, sitokin sinyalleme 3 baskılayıcısının (SOCS3) miR-30d tarafından baskılanmasının, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyal yolu (S) yoluyla pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyonlarını koruma görevi gördüğü ortaya konulmuştur (38).

**2.6. Kansere:** miRNA'lar gen ifadesinin kritik düzenleyicisi olarak bilinirler ve kanserde onkogen, metastaz ve çeşitli tedavilere karşı dirençte rol oynarlar. miRNA'lar onkogenler (oncomirs), tümör baskılayıcı genler, pro-metastatik ('metastamiRs') genler ve metastaz baskılayıcı genler olarak sınıflandırılabilir (39). Çok sayıda çalışma, serumda küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile ilişkili miRNA'ların bulunduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada miR-30c-1\*, miR-616\*, miR-146b-3p, miR-566, miR-550 ve miR-939 olmak üzere 6 miRNA'nın adenokarsinomada kontrol serumlarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir (40). Evre-I küçük hücreli olmayan akciğer tümör örneklerinin aynı hastanın sağlıklı dokuları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada miR-486 ekspresyonu kaybının, akciğer kanseri gelişiminde önemli olabileceğini düşündürmektedir. miR-486'nın, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1), IGF1 reseptörü (IGF1R) ve fosfoinositid-3-kinaz, düzenleyici alt birim 1 (alfa) (PIK3R1 veya p85a) dahil

olmak üzere insülin büyüme faktörü (IGF) sinyal bileşenlerini hem in vitro hem de in vivo olarak düzenleyen güçlü bir akciğer kanseri tümör baskılayıcısı olduğu bildirilmiştir (41). Ayrıca miRNA'lar meme kanseri belirteçleri olma potansiyeline de sahiptir. Luminal A benzeri 54 meme kanseri kan örneğini ve 56 normal kan örneğini analiz eden bir çalışma, 3 miRNA'nın (miR-29a, miR-181a ve miR-652) ekspresyonunun, mamografi ile birlikte doğru alt tip spesifik meme tümörü teşhisini kolaylaştırma potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir (42). miR-10b aşırı ekspresyonu sadece meme kanseri modellerinde invazyon ve metastazı başlatmakla kalmaz, aynı zamanda primer meme karsinomlarındaki ekspresyonu da klinik ilerleme ile korelasyon gösterir (43).

### 3. Sonuç

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ifadesinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde işlev gören, küçük kodlamayan RNA'ların bir sınıfıdır. Hücre büyümesi, farklılaşması, gelişimi ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktivite için güçlü düzenleyicilerdir. Pek çok hastalıkla bağlantılıdır ve şu anda miRNA aracılı klinik araştırmalar, kanser ve viral enfeksiyonun tedavisi için umut verici sonuçlar göstermiştir.

### Kaynakça

1. Fu, G.; Brki'c, J.; Hayder, H.; Peng, C. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 5519–5544. (CrossRef) (PubMed).
2. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7167. Published 2022 Jun 28. doi:10.3390/ijms23137167.
3. Lee RC., Feinbaum RL., Ambros V., 1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75, 843-854.
4. Wightman B., Ha I., Ruvkun G., 1993. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, 75, 855-862.
5. Ludwig, N. et al. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res.* (2016),44, 3865–3877.
6. Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic. *Trends Genet.* 2022;38(6):613-626. doi:10.1016/j.tig.2022.02.006.

7. Subramanian, S. and Steer, C.J. (2019) Special issue: MicroRNA regulation in health and disease. *Genes (Basel)* 10 5.

8. Huang, W. (2017) MicroRNAs: Biomarkers, diagnostics, and therapeutics. *Methods Mol. Biol.* 1617, 57–67 6.

9. Gebert, L.F.R. and MacRae, I.J. (2019) Regulation of microRNA function in animals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 21–37 7.

10. Hart, M. et al. (2019) miR-34a as hub of T cell regulation networks. *J. Immunother. Cancer* 7, 187.

11. HO, Phuong TB; CLARK, Ian M.; LE, Linh TT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23.13: 7167.

12. Lee, Y.; Ahn, C.; Han, J.; Choi, H.; Kim, J.; Yim, J.; Lee, J.; Provost, P.; Rådmark, O.; Kim, S. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003, 425, 415–419. (CrossRef).

13. Denli, A.M.; Tops, B.B.; Plasterk, R.H.; Ketting, R.F.; Hannon, G.J. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 2004, 432, 231–235. (CrossRef).

14. Yi, R.; Qin, Y.; Macara, I.G.; Cullen, B.R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev.* 2003, 17, 3011–3016. (CrossRef) (PubMed).

15. Bartel, D.P. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell* 2004, 116, 281–297. (CrossRef).

16. Isik, M.; Korswagen, H.C.; Berezikov, E. Expression patterns of intronic microRNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Silence* 2010, 1, 5. (CrossRef).

17. Ramalingam, P.; Palanichamy, J.K.; Singh, A.; Das, P.; Bhagat, M.; Kassab, M.A.; Sinha, S.; Chattopadhyay, P. Biogenesis of intronic miRNAs located in clusters by independent transcription and alternative splicing. *RNA* 2014, 20, 76–87. (CrossRef).

18. Westholm, J.O.; Lai, E.C. Mirtrons: microRNA biogenesis via splicing. *Biochimie* 2011, 93, 1897–1904. (CrossRef) (PubMed).

19. Valadi, H.; Ekström, K.; Bossios, A.; Sjöstrand, M.; Lee, J.J.; Lötvall, J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007, 9, 654–659. (CrossRef).

20. Morello, M.; Minciacchi, V.; De Candia, P.; Yang, J.; Posadas, E.; Kim, H.; Griffiths, D.; Bhowmick, N.; Chung, L.; Gandellini, P. Large oncosomes



mediate intercellular transfer of functional microRNA. *Cell Cycle* 2013, 12, 3526–3536. (CrossRef).

21. Ludwig, N., Leidinger, P., Becker, K., Backes, C., Fehlmann, T., Pallasch, C., ... Keller, A. (2016). Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Research*, **44**(8), 3865–3877

22. Paul, P., Chakraborty, A., Sarkar, D., Langthasa, M., Rahman, M., Bari, M., ... Chakraborty, S. (2018). Interplay between miRNAs and human diseases. *Journal of Cellular Physiology*, **233**(3), 2007–2018

23. Jamali, L., Tofigh, R., Tutunchi, S., Panahi, G., Borhani, F., Akhavan, S., ... Mirzaei, H. (2018). Circulating microRNAs as diagnostic and therapeutic biomarkers in gastric and esophageal cancers. *Journal of Cellular Physiology*, **233**(11), 8538-8550. (epub ahead of print)

24. Salehi, M., & Sharifi, M. (2018). Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities. *Journal of Cellular Physiology*, **233**(9), 6370–6380.

25. Andreeva K, Cooper NG (2014) MicroRNAs in the neural retina. *Int J Genomics* 2014:165897. doi: 10.1155/2014/165897

26. Damiani D, Alexander JJ, O'Rourke JR et al (2008) Dicer inactivation leads to progressive functional and structural degeneration of the mouse retina. *J Neurosci* 28(19):4878–4887. doi: 10.1523/jneurosci.0828-08.2008.

27. Pinter R, Hindges R (2010) Perturbations of microRNA function in mouse dicer mutants produce retinal defects and lead to aberrant axon pathfinding at the optic chiasm. *PLoS One* 5(4), e10021. doi: 10.1371/journal.pone.0010021

28. Lumayag S, Haldin CE, Corbett NJ et al (2013) Inactivation of the microRNA-183/96/182 cluster results in syndromic retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(6):E507– E516. doi: 10.1073/pnas.1212655110

29. Ragusa M, Caltabiano R, Russo A et al (2013) MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases. *Mol Vis* 19:430–440

30. Xin H, Li Y, Buller B et al (2012) Exosomemediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 30(7):1556–1564. doi: 10.1002/stem.1129.

31. Romaine SP, Tomaszewski M, Condorelli G et al (2015) MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart* 101(12):921–928. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305402

32. Zhao W, Zhao SP, Zhao YH (2015) MicroRNA-143/-145 in cardiovascular diseases. *BioMed Res Int* 2015:531740. doi: 10.1155/2015/531740



33. Feng Y, Huang W, Wani M et al (2014) Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecn2 via miR-22. *PLoS One* 9(2), e88685. doi: 10.1371/journal.pone.0088685

34. Yu B, Gong M, Wang Y et al (2013) Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles. *PLoS One* 8(8), e73304. doi: 10.1371/journal.pone.0073304

35. Hammond, S. M. (2015). An overview of microRNAs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 87, 3–14

36. Rupaimoole, R., & Slack, F. J. (2017). MicroRNA therapeutics: Towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(3), 203–222

37. Belgardt, B. F., Ahmed, K., Spranger, M., Latreille, M., Denzler, R., Kondratiuk, N., ... Stoffel, M. (2015). The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 21(6), 619–627

38. Wang, S., Wen, X., Han, X. R., Wang, Y. J., Shen, M., Fan, S. H., ... Zheng, Y. L. (2018). MicroRNA-30d preserves pancreatic islet  $\beta$ -cell function through negative regulation of the JNK signaling pathway via SOCS3 in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Journal of Cellular Physiology*, 233(9), 7343–7355

39. van Schooneveld E, Wildiers H, Vergote I et al (2015) Dysregulation of microRNAs in breast cancer and their potential role as prognostic and predictive biomarkers in patient management. *Breast Cancer Res* 17:21

40. Rani S, Gately K, Crown J et al (2013) Global analysis of serum microRNAs as potential biomarkers for lung adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther* 14(12):1104–1112. doi: 10.4161/cbt.26370

41. Peng Y, Dai Y, Hitchcock C et al (2013) Insulin growth factor signaling is regulated by microRNA-486, an underexpressed microRNA in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(37):15043–15048. doi: 10.1073/pnas.1307107110

42. Zhu J, Zheng Z, Wang J et al (2014) Different miRNA expression profiles between human breast cancer tumors and serum. *Front Genet* 5:149. doi: 10.3389/fgene.2014.00149

43. Gee HE, Camps C, Buffa FM et al (2008) MicroRNA-10b and breast cancer metastasis. *Nature* 455(7216):E8–E9. doi: 10.1038/nature07362 , author reply E9

## BÖLÜM IX

# İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

### *Inflammatory Bowel Diseases*

**Mahsum BARÇİN<sup>1</sup> & Burak Veli ÜLGER<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr.), Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D.

E-mail: dr.mahsumbarcin@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-9313-9372

<sup>2</sup>(Prof. Dr.), Dicle Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D.

E-mail: bvulger@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9843-6301

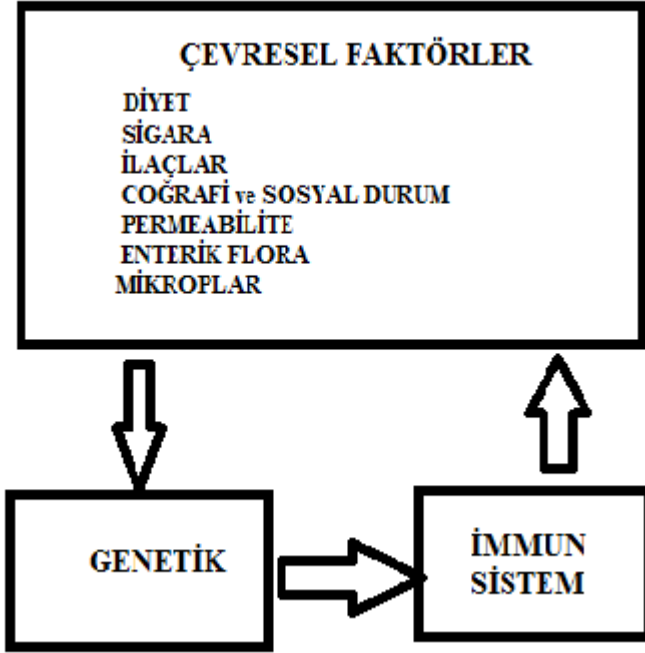
### 1. Giriş

**İ**nflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemde (GİS) kronik seyreden, alevlenme ve remisyon dönemleriyle karakterize olan ve inflamatuvar hastalık grubunda yer almaktadır (1).

İBH grubunda yer alan hastalıklar arasında;

- Ülseratif Kolit ve
- Crohn Hastalığı olmak üzere iki ana klinik türü yer almaktadır (2,3).

İBH'nın **etiyoloji** ve patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte rol oynayan faktörler arasında genetik, çevresel faktörler (oral kontraseptif ilaçlar, stres, psikolojik faktörler, diyet, sezeryan ile gerçekleşen doğumlar, pediatrik dönemde geçirilen enfeksiyonlar) (4), belirli antijenlere karşı aşırı immün yanıt gibi bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin (Mikobakterium paratuberkulosis, E.Coli, Entamoeba Histolitika, Yersinia Enterokolitika) (5) rol oynadığı düşünülmektedir (6-8). Bu konuda İBH'ye sebep olabilecek genlerin kromozomal lokalizasyonları ve hangi tip genin rol oynadığı ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (9).



Şekil 1. İBH’de Etyolojik Faktörler

İBH insidansının yaygın olduğu bölgeler arasında Kuzey Amerika, Birleşik Krallık, Kuzey Avrupa ve Faroe Adaları yer almaktadır (10,11). Giderek insidansında artış olan İBH grubunda çocuklar ve 60 yaş üstü kişiler başta olmak üzere yüksek risk grubunda yer almaktadır (12). Dünyada İBH’ den etkilenen kişi sayısı 1990 yılında 3,7 milyondan 2017’de 6,8 milyona yükselmiştir (13).

Her iki hastalık türünün de kendine özgü ayırt edici klinik bulguları olmasına rağmen, vakaların ortalama %10-15’ini ‘sınıflandırılmamış kolit grubu’ hastalıklar oluşturmaktadır (14). Hastalığın tanı yöntemleri arasında;

- Anemnez,
- Fizik muayene,
- Laboratuvar tetkikleri,
- İnvaziv ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve
- Endoskopik biyopsi alınması yer almaktadır (15).

## 2. Ülseratif Kolit (ÜK)

Sıklıkla kalın bağırsağın rektum kısmında görülen tunika mukoza tabakasında, bağırsak dokusunda tekrar eden inflamasyonla karakterize ve sık tekrarlayan kanlı diyare ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır (16). Hastalık genellikle rektumda

başlamasına rağmen bütün kolon segmentlerine yayılım gösterebilir, fakat nadir bulgularda ileumun da bu durumdan etkilendiği görülmüştür. İleumda tutulum görülürse eğer bu forma backwash ileit adı verilir (17-19).

ÜK insidansı geçen her yıl artış gösterirken, sanayileşme ve uzun yaşam süresi bu duruma sebep olabilecek faktörler arasında yer almaktadır (20). Erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenirken (21), Türkiye'deki insidansı 4,4/100000 olarak belirlenmiştir (22).

Sigara içen bireylerde Ülseratif kolit görülme olasılığı düşükken, Chron hastalarında medikal tedaviye kötü yanıt ve hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği görülmektedir (23-25). Hem ÜK hem de CH'de Il-23 sitokinlerinin Th 17 hücreleri aktif hale geldiği de bilinmektedir (26-28). Yapılan araştırmalarda deneysel kolit modeli oluşturulan hayvanların koşulları steril iken ÜK'nin gelişmediği, fakat ortama bakteriler eklendiğinde ÜK'nin daha kolay geliştiği gözlenmiştir (29,30).

Ülseratif kolit'in semptomları arasında;

- Diyare
- Tenesmus
- Acil dışkılama isteği
- Hematokezya
- Kilo kaybı
- Halsizlik
- Ateş
- Rektal kanama
- Artrit
- Üveit
- Otoimmün karaciğer hastalığı
- Venöz tromboembolizm
- Nadiren anemi
- Albümin düşüklüğü
- Periferlerde ödem gelişmesi yer almaktadır (18).

Hafif semptomlarda günde 4-5 kez dışkılama görülürken, ciddi semptomlarda günde 10 ve üzeri kanlı dışkılama ve karın ağrısı görülebilmektedir (31,32).

### **2.1. Cerrahi Yaklaşım**

ÜK'de kolektomi küratiftir. Pankolitli hastaların önemli bir kısmı genellikle medikal tedaviye yeterli yanıt vermediği için kolektomi yapılır.

ÜK için uygulanan standart cerrahi uygulama total kolektomi ve ileostomidir. Alternatif cerrahi yöntemi total proktokolektomi ve ileoanal poş anastomozudur. Kolektomi veya diğer ameliyat kararı hastanın yaşına, sosyal durumuna, hastalık süresine ve malignite riskine göre uygulanabilir (33,34).

### 3. Crohn Hastalığı (CH)

Crohn hastalığı ise ağızdan başlayarak anüse kadar devam edebilen ve neredeyse bütün gastrointestinal sistemi etkileyebilen lezyonlar ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık türüdür (35). İnflamasyon tunika mukozadan başlayıp, tunika seroza tabakasında dahi tutulum gösterebilmektedir. Erken evrede Tunika mukoza tabakasının Lamina propriasında kriptit abseler eşlik ederken, ileri evrelerde kript yapısı tamamen bozulmaktadır (36). Buna bağlı olarak geçen sürede kronik inflamasyon durumu, kas hücreleri proliferasyonu ve fibrotik değişimlerden kaynaklı darlık veya penetrasyon gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (21). Nonkazeöz granülomlar hastalığa özgü olmamakla birlikte hastalığın diğer klasik özellikleriyle birlikte bulunması tanıyı doğrular (37).

Crohn hastalığının üç farklı klinik türü bulunmaktadır. Bunlar;

- İnflamatuvar Crohn hastalığı,
- Penetran- fistülizan Crohn hastalığı,
- Obstruktif- stenozan Crohn hastalığı'dır.

Crohn hastalığının semptomları arasında;

- Özellikle sağ alt kadranda ağrı,
- İshal
- Halsizlik
- Bulantı ve kusma
- Yorgunluk
- Hematokezya
- Ateş
- Kilo kaybı
- Kabızlık
- Karında gerginlik yer almaktadır (38).

Crohn hastalığına bağlı gelişebilecek komplikasyonlar arasında;

- Fistül,
- Abse,

- Perianal hastalıklar (deri katlantısı şeklinde),
- Obstrüksiyon,
- Kolon kanserleri,
- Hodgkin lenfoma,
- Vulva,
- Anal karsinom yer almaktadır (39).

### 3.1. Cerrahi Yaklaşım

CH'li hastalarda medikal tedavinin yetersiz kalınması söz konusu olduğu zaman veya komplikasyon gelişiminde cerrahi tedavi yöntemlerine başvurulur (40,41). Crohn tanılı hastalarda bağırsak rezeksiyonu küratif bir tedavi yöntemi değildir çünkü hastalığın nüks oranı oldukça yüksektir. Rezeke edilecek olan bağırsak segmenti mümkün olduğunca kısa olmalıdır (42). CH tanılı hastalarda hastalık sadece rektumda tutulum gösteriyorsa eğer total kolektomi yapıp hastaya ileostomi açılması önerilmektedir (43).

## 4. Sonuç

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarını önlemek için dikkat edilmesi gereken bazı kurallar vardır. Bunlar;

- Beslenme düzenine dikkat edilmesi
- Stresten kaçınılması
- Aktif fiziksel yaşam
- Sigara kullanımının bırakılması gibi.

Ancak her hastalıkta erken tanı önemli olduğu gibi İBH'li hastalarda da erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu yüzden aşırı kilo kaybı, ishal, karın ağrısı ve ateş gibi semptomların ortaya çıkması durumunda en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalı, gerekli tetkikler yaptırılmalıdır.

## Kaynakça

1. Miranda Bautista J, Banares R, Vaquero, J. The Gastrointestinal System: Anatomy and Sources of Oxidative Stress. In Gastrointestinal Tissue: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. Elsevier Inc. 2017; 3–20.
2. Long MD, Hutfless S, Kappelman MD, Khalili H, Kaplan GG, Bernstein CN. Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States. Inflammatory Bowel Diseases. NIH Public Access. 2014.

3. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. (2015a). The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015;8(12): 22529.

4. Kirsner JB. Overview of Etiology, Pathogenesis and Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (editors). *Bockus Gastroenterology*, 5th Edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995: 1293-1317.

5. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut*, 2001;49:755-757

6. Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Digestive and Liver Disease*. Elsevier. 2012.

7. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2013;7(4):322–337

8. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein, M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut*, 1996; 39(5): 690–697.

9. Bamias G, Nyce MR, De La Rue S, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*, 2005;143(12):895-904.

10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017;390(10114):2769-78.

11. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Informa Healthcare. 2015.

12. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders. 2017.

13. GBD. Inflammatory Bowel Disease Collaborators. "Chirping children in 195 countries and territories, diary and national river, 1990 to 2017: An analysis of the study system for Global Burden 2017", *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5:17.

14. Fellows I, Freeman J, Holmes G. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85. *Gut*, 1990;31(11):1262-1265.

15. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*.2017;44(4):673-92.

16. De Dombal FT. Ulcerative Colitis: Epidemiology and Aetiology, Course and Prognosis. *British Medical Journal*, 1971;1(5750): 649–650.
17. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73.
18. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):463-6.
19. Roose L, D’Cunja J, Biedermann L. [Ulcerative colitis]. *Praxis (Bern 1994)*. 2016;105(11):607-15.
20. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
21. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus Jr EV. Incidence and prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(6):857- 63.
22. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.
23. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2014;8(8):717-25.
24. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):855-62.
25. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(11):1462-71. doi:
26. Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res*. 2016;8(6):2490-7.
27. Lee SH, Kwon JE, Cho M-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26-42..
28. Abraham C, Cho JH. IL-23 and Autoimmunity: New Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Medicine*. 2009;60(1):97-110.
29. Pelloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe*. 2013;24:102-6.
30. Kullberg MC, Jankovic D, Feng CG, Hue S, Gorelick PL, McKenzie BS, et al. IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med*. 2006;203(11):2485-94



31. Demir N, Erzin YZ. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında klinik belirtiler. Güncel Gastroenterol. 2014; 18-24.
32. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. American Journal of Gastroenterology. 1990;85(6).
33. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. World J Gastroenterol. 2012;18(16):1861-70.
34. Millán Scheiding M, Rodriguez Moranta F, Kreisler Moreno E, Golda T, Fraccalvieri D, Biondo S. Current status of elective surgical treatment of ulcerative colitis. A systematic review. Cir Esp. 2012;90(9):548-57..
35. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd. 2017.
36. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1994;107(3):755-63.
37. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. Gut. 1991;32(12):1514-20.
38. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. Crohn's disease. BMJ: British Medical Journal. 2014;349:g6670
39. Li XH, Feng ST, Cao QH, Coffey JC, Baker ME, Huang L, et al. CT grade of creeping fat assessed by enterography, intestine in patients with Crohn's disease associated with fibrotic stricture: a potentially new index of mesenteric creeping fat, J Crohn's Colitis, 2021; 15(7):1161-1173.
40. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. J Gastrointest Surg. 2007;11(6):791-803.
41. Koganei K, Tatsumi K, Futatsuki R. Surgical treatment for Crohn's disease. Nihon Rinsho. 2017;75(3):426-32.
42. Shaffer VO, Wexner SD. Surgical management of Crohn's disease. Langenbecks Arch Surg. 2013;398(1):13-27.
43. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. Int J Colorectal Dis. 2021;36(6):1133-45.

## BÖLÜM X

# UZUN YAŞAM SÜRESİNE SAHİP GLİOBLASTOMA MULTİFORME HASTALARINDA KLİNİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

### *Clinical and Molecular Features in Glioblastoma Multiforme Patients with Long Survival Expenses*

Luay ŞERİFOĞLU

(Op. Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye

Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

E-mail: luaybeyin@gmail.com

ORCID:0000-0003-0253-9950

### 1. Giriş

**M**erkezi sinir sisteminin en yaygın ve kötü huylu glial tümörü glioblastoma multiforme (GBM) olarak adlandırılır. Kötü huylu astrositomların %80'i, tüm tümörler arasında en kısa yaşam sürelerinden birine sahip olan GBM'lerdir. Tanı konulduktan sonra tipik sağ kalım süresi 14,2–16 aydır (1). Yapılan araştırmalara göre tüm hastaların ancak %2-3'ünün yaşam beklentisi üç yıldan fazladır (2). Diğer kanserlerde olduğu gibi, mevcut kötü prognoz, çok sayıda genetik anormalliğin birikmesinden kaynaklanmaktadır. GBM dokusunun tümör hücrelerinde yaşam sinyallerinin aktivasyonunun artması, anjiyogenezis, kontrolsüz proliferasyon, doku invazyonu ve apoptoza direnç gelişimi, genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu hastalığın hayatta kalmasına önemli katkı sağlayan histopatolojik faktörler olarak öne çıkmaktadır. Primer ve sekonder GBM hastalarının %45'inde PDGFRA mutasyonları (otokrin büyümeye neden olan) %13 oranında, EGFR mutasyonları ise %45'inde bulundu. Ayrıca sinyal sorunları (NF1, AKT, p13K, PTEN) ve hücre döngüsü düzenleme bozuklukları (p53, CDKN2A, RB) bildirilmiştir (3).

## 2. Hastanın Yaşı ve Performans Skoru

Hasta sağkalımının Karnofsky Performans Puanı (KPS) ve yaş ile olan ilişkisi birçok klinik araştırmada gözlemlenmiştir. Yüksek dereceli gliomalar için yapılan üç prospektif çalışmada, 50 yaşın altındaki, klinik durumu iyi olan ve yüksek KPS'li hastaların ortalama yaşam beklentisi 17 aydır; 50 yaş üstü ve KPS'si düşük olan hastaların ortalama yaşam beklentisi 4,5 aydır (4). Shinojima ve ark. 117 glioblastomlu hastadan 5 yıldan uzun yaşayan 6 hastayı inceleyerek kadın cinsiyet, KPS yüksekliği ve genç olan hastaların prognozunun daha iyi olduğunu rapor etmişler (5). Diğer bir çalışmada uzun yaşam süresi olan hastaların preoperatif KPS > 80 olduğu gözlemlenmiştir (6). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki KPS yüksek hastaların yaşam sürelerinde göreceli olarak artışlar olsa da bu süreler ortalama 6 ayı geçmemektedir.

## 3. Histopatoloji ve Genetik

Histolojik yapılarında hücresel stromada önemli ölçüde pleomorfizm, mitotik aktivite, nükleer atipi, arteriyel tromboz ve mikrovasküler proliferasyon bulunan infiltratif astrositik tümörlerdir. Hem Ki-67 pozitifliği hem de glial fibriler asidik protein (GFAP) yaygındır. 2001 yılında tamamlanan 32 hasta ile yapılan bir araştırmada, Ki-67 okumalarının prognoz ile ilişkili olduğu varsayılmıştır; ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bunun böyle olmadığını göstermiştir (7). Glioblastomalar hem eski hem de yeni kanama bölgeleri ve kesit yüzeylerini çevreleyen merkezi nekroz içeren, önemli ölçüde vaskülarizasyona sahip kırmızımsı gri kitlelerdir. Sıklıkla çok miktarda kolajen içerir. Glioblastomadaki tümörler genellikle büyüktür. Lobun çoğuna yayılabilir. Hiperselüler doku nekrotik alanı çevreler. Kortikal infiltrasyon, beyaz cevherin daha kalın olan gri kenarını yerinde tutar. Yüksek dereceli gliomalar, genişletilmiş bir çekirdeğe ve kalın eozinofilik sitoplazmaya sahip büyük hücreler olan gemistositik astrositler (%20'den fazla) mevcut olduğunda agresiftir. Bir tümör hücresi, nüfuz edebilmesi için öncelikle oluşturduğu tümör kütesinden ayrılmalı ve çevreleyen dokuya bağlanmalıdır. Adezyon molekülü rolü olan bir transmembran glikoprotein CD44'tür. Hyaluronik asit, bu etki sırasında ligandı olarak görev yapar. İnvazyonla bağlantılı olmasına rağmen, CD44 ekspresyonu sonucun bir göstergesi değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, CD44'ü hedefleyen monoklonal antikorların tümör istilasını azalttığı bulunmuştur. Bir CD44 bölünme ürünü ADAM-10 ve 17'dir. Bu proteinler aynı zamanda hücre göçünün başlamasından da sorumludur. Hücre proliferasyonu

Nöral Hücre Adhezyon Molekülü (NCAM) ile azaltılır. Cadherin, kalsiyuma bağımlı bir transmembran hücre adezyon proteindir. E-Cadherin ifadesinin kaybı, artan invazivliği ve metastatik potansiyeli öngörür. N-Cadherin'in göçü başlatan protein olduğu tespit edilmiştir. Hücre dışı matrise yapışmayı destekleyen ve göç ve anjiyogenezde yardımcı olan Tenascin-C, istilanın erken evrelerinde rol oynar. Ek olarak, yapışmayı teşvik eden integrinler bu zaman çerçevesine katılır. Hücre dışı matris, ADAM, uPA ve katepsin gibi matris metaloproteazları tarafından yeniden modellenir. Patients with glioblastoma had elevated levels of cathepsin B, D, L, and S expression. Cathepsin D stimulates matrix metalloproteinases and uPA while activating cathepsin B. If Cathepsin B is inhibited, invasion can be stopped. In patients with gliomas, cathepsin D can be utilized as a predictor of poor outcomes. Tümör hücresi migrasyonu, Dağılım Faktörü/Hepatosit Büyüme Faktörü (SF/HGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) tarafından etkilenir. Özellikle EGFR (+) glioblastoma için kötü prognoz işaretidir (2,4,8). Dev hücreli glioblastoma, 40 yaşın altındaki hastalarda daha sık görülür. Glioblastomaların %5'ini oluşturan bu tümör alt grubu, genç hastalarda oldukça nadirdir. Bazı dev hücreli gliomaların sınırları vardır ve bu nedenle metastatik karsinomla karıştırılabilir. Diğer glioblastoma türlerine göre P53 mutasyonları daha sıktır ve prognozu daha iyidir (8). Shinojima ve ark. 5 yıldan uzun yaşayan 117 glioblastoma hastasının 6'sında supratentoryal, dev hücreli tip, kadın, KPS'si yüksek ve genç hastalarda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır (5). Oligodendroglioma benzeri bölgeler glioblastomalarda bulunabilir ve bu bölgelerin boyutu ve sıklığı değişebilir. Geleneksel glioblastomalardan daha olumlu bir görünüme sahiptirler. Hem birincil (de novo) hem de ikincil GBM mevcuttur. Bu iki kategori, çeşitli yaş gruplarını etkiler ve çeşitli genetik yollar boyunca gelişir. Yaşlı insanlar sıklıkla birincil GBM yaşarlar. %70 LOH ekspresyonları, %36 EGFR amplifikasyonları/ mutasyonları, %28 p53 mutasyonları, %25 PTEN mutasyonları, %31 p16 delesyonları ve 10. kromozomda MDM2 ayırt edici özellikleridir. Sekonder glioblastoma tipik olarak gençlerde teşhis edilirken, bu hastaların %63'ünde p53 mutasyonları ve %63'ünde kromozom 10'da LOH vardır. Hastaların %8'inde EGFR amplifikasyonları, %19'unda p16 delesyonları ve %4'ünde PTEN değişiklikleri vardır. 60 yaşın üzerindeki GBM hastalarında çoğu MIB proliferasyonu vakası belgelenmiştir. Bu değişiklikler moleküler açıdan tartışmalıdır. Örneğin, mükemmel bir prognostik belirleyici, birincil GBM'li vakalarda p53 mutasyonlarının varlığıdır. Deighton ve arkadaşları. Gliomaların patofizyolojisine bakmak için 2010 yılına kadar yapılan araştırmaları ve kendi

araştırmalarını gözden geçirdiler ve sonuç olarak GBM'li hastaların %45'inde EGFR mutasyonlarını ve GBM'li hastaların %13'ünde (sorumlu olan) PDGFRA mutasyonlarını keşfettiler. Sinyal eksiklikleri (NF1, AKT, p13K, PTEN) ve hücre döngüsü düzenleme bozuklukları (p53, CDKN2A, RB) de tanımlanmıştır (6). Hastalığın dört moleküler alt tipi vardır: pronöral, nöral, klasik ve mezenkimal. Mevcut alt tipler ve yaşam beklentisinin ilişkili olduğu gösterildi. Yaşam süresi olağanüstü uzun olan hastalarda pronöral alt tiplerin daha yaygın olduğu gözlenmiştir (9). 519 hasta üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, uzun yaşam beklentisi olan 65 hasta, patoloji testlerinde belirgin bir CD8+ T hücre infiltrasyonu göstermiştir (10). GBM'li bireylerde karsinogenez sürecini anlamak ve tedavi sırasında prognozu etkileyen temel unsurları belirlemek, genetik arka planın ortaya çıkarılmasıyla mümkün olmaktadır. Klinik, sitogenetik ve yaşam süresi özellikleri, birincil ve ikincil GBM arasında değişebilir. Uzun zamandır kanserin başlamasında rolü olduğu bilinen p53 tümör proteini, p53 tümör baskılayıcı gen tarafından üretilir ve hücre döngüsü, apoptoz, DNA onarımı, genom stabilitesi ve bu yoldaki mutasyonları kontrol eder (11). Birincil ve ikincil GBM çeşitli özellikleri paylaşırsa da, değişen yaşam dönemleri ve kısmen işlenmiş karsinogenez ile iki farklı süreçtir (12). GBM vakalarının çoğu, malign prekürsör lezyonların hemen görülmediği ve denovo gözlemlendiği, hızlı gelişen bir karsinogenez süreci olan birincil GBM'dir. Düşük dereceli yaygın astrositom veya anaplastik astrositom yavaş yavaş ikincil GBM'ye ilerleyebilir (12). Ancak, bu süreçlerin her ikisi de kasvetli bir görünüme sahiptir. Çok sayıda araştırma, GBM'lerin, hücreyi oksidatif strese karşı koruyan izositrat dehidrojenez-1 (IDH-1) enzimi geninde mutasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (13). Vahşi tip IDH tipi özellikle göze çarpıyordu. Bu mutasyon bir onkogene dönüşür ve tümörlere özgüdür. Bu ortamda HIF-1'de artış olur ve anjiyogenez, invazyonu ve düşük oksijen basıncına toleransı kontrol eden genler aktiftir (3,14). IDH-1'in amino asit argininini içeren amino asit pozisyonu 132 (R132) bir mutasyona sahiptir. Arginin'in histidin'e (R132H) dönüşümü, en sık meydana gelen %90 amino asit ikamesidir. GBM'lerin %6-12'sinin bu mutasyonu taşıdığı saptanmıştır. Sekonder glioblastomalarda %50-88 oranında görülen bu mutasyon, primer grupta %3-7 oranında bulunmuştur. IDH mutasyonlu gliomalar, vahşi tip olanlardan daha az agresiftir. Bilinen klinik ve moleküler prognostik değişkenlerden sonra hayatta kalma açısından IDH-1 mutasyonu önemli bir role sahiptir. Mutasyona sahip grubun hayatta kalma oranı daha uzundur. RT veya KT yanıtları, IDH durumu kullanılarak tahmin edilemez. IDH-1 R132 mutasyonları şu anda özel tedaviler geliştirmek için

incelenmektedir (9) IDH-1 veya 2 mutant genleri ve 1p/19q kodlayan genlerin her ikisi de kapsamlı seriler kullanılarak yapılan araştırmalarda keşfedilmiştir. Daha da şaşırtıcı olanı, IDH-1 mutasyonunun ortak bir glial öncü hücrede bulunabilmesi ve gliomagenezin çok erken evrelerinde var olduğunun varsayılmasıdır (15). MGMT aktivasyonu, GBM işlemleri sırasında düzenli olarak ortaya çıkan başka bir konudur. Araştırmalara göre, GBM'nin tekrarlaması, bu enzimin hücre tipine göre değişen aktivitesindeki artışa bağlıdır (16). Uzun ömürlü GBM'lerde MGMT hipermetilasyonu olan hastalar, TMZ ve Nitrozure kombinasyon kemoterapisinden fayda görüyor gibi görünmektedir (17). Belirsizlik, tahmin edilen MGMT tayininin prognostik ve prediktif önemini çevreler. MGMT promotör metilasyonu, bazı çalışmalarda radyasyon ve alkile edici ilaçlar alan glioblastoma hastalarında hayatta kalma süresinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aksine kanıtlar, tek başına MGMT promotörü metilasyonunun tedaviden bağımsız bir öngörü faktörü olduğunu düşündürmektedir. GBM'lerin gelişimi sırasında, MGMT promotörünün metilasyonu değişkenlik gösterebilir. Tekrarlayan tümörlerde, ilk biyopside önemli bir bulgu olan MGMT promotör metilasyon durumu değişebilir. Uzun ömürlü glioblastoma nadir görülen ve az bilinen bir durumdur. Çevresel, mesleki ve sosyoekonomik faktörlerin bir hastalığın kalıcılığı üzerinde çok az etkisi vardır. Yaşam süreleri uzun olan hasta popülasyonlarında bazı moleküler anormallikler, MGMT promotör metilasyonları ve IDH-1,2 mutasyonları bulunur (18). Uzun ömürlü GBM'lerde transkripsiyon sonrası/proteomik değişiklikler için IDH-1,2 gerekli olmayabilir. Sonuç olarak, bu alandaki gelecekteki araştırmalar, kötü karakterize edilmiş hastalarla bağlantılı anti-tümör yanıtlarına odaklanacaktır.

#### 4. Cerrahi Tedavi

Günümüzde radikal sadece tümör dokusunun normal dokuya zarar vermeden maksimum rezeksiyonunu gerektirmektedir (19). Radikal cerrahi rezeksiyon tümörün biyofiziksel, biyokimyasal, metabolik ve immunolojik yan etkilerinin hızlı bir şekilde gerilemesini. Ayrıca kitle etkisinin azalmasına bağlı olarak performans skorunda artış ve radyoterapiye toleransta da artışa neden olmaktadır (20). Motor korteks ve piramidal yola yakın maligniteleri olan hastalar, intraoperatif nöromonitörizasyon sayesinde yeni nörolojik bozukluklara neden olmadan maksimum cerrahi eksizyon gerçekleştirebilir. Kontrollü çalışmalarda rezeksiyonun sağkalım süresi üzerindeki etkilerini göstermenin zorluğuna rağmen, rezeksiyon genişliğinin sağkalım üzerindeki

etkisi önemlidir (20). Sanai ve Co. 1997-2009 yılları arasında yeni tanı konulan glioblastomalı 500 hastada cerrahi rezeksiyon, radyasyon ve kemoterapi sonrası ortalama 12.2 ay yaşam süresi saptamış ve rezeksiyon yapılan hastalarda yaşam süresinin %95-100 daha uzun olduğunu belirtmiştir (14). Keleş ve arkadaşlarına göre, geniş rezeksiyon hastaların postoperatif KPS skorlarını iyileştirmiştir. Ameliyattan önce ve sonra, yaş, rezeksiyon yüzdesi ve KPS gibi sağkalımı etkileyen değişkenleri değerlendirdiler (21). Radikal cerrahi rezeksiyon (total), parsiyel (subtotal) ve biyopsinin GBM'li hastalarda yaşam kalitesini artırdığı ve sağkalımı uzattığı bulunmuştur.

### 5. Adjuvan Tedavi

Diğer bir tedavi seçeneği ise sistemik kemoterapi tedavilerdir. Nükse yönelik iki ana tedavi BCNU ve Temazolamid'dir (TMZ). Ayrıca Karboplatin, prokarbazin ve CPT-11 gibi kemoterapötik ilaçların da kullanılabileceği bildirilmiştir. Kemoterapi rejimleri üzerine yapılan çalışmalar şu anda oral alkalize edici ilaç Temazolamide (TMZ) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Brada ve ark. 2001 yılında 128 hastayı içeren çok merkezli bir faz II araştırmasında TMZ'nin tekrarlayan glioblastomalı hastalarda klinik durumu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği saptanmıştır (22). Stupp ve ark.'nın yapmış olduğu faz II çalışmada 64 kişilik hasta popülasyonuna cerrahi rezeksiyon sonrasında fraksiyone radyoterapi (60 Gy toplam doz 2 Gy x 5 gün/hafta şeklinde 6 hafta) ile birlikte oral olarak TMZ (75 mg/ m2 olacak şekilde 6 hafta her gün) verilmiş, ilk 6 haftadan sonra hastalara oral olarak günde 200 mg/m2, 28 günde 5 gün olacak şekilde 6 kür verilmesi planlanmış, bu şekilde TMZ' in güvenilirliği, tolere edilebilirliği ve sağkalım üzerine etkileri araştırılmış ve uygulanan rejimin güvenli ve efektif olduğu belirtilmiştir (23,24). Sağkalımı artırmak için birçok kemoterapötik ilaç, stereotaksik radyocerrahi, brakiterapi ve diğer tedavi modaliteleri önerilmiştir (25). Yüksek dereceli bir glioma saptandığında, radyoterapi tedavi rejiminin çok önemli bir parçasıdır. Konvansiyonel RT, hafta sonları hariç haftanın beş günü toplam beş kür olarak kullanılan RT planıdır. RTOG tarafından hastalar 6 gruba ayrılarak testlere tabi tutulmuşlar ve çıkan sonuçlarda, kısa süreli (konvansiyonel) ile klasik tedavi arasında fark gösterilemedi (26). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, TMZ ve radyoterapinin beraber kullanılmasının tek başına radyasyon tedavisine olan üstünlüğü gösterilmiştir. Yapılan randomize faz III çalışmasına göre glioblastoma tanılı hastaların ortalama sağkalım ve progresyon görülmeksizin sağkalımlarında anlamlı bir düzelme görülmüştür. Çalışmaya 85



merkezden 573 hasta katılmış. Tek başına radyoterapi alan hastalarda ortalama sağkalım süresi 12 ay iken, TMZ ile radyoterapi uygulanan hastalarda bu sürenin 15 aya uzadığı gösterilmiştir. Sadece radyoterapi uygulanan hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %8 iken, TMZ ile radyoterapi alan hastalarda bu oranın %26'ya yükseldiği saptanmıştır. Bu nedenle GBM tanısı almış olan hastaların klasik başlangıç tedavisi olarak operasyonu takiben radyoterapi ve TMZ kullanılmaktadır. Yara iyileşmesini tamamlamış olgularda, postoperatif 2-4 hafta sonra radyoterapiye başlanabilir (23). Diğer tedavi seçenekleri arasında KT ilaçlarının değiştirilmesi, Gamma-Knife veya Cyber-Knife gibi yöntemler sayılabilir. 65 yaş üstü hastalar için, 65 yaş altı hastalarda olduğu gibi, standart tedavi (radikal cerrahi rezeksiyon+RT+KT) sağkalım süresini uzatmaktadır (25). GBM hasta gruplarında günümüze kadar yapılan klinik çalışmalar ve deneyimler göstermektedir ki yapılan optimal standart tedavilerde dahi ortalama yaşam süresi bir grup hasta dışında yüz güldürücü olmamaktadır. Tanı anındaki yaş, performans durumları ve hastanın gen profili prognozunu belirleyen en önemli faktörler olarak on planda karşımıza çıkmaktadır. Mevcut hasta verileri ile iyi rezeksiyon, kombine adjuvan tedavi ile uzun yaşam süreleri öngörülebilir ve klinik değerlendirmede kılavuz görevi görebilir.

## KAYNAKÇA

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Taphoorn MJ et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl JMed* 2005;352:987-96.
2. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Mackinnon JA, Hamilton M et al: Which glioblastoma multiforme patient will become long-term survivor? Apopulation-based study. *Ann Neurol* 1999;46:183-8.
3. Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, Jonker A, Rijkeboer D, Bosch KS et al: The prognostic IDH1R132 mutation is associated with reduced NADP+-dependent IDH activity in glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2010; 119(4): 487-494.
4. Baehring JM: PJM: Brain Tumors - Practical Guide to Diagnosis and Treatment. Informa Healthcare, 2007.
5. Shinojima N, Kochi M, Hamada J, Nakamura H, Yano S, Makino K et al: The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *Journal of neurosurgery* 2004; 101:219-226.



6. Deighton RF, McGregor R, Kemp J, McCulloch J, Whittle IR: Glioma pathophysiology: insights emerging from proteomics. *Brain pathology* 2010; 20:691-703.

7. Reavey-Cantwell JF, Haroun RI, Zahurak M, Clatterbuck RE, Parker RJ, Mehta R et al: The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature. *Journal of neuro-oncology* 2001; 55:195-204.

8. Klein R, Molenkamp G, Sorensen N, Roggendorf W: Favorable outcome of giant cell glioblastoma in a child. Report of an 11-year survival period. *Child's nervous system* 1998; 14:288-291.

9. Lei Y, Song-tao Q, Zhi-yong L: Analysis of isocitrate dehydrogenase-1/2 gene mutations in gliomas. *Chinese Medical Journal* 2010; 123(24): 3697-3705.

10. Yang I, Tihan T, Han SJ, Wrensch MR, Wiencke J, Sughrue ME et al: CD8+ T-cell infiltrate in newly diagnosed glioblastoma is associated with long-term survival. *J Clin Neurosci* 2010; 17(11): 1381 – 1385.

11. Gerber NK, Goenka A, Turcan S, Reingold M, Makarov V, Kannan K et al: Transcriptional diversity of long-term glioblastoma survivors. *Neuro-Oncology* 2014; 16(9):1186–1195.

12. Ohgaki H, Kleihues P: Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *American Journal of Pathology* 2007; 170(5): 1445-1453.

13. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC et al: Longterm survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res* 2013;19:5146-5157.

14. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of neurosurgery* 2011; 115:3-8.

15. Nagarajan RP, Costello JF: Epigenetic profiling of gliomas. Erwin G Van Meir (ed), *CNS Cancer: Models, Markers, Prognostic Factors, Targets, and Therapeutic*. Springer Science and Business Media, 2010:616-638.

16. Kaina B, Margison GP, Christmann M: Targeting O6 methylguanine-DNA methyltransferase with specific inhibitors as a strategy in cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3663–3681.

17. Chaichana K, Parker S, Olivi A, Quinones-Hinojosa A: A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2010; 112:997–1004.

18. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietzsch T, Simon M et al: Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007;130: 2596–606.
19. Yasargil MG, Kadri PA, Yasargil DC: Microsurgery for malignant gliomas. *Journal of neuro-oncology* 2004; 69:67-81.
20. Sawaya R: Radical Resection of Glioblastoma: Techniques and Benefits. *Contemporary Neurosurgery* 2002; 24(5):1-5.
21. Keles GE, Anderson B, Berger MS: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surgical neurology* 1999; 52:371-379.
22. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Annals of oncology* 2001; 12:259-266.
23. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:459-466.
24. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K: Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database of systematic reviews*:CD007415, 2008.
25. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC et al: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62:564-576.
26. Curan WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704-71. Lütfen yazınızı kopyalayıp bu boş dosyaya yapıştırmınız.



## BÖLÜM XI

# DIŞI GENİTAL KANALDA TOLL BENZERİ RESEPTÖRLERİN KOMPOZİSYONU

### *Composition of Toll-Like Receptors in the Female Genital Tract*

**Musa TATAR<sup>1</sup> & Ülker EREN<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>(Dr. Öğr. Üyesi), Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kastamonu/Türkiye*

*E-mail: mtatar@kastamonu.edu.tr*

*ORCID: 0000-0002-5707-8832*

*<sup>2</sup>(Prof. Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın/Türkiye*

*E-mail: ueren@adu.edu.tr*

*ORCID: 0000-0002-2451-8512*

### 1. Giriş

**D**iş genital kanalın dış ortamdan kaynaklı zararlılara karşı korunmasını sağlamak oldukça önemlidir. Bunun başlıca sebepleri, diş üreme kanalının bakteriyal ve viral patojenlere seksüel olarak maruz kalması, allojenik spermatozoa ve fötüs ile ilişki içerisinde olmasıdır (1). Hem sperm hem de gelişen fötüs anne için allojenik bir etkiye sahip olmasına rağmen, diş genital kanalın sperm ve fötüse karşı farklı bir immun yanıt oluşturmaması ve bu durumun devamlılığı için sürekli bir biçimde düzenlenmesi gerekmektedir. Fakat diş genital kanal dış ortama karşı açıktır ve bu nedenle enfeksiyonları önlemek için yeterli immun savunma mekanizmalarına mevcut olması gerekmektedir (2,3).

Doğuştan gelen immun sistem elemanları, kendinden olan ve olmayanı ayırt edebilme yeteneğine sahiptir ve genel olarak vücudun enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattı olduğu düşünülmektedir (4). Doğuştan gelen savunma mekanizması elemanları, konakçayı koruyucu yanıtı oluşturmak üzere,

patojen ilişkili moleküler yapıları (PAMPs) tanıyabilme özelliğine sahiptirler. PAMPs'lerin tanınmasına, Toll-benzeri reseptörler (TLRs), NOD-benzeri reseptörler (NLRs) ve RIG-I benzeri reseptörleri (RLRs) içeren ve genel olarak patojenik yapıları tanıyan reseptörler (PPRRs) olarak bilinen reseptörler aracılık ederler (5). Bunlardan en çok araştırılan TLR'ler bakteri, virüs, mantar ve parazitlerin doğal ve geniş bir yelpazede olan korunmuş moleküler motiflerini tanıyan, korunmuş transmembran protein ailesidir. TLR'ler hem hücrenin dışında yer alan hem de endozom ve lizozomlarda bulunan patojenleri tanıyabilirler. TLR'ler ısı şok proteinleri (HSP) gibi enfeksiyon sırasında yapılan endojen ligandları da tanıyabilirler (6–8).

## 2. Toll-Benzeri Reseptörler

### 2.1. Toll-Benzeri Reseptörlerin Yapısı

İnterlökin 1 reseptörünün (IL-1R) sitoplazmik kısmı ile Drosophila Toll'unun sitoplazmik kısımları benzerlik göstermektedir. Yaklaşık 200 aminoasitten oluşan bu alana TIR (Toll/İnterlökin-1 reseptör) alanı denilmektedir. Toll ailesinin tüm üyeleri transmembran proteinlerdir (9,10). Toll ailesi proteinlerinin ekstraselüler kısmı geniş olup (550-980 aminoasit), birden çok bağlayıcı (ligand) bölgeye sahiptir. Ekstraselüler kısımlarında ayrıca löysinden zengin tekrarlar (LRR) sahiptirler. Löysinden zengin tekrarlar 20-29 aminoasitlik kısa protein parçalarıdır. Aynı zamanda bu ekstraselüler alan, sisteinden zengin küçük alanları da barındırmaktadır (11).

### 2.2. Toll-Benzeri Reseptörleri Eksprese Eden Hücreler

TLR'ler hem lenfoid hem de nonlenfoid dokuda eksprese olmaktadır (12). Northern blot analizi ve mRNA ekspresyonuna bakılarak, TLR1'in ağırlıklı olarak, monosit, nötrofil, B-hücreleri ve natural killer (NK) hücrelerinde, TLR2'nin monosit, nötrofil ve dendritik hücrelerde, TLR3'ün dendritik hücrelerde, TLR4'ün endotelial hücreler, monosit, nötrofil ve dendritik hücrelerde, TLR5'in ise monosit ve dendritik hücrelerde eksprese olduğu gösterilmiştir (13,14). Kanatlılarda yapılan çalışmada ileum epiteli ve kas dokusunda TLR2 ve TLR4 gösterilmiştir (15).

### 2.3. Toll-Benzeri Reseptörlerinin Hücredeki Lokalizasyonları

Son araştırmalar, TLR'lerin hücre lokalizasyonunu iki temel gruba bölünebileceğini göstermektedir. İlk grup TLR'lerin (TLR1, 2, 4, 5 ve 6) hepsi

lipit yapılarını tanımak için hücre yüzeyinde bulunurlar, ayrıca TLR5 flagellini tanıır. İkinci grup TLR'lerin hepsi de (TLR3, 7, 8 ve 9) nükleik asitleri tanımak üzere hücre içinde bulunurlar (16).

#### **2.4. Toll-Benzeri Reseptörlerin Ligandları**

Toll benzeri reseptörler yapılarından dolayı kolay bir şekilde değişikliğe uğramazlar. Bu reseptörler, patojenlerle ilişkilendirilen molekülleri tanırlar ve yüksek oranda spesifite gösterirler. Bu gerekliliğe uyan patojenle ilişkili moleküller, genellikle patojenin görevinde kritik öneme sahiptirler ve mutasyonlarla hem değiştirilemez hem de elimine olamazlar (17). Patojenlerde iyi korunan bu özellikler, bakterilerde hücre yüzeyi lipopolisakaritleri (LPS), lipoprotein, lipopeptit ve lipoarabinoman, bakteriyel flagelladan flagellin gibi proteinler; virüslerin çift zincirli RNA'sı ya da bakterilerin metillenmemiş CpG adaları ve viral DNA'sı ile diğer DNA ve RNA'larıdır (18).

#### **2.5. Toll-benzeri Reseptör Sinyal Yolu**

Toll-benzeri reseptör sinyal yolu; MyD88 bağımlı sinyal yolu ve MyD88 bağımsız sinyal yolu olmak üzere iki farklı yoldan oluşmaktadır. MyD88, TRAF6, TRIF ve TRAM proteinleri, TLR'ler tarafından başlatılan sinyal yolunda etkili rol oynarlar (19). MyD88 bağımlı sinyal yolunda; MyD88, TLR3 dışında diğer TLR'lerin aktivasyonunda önemli rol oynayan adaptör bir proteindir (20). MyD88 molekülü TLR'nin sitoplazmik kuyruğuyla birleşir ve uç bölgesi IRAK-1 (IL-1R ilişkili kinaz) ile homofilik etkileşimde bulunarak bu molekülü reseptöre bağlar. IRAK 1'in TLR'ler tarafından uyarılan nükleer faktör-kapa beta (NF-κβ)'nin aktivasyonunda rol aldıkları gösterilmiştir (21,22).

MyD88 bağımsız/TRIF bağımlı sinyal yolu; MyD88 bağımlı yolda TRAF6 proteini önemli rol oynarken, MyD88 bağımsız yolda TRAM ve TRIF proteinleri önemli rol oynamaktadır. TRAM molekülünün eksikliğinde sitokin üretimi azalarak yangısal yanıt gerilemiş olur (19). MyD88 bağımsız sinyal yolunda, yangısal reaksiyonların şekillenmesi ve sitokin üretiminin başlatılmasında TRIF proteini görev alır. TRIF, MyD88 proteinin yetersizliğinde TRAF6 ile birlikte interferon düzenleyici faktör-3 (IRF3) aktifleştirir ve IFN-β'nin ekspresyonunu gerçekleştirir (23).

#### **2.6. Toll-benzeri Reseptörlerin İmmun Yanıtta Etkileri**

TLR'ler, mikrobiyal ürünlerin primer sensörleri gibi davranır, immün ve inflamatuvar genlerin sentezini başlatacak mekanizmaları devreye sokarak T

ve B lenfositlerden oluşan kazanılmış (adaptif) immun yanıtı başlatırlar (14). TLR, liganda bağlanınca aktive olur ve intraselüler kısmı aracılığı ile NF- $\kappa$ B ve mitojenle aktive edilen protein kinaz ailelerini uyarır (24). NF- $\kappa$ B; TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve proinflamatuvar ürünlerin genlerini aktive eder, bu süreç konağın doğal immun cevabıdır (25,26).

Şekil tanıyıcı reseptörleri ile patojendeki PAMP'ları tanıyan dendritik hücreler, olgunlaşırlar ve periferden lenf yumrularına taşınarak T hücelere antijen sunarlar. Böylece T ve B hücelerin aktivasyon sürecinde rol alırlar. TLR, dendritik hücelerin T hücelelerini daha etkin bir şekilde uyarmasını sağlayan ko-stimulan moleküllerin de seviyelerini artırır, sentinel hücre ürünlerinin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18) üretimini ve salınmasını düzenler (27,28). TLR ile uyarılan dendritik hücelere, IL-12 ile IL-18 salgılar ve TH1 (yardımcı T hücre) hücelerin gelişmesini sağlar. IL-10 ve IL-4 fazla salındığında ise TH2 immun yanıtı gelişir. B hüceleri uyarılır ve antikor sentezi başlar (29,30).

TLR ilişkili NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu ile salınan enzimler, sitokinler ve mediyatörler konağın antimikrobiyal savunmasını uyarır ve inflamatuvar olayları tetiklerler. Bu süreç patojenin ortadan kaldırılmasını sağlar. İnflamatuvar reaksiyon sınırlandırılmazsa, konak hücelerinin harabiyetine neden olabilir (31,32). TLR aktivasyonu, patojenlerin konak hücelerinin fagositozu için gereklidir. TLR, patojenlerin fagositozunu uyarır, fagozom içeriğine karşı gelişen inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve fagozomun olgunlaşmasına yardımcı olur. Böylelikle fagosite edilmiş bakterinin öldürülmesi kolaylaşır (33,34).

### 3. Dişi Genital Kanalda Toll-Benzeri Reseptörler

Dişi genital kanalın mukozal epiteli, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bir savunma hattı olarak görev yapmaktadır. Mukoza epitelinde eksprese edilen TLR'lerin antijen tanınmasında, immun yanıtın başlatılmasında, doğuştan gelen ve sonradan kazanılan immunité arasındaki bağlantılarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (35,36). Üreme sisteminde TLR'ler yumurtlama, dölleme, plasental fonksiyon, trofoblast invazyonu, doğum ve üreme sisteminin patojenlerden korunmasına katıldığı düşünülmektedir (37). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, doğuştan gelen immun sistemin uyarılması ile fertilizasyon ve implantasyondaki başarısızlıklarda TLR'nin aktivasyonunun önemini destekler niteliktedir (38,39). Dişi genital kanalda bu reseptörlerin ekspresyonu ve rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır (40-42).

### 3.1. Ovaryum

Östrus siklusu sırasında, ovaryum içerisinde yoğun bir doku yenilenmesi meydana gelebilmektedir. Evcil hayvanların östrus evresinde, domuz ve sığır TLR4, manda TLR2-10, tavuk TLR2, 4, 5 ve 7 gibi çok çeşitli TLR ekspresyonları ovaryum da gösterilmiştir (43,44). Gelişen oositin çevresindeki hücrelerde farklı TLR'lerin ekspresyonları bildirilmiştir. Tavuklarda yürütölen bir çalışmada foliköler gelişim sırasında, folikölün teka ve granuloza hücreleri arasında farklı TLR'lerin mRNA sentezlerine rastlanılmıştır (45). Granuloza hücre tabakasında yalnızca TLR4-5 ifade edilirken teka tabakasında TLR2, 4, 5 ve 7 ifade edilmiştir. Granuloza tabakasındaki TLR4-5'in ifadesi foliköler büyüme ile artmıştır (46). Foliköler olgunlaşma aşamasında TLR sinyal aktivasyonu, granuloza hücresindeki apoptozisi ve sitokin üretimini, sterodiogenezis ve AMP sentezini uyarıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (45,47). TLR sinyali, foliköl olgunlaşmasının ileri aşamasında patojenik uyarımdan ayrı olarak ovaryum fonksiyonunu düzenleyebilir (46). Fare ovaryumundan elde edilen granuloza hücrelerinde, folüköllerin çevresinde ve kümölüs-oosit komplekslerinde (COC) TLR4, 8 ve 9 için mRNA ekspresyon varlığı gösterilmiştir (48). Bu TLR'lerin miktarı, ovulasyonun LH etkili hCG tarafından uyarılmasından sonra COC'lerde arttığı ve üreme kanalından alınmış COC'lerde yüksek düzeylerde mevcut olduğu bulunmuştur (49).

Fare ovaryumunda TLR4 ekspresyonu, COC'lerin gelişiminde, etkin bir role sahip olabilir. Aynı zamanda TLR4, hiyaluronik asit gibi endojen ligantlara bağlanarak da ovulasyonda görev alabilir (50). TLR'lerin granuloza hücrelerinde ekspresyonu, ayrıca ovulasyonda ve sonrasında doku onarımı sırasında hücrelerin hayatta kalmasını da teşvik edebilir (48). Böylece üreme kanalı içerisinde, COC'lerde yabancı ve patojenik maddelere karşı salınan IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflatör moleküllerle TLR'lerin koruyucu bir mekanizmada rol almalarının yanı sıra, ovulasyon sırasında hücrelerin yaşamını da desteklediği düşöndürmektedir (48,50,51). Ovaryumda epitel yüzeyinde yapılan bir çalışmada TLR2, 3, 4 ve 5'in güçlü bir şekilde eksprese edildiğini, genellikle stromanın negatif olduğu gösterilmiştir (52).

TLR'ler aynı zamanda dişİ genital kanalda meydana gelen sperm kapasitasyonunda da rol oynamaktadır. Ovule olmuş COC'lerdeki kümölüs hücrelerinde TLR2 ve TLR4'ün aktivasyonu, sperm kapasitasyonunu başlatan ve fertilizasyonu artıran belirli sitokin/kemokin üretimini uyarmaktadır. Ayrıca in vitro fertilizasyon deneylerinde, kapasitasyon işlemini ve fertilizasyonu önemli ölçüde azaltan TLR2 ve TLR4'ün varlığı kanıtlanmıştır (50). Sığır CL'de



TLR4 proteininin varlığı hem olgun CL'nin hem de gerileyen CL'nin luteal hücrelerinde açıkça tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar TLR'lerin sığır CL'sinin gelişiminde, sürdürülmesinde ve gerilemesinde rol oynadığını göstermektedir. Luteal hücrelerde TLR sinyal aracılı yol, TLR2 ve TLR4'ün düzenlenmesi yoluyla CL'nin gerilemesine katılabileceği bildirilmektedir (37).

### 3.2. Ovidukt

Ovidukt epitel hücrelerinde TLR1-10 ekspresyon varlığı birçok çalışmada bildirilmiştir (42,53). Artan enfeksiyona karşı korunmak amacıyla, oviduktun doğuştan gelen güçlü bir immun yanıtı sahip olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla spesifik hücre ifadesi ve etkin bir şekilde immun yanıtta TLR'nin önemi gösterilmiştir (49). Ovidukt doku örneklerinde TLR1-6 mRNA'ları tespit edilmesine rağmen, insan ovidukt epitel hücrelerinde (OECs) ve klonlanmış fareye ait OEC'lerinde, yalnızca TLR1-3 ve TLR5-6 gözlenmiştir (54,55). Sığır ovidukt epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada hem TLR4 hem de TLR2 genlerinin ve proteinlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir (56). Bu TLR2 ve TLR4 ekspresyonları, hücrelerin bazolateral kutuplarından ziyade apikal uçlarında yüksek oranlarda görülmüştür. Bu durum, ovidukt epitel hücrelerinin TLR ligandlarına karşı yüksek hassasiyetini ileri sürmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada ise fare oviduktunda, TLR4'ün eksprese edilmediği, fakat TLR2'nin eksprese edildiği gösterilmiştir (55). İnsan oviduktunda ise, aynı şekilde TLR2 ekspresyonu gösterilirken, TLR4 ekspresyonu sadece oviduktun stromal fibroblastlarında gözlemlenmiştir. Ayrıca LPS ligandına cevaben temsili kemokinler üretilmiştir (57). Bu durum, TLR4 sinyal yolunun ovidukt içerisinde etkinleştirilmeden önce, epitel bariyerin parçalanmış olması gerektiğini düşündürmektedir (49). Diğer yandan, LH cevabının yanı sıra ovidukt epitel hücreleri doğuştan gelen immun yanıt aracılığı ile LPS ye cevap olarak, TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonu ile yangı oluşumunu meydana getirmiştir (56). Oviduktta yapılan bir çalışmada, TLR7-10'un mRNA ekspresyonuna ek olarak, immunohistokimyasal boyama yöntemini de kullanılarak TLR7-10'un lokalizasyonu gösterilmiştir (58).

### 3.3. Uterus

Uterus dokusunda, endometriyum epitel hücrelerinde de TLR1-10'un ekspresyonu bildirilmiştir (42,59). Uterus dokusunda immunohistokimyasal yöntemler aracılığıyla TLR1-6 lokalizasyonlarını gösterilmiştir (54). İnsan endometriyumunda TLR1-10 ekspresyonlarının siklusa bağlı olduğunu ve

endometriyumda siklus sırasında TLR7-10 lokalizasyonunu gösterilmiştir (42). TLR2-6, 9 ve 10'un, menstrasyon döngüsünün diğer fazları ile karşılaştırıldığında, sekretorik faz boyunca daha yüksek miktarlarda eksprese edildikleri bildirilmiştir (60,61). Bu bulgulara dayanarak, siklusun proliferasyon fazında östrojen seviyesinin yüksek olması ve aynı zamanda sekretorik fazda progesteronun fazla olması dişi genital kanalda özellikle de endometriyumda TLR molekülleri üzerine progesteronun destekleyici ve östrojenin inhibitör etkisini düşündürmektedir (62). İnsan endometriyal dokusunda yapılan bir çalışmada TLR1-10 mRNA varlığını gösterilmiştir (60).

TLR ligantları tarafından uyarılan TLR'lerin ekspresyonlarındaki herhangi bir değişikliğin, endometriyumun normal fonksiyonu üzerine olumsuz etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir. Nitekim insanda menstrüasyon siklusu ve sığırda diöstrus sırasında uterusda TLR1-10 genlerinin tespit edilmesi, bu genlerin uterusdaki aktivasyonunun inflamatuvar yanıtı uyarmak olduğunu göstermektedir (42,63). Menstrasyon siklusu sırasında endometriyum dokusunda TLR2-6, 9 ve 10 genlerinin ifadelerindeki göreceli değişiklikler gösterilmiştir. Bu durum, TLR moleküllerinin siklus sırasında eksprese edilmesine rağmen, bu genlerin siklusun menstrasyon ve proliferasyon aşamaları sırasında en düşük seviyelerde eksprese edildiğini desteklemektedir (42).

Endometriyal çevre menstrual döngü boyunca cinsiyet hormonlarının kontrolü altındadır. Bu hormonlar sadece anatomik ve histolojik yapıları kontrol etmekle kalmayıp, ayrıca immun hücrelerin endometriyumdaki yerleşimleri ve akışında rol oynamaktadır (60). Aynı bireye ait endometriyal dokuda sekretorik ve ploriferatif fazda TLR genlerin göreceli ekspresyonundaki değişimleri gösterilmiştir. TLR molekülleri döngü boyunca eksprese edilmelerine rağmen TLR2-6, 9 ve 10 ekspresyonlarının endometriyal dokunun sekretör fazında proliferatif faza göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar rapor edilen farklı sonuçlarla uyum içindedir (42). Western blot analizleriyle TLR2, 3, 4 ve 9'un sekretor fazda ploriferatif faza göre daha güçlü eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu farklılıklar, farklı mikrobiyal çevre ile karşı karşıya kalan her bir fazın doğuştan gelen immun yanıtı adaptasyonunu yansıtabilir (60).

Ovaryum steroidlerinin düzenleyici rolünü gösteren östrus siklusu sırasında endometriyumda farklı TLR transkripsiyonları ve ekspresyonları gösterilmiştir. Foliküler faz ve diöstrüsün ilk yarısında, TLR2 ve TLR4'lerin transkripsiyonu en düşük seviyede olduğu gözlemlenmesine rağmen, yalnızca foliküler faz sırasında protein ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu, vajinal kaynaklı bakteriyel kontaminasyon ile normal şekilde

proöstrus ve östrus sırasında oluşan uterus kontaminasyonu ile ilişkili olabilir (64). Folliküler faz sırasında komensal bakteriler ile temas, TLR2 ve TLR4 ekspresyonu artışına sebep olurken, diğer yandan fertilité için potensiyel olarak zararlı olan inflamatuvar yanıtın artışına da sebep olabilir (65).

Uterus içinde savunma mekanizmalarının önemli bir bileşeni olduğu belirtilen TLR'lerin, östrus siklusu sırasında dişi köpek endometriyumunda ekspresyonları tespit edilmiştir. Östrus siklusunun bütün aşamalarında köpek endometriyumunda TLR1-7 ve 9'un transkripsiyonu tespit edilmiştir (66). Menstrüasyon siklusu sırasında, insan endometriyumunun epitel ve stromal hücrelerinde ifade edilen TLR'lerin şekilleri gösterilmiştir. Ayrıca, primer endometriyal epitel içerisinde TLR3'ün siklusa bağımlı ekspresyonu da gösterilmiştir (67). İnekte doğumdan sonra postpartum enfeksiyonun kontrol edilmesinde rolü olduğu düşünülen farklı TLR'lerin ekspresyonunun karunkular endometriyumunda, interkarunkular endometriyua göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (68). Diğer taraftan uterusun vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde de TLR1 ekspresyonu belirlenmiştir (54). Ayrıca, TLR2-4 ve TLR7-10 ekspresyonları endometriyal stromada gösterilmiştir (69,70). Özellikle de TLR4 ekspresyonu, endometriyum epitel hücrelerinde bakteriyel PAMP'lara cevap olarak, prostoglandin E2 salgıladığı için fonksiyonel olarak bulunmaktadır (46).

### 3.3.1. Gebe Uterus

İnsan ve hayvanlarda gebelik ve doğumda TLR'lerin rolü gözden geçirildiği zaman, endometriyum ve gebelik ile ilişkili dokularda TLR'lerin ifadesi doğumla ilişkili kaskatları aktive etmesinin muhtemel olduğu düşünülmektedir (49,71-74). TLR tarafından uyarılan proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve IL-1 $\beta$  miyometriyum hücrelerindeki oksitosin reseptörlerinin ifadesini ve salgısını artırarak doğum sırasında bir rolü olduğu öne sürülmektedir (75).

Materno-fetal arayüzde, TLR'ler sadece immun sistem hücrelerinde değil ayrıca trofoblastlar ve desidua hücreleri gibi immun olmayan hücrelerdeki ekspresyonları gebeliğin aşamasına göre değişmektedir (76). Plasentada, zamansal ve mekânsal şekillerde TLR'lerin ekspresyonunun düzenlenmesi ekspresyonlarının değişken olduğunu göstermektedir. Örneğin TLR6 üçüncü dönem trofoblastlarda eksprese edilirken, ilk dönem trofoblastlarda eksprese edilememiştir (77,78). Bu bilgi TLR6'nın ekspresyonunun zamansal bir şekilde düzenlendiğini ileri sürmektedir (76). Birinci trimester ile dönemsel plasentalar TLR4 ekspresyonu karşılaştırıldığında dönemsel plasentalarda

TLR4 ekspresyon seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (79). TLR2 ve TLR4 sitotrofoblast villusları ve ekstravillus trofoblastta eksprese edilmiştir, ama ilk trimester plasentadaki sinsitotrofoblastlarda ekspresyonu gerçekleşmemiştir (77). Sinsitotrofoblastta TLR'nin eksik ekspresyonu, bu dış tabakanın bütünlüğünü bozan mikroorganizmaya karşı oluşacak yanıtta sadece plasenta dokusu izin verir yorumunu yaptırmıştır. Bu yüzden eğer TLR negatif sinsitotrofoblast tabakası bozulursa, yalnızca bir mikroorganizma fötusu tehdit edecek ve patojen ya plasental villusa ya da desidual kompartımana girmiş olacaktır (77,80). Aynı zamanda plasentadaki diğer hücre tiplerinde de TLR ekspresyonu bildirilmiştir. Plasenta villusundaki makrofajın bir tipi olan hofbauer hücrelerinde immunohistokimyasal yöntemle plasental dönemde TLR4 ekspresyonu gösterilmiştir (81). Üçüncü trimester plasentalarda immunohistokimyasal yöntemler kullanarak, TLR2 ve TLR4 ekspresyonları araştırılmış ve endotel hücrelerle makrofajlarda TLR2'nin güçlü bir şekilde eksprese edildiği belirlenmiştir (82). Sinsitotrofoblast ve fibroblast'larda TLR4 için boyanın en belirgin olduğu görünürken, buralarda ekspresyon zayıf olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular sadece immun hücreler de değil, aynı zamanda trofoblast ve plasenta içindeki diğer hücre tiplerinin, patojenlerin istilasına yanıt oluşturabilme kapasitesine sahip ve plasentanın fizyolojik korunmasına dâhil edilebileceğini önermektedir (76). İlk trimester trofoblastlarda TLR ekspresyonu, aktif olan TLR'ye bağlı olarak farklı şekillerde yanıt meydana gelebileceğini göstermiştir. Örneğin, ilk trimester trofoblastlarda LPS ile TLR4'ün ligasyonu, sitokin upregölasyonu ile karakterize olan, yavaş bir inflamasyon üretir. Aksine, TLR2 aracılığıyla sinyale neden olan peptidoglikan (PDG) ise, bir sitokin yanıtı uyarmanın yanı sıra, trofoblastta apoptozise sebep olur. TLR ligasyonu sonrasında yanıtın şekli aynı zamanda uyarıcının tipine de bağlıdır (77).

TLR2 ve TLR4 ayrıca gebelik boyunca amniyotik epitelyum hücrelerinde tespit edilmiştir ancak TLR2'nin varlığı bu hücrelerin bazolateral kısımlarında sınırlandırılmıştır (83). TLR2, hem doğuştan hem de sonradan kazanılan immun hücrelerin plazma membranlarında, TLR1 ya da TLR6 ile heterodimer yaparak fonksiyon gösterir. TLR2-TLR1 heterodimerleri gram negatif bakterilerden ve mikoplazmadan triaçil lipoproteinleri algılarken, TLR2-TLR6 heterodimerleri gram pozitif bakteri ve mikoplazmalardan diaçil LPS tanırlar (84).

LPS ilk trimester trofoblastlarda apoptozisi uyarmazken, Clamidyia ısı şok protein-60 (Hsp60) TLR4'ü uyarak trofoblastlarda apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (77,85). TLR4 ligandlarının bu farklı etkileri, sinyal olaylarının farklı akışı ve farklı TLR4 ligandları ile adaptör moleküllerinin kullanımındaki

farklılık ile açıklanabilir (76). Aynı reseptör ligasyonuna farklı cevap, aynı zamanda TLR2'de de gözlemlenmiştir. TLR2 ligandı aracılığıyla apoptozisin uyarılması, sadece PDG aracılığıyla değil aynı zamanda ultraviyole ile inaktive edilmiş insan sitomegalovirüsü (HCMV) ilk trimesterde gösterilmiştir (77,86). TLR10 gen susturması, PDG kaynaklı Kaspaz-3 aktivitesini azaltmış, fakat sitokin cevabını değiştirmemiştir. Bu durum, trofoblastlarda canlı ve ölü hücreler arasındaki dengeyi TLR10'un düzenlediğini önermektedir (87).

TLR kaynaklı trofoblast aktivasyonunun hücre içi moleküler araçlarına değinecek olursak, son zamanlarda miRNA'ların da konuya dâhil edildiğini görmekteyiz. Yani miR-329, miR-23a ve let-7c gibi miRNA'ların trofoblastlarda TLR2-TLR6 fonksiyonunu düzenledikleri gösterilmiştir (88). Ayrıca, LPS tarafından TLR4 ligasyonu, trofoblast hücrelerinin göçünü inhibe ettiği de gösterilmiştir (89). Bu etki preeklampsi hastalarında gözlenen uterus içindeki spiral arterlere trofoblastın eksik invazyonuyla açıklanabilir (76).

Erken gebelikte kısarak endometriyal epitelinde TLR4'ün downregülasyonunun, döllemeyi koruyan immün tolerans mekanizmalarında rol oynayabileceği gösterilmiştir (90). Son on yılda yapılmış olan bir çalışmada TLR4'ün sadece immün hücrelerde değil aynı zaman da trofoblast, epitel hücreleri ve plasental kan damarları gibi immün olmayan hücrelerde de varlığı gösterilmiştir. Ayrıca, maternal-fetal arayüzle ilişkili olan TLR4'ün, gebelik sırasında domuz uterusunda immün toleransın düzenlenmesi aracılığıyla implantasyonda ve fötüsün büyümesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (91).

### 3.3.2. *Plasenta*

Plasentada TLR'nin (TLR1-10) tamamının, ayrıca çeşitli yardımcı reseptörlerin ve CD14 gibi aksesuar proteinlerin ekspresyonu belirlenmiştir (73). İmmunohistokimyasal yöntemler aracılığıyla TLR2 ve TLR4'ün trofoblast hücrelerinde ekspresyonu gösterilmiştir. TLR2, TLR3 ve TLR4'ün fonksiyonel aktivitesi ilk ve üçüncü dönem trofoblast/plasenta da bildirilmiştir (78,79,81).

Mikrobiyal ürünleri tanıdığı bilinen membran reseptörleri TLR'ler plasenta tarafından ifade edildiği doğrulanmıştır. Ayrıca, TLR4 aracılığıyla trofoblastlar bir immün yanıt meydana getirdiği gösterilmiştir (92-94). LPS ile trofoblasttaki TLR4'ün ligasyonu sitokin ve kemokinin üretimine neden olan her iki sınıf MyD88 bağımlı ve bağımsız sinyal yollarını aktive edebilir (77). Bu bulgular trofoblastın patojenleri tanıdığını ve immün yanıtı başlattığını güçlü bir şekilde desteklemektedir (95). İnsan ve fare plasentasında, trofoblast TLR'lerinin, CD14 gibi çeşitli koreseptörler, yardımcı proteinler, bakteri ile

viral ürünleri tanımaya ve onlara yanıt oluşturmaya imkân sağladıkları ifade edilmiştir (92).

Koryoamniyotisli erken dönem kadın plasentasına inflamatuvar hücrelerin sızması sonucu TLR4 eksprese edilmiştir. Plasental dönem ile koryoamniyotissiz erken dönem plasenta karşılaştırıldığında, villus hofbauer hücrelerinde TLR4 ekspresyonu artmaktadır (81). Amniyotik epitel hücrelerde sadece TLR2 ve TLR4 ekspresyonu gözlemlenmiştir. Her iki reseptörün upregulasyonu normal doğum yapan kadınların ve koryoamniyotisli kadınların amniyotik mebranlarında tanımlanmıştır (89).

### 3.3.3. *Desiduada*

Desidual hücrelerde TLR1, 2, 4, 6 fonksiyonel olarak eksprese edilmiŐlerdir (96). Ayrıca desidual dönemdeki yangısal süreçte, çoğunlukla makrofaj ve nötrofiller gibi sızan hücrelerde TLR2-4 proteinleri tespit edilmiştir (97). TLR4 proteinleri desidual dönemde nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar immun hücrelerde algılanmıŐlardır (62).

### 3.4. *Serviks*

Servikte TLR1-9 un varlığı tespit edilmiştir (54,98,99). Serviks epiteli ve servikal bezlerde TLR1-6 varlığı immüno histokimyasal yöntemler aracılığıyla gösterilmiştir (54). Normal doğum ve sezeryan doğum sonrasında serviksde TLR'lerin varlığı tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada mikroarray analizleri, PCR analizi ile doğrulularak TLR3-5 ekspresyonlarının önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir(100).

### 3.5. *Vagina*

Vagina da TLR1-9 un varlığı tespit edilmiştir (54,98,99). Vagina stroma vasküler endotelial hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde TLR 5'in varlığı rapor edilmiştir (54). Fare vaginasında gebelik periyodu sırasında TLR'lerin gen transkripsiyonunun değiştiği tespit edilmiştir. Yani TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 ve TLR9'lerin gen transkripsiyonları geç gebelik periyodu sırasında azalırken, orta gebelik periyodu sırasında geçici olarak arttığı ve bu bakteri-spesifik TLR'lerin (TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 ve TLR9) çoğunlukla vajinada gebelik periyodu sırasında değiştiği görölmektedir (101).

Fare vaginasında TLR mRNA ekspresyonu incelemesi sonucunda, uterus dokusuyla benzer şekilde TLR1-9 ekspresyonu gösterilmiştir. Vajinada TLR

ekspresyonunun incelenmesi beklenmedik bir şekilde uterusla benzerliği açıklığa kavuşturulmuştur. Vajinada önemli derecede yüksek seviyede eksprese edilen TLR5 hariç, uterus ve vajina arasında bütün TLR'lerin mRNA ekspresyonlarında çok az farklılık vardır (102). İnsan vajina dokusunda TLR4 ün yokluğu bildirilmiştir. Bu, insan dışı genital kanalıyla kıyaslandığında fare aşağı genital kanalın mikroorganizmanın varlığına çok daha fazla hassas olabileceğini önermektedir (54).

#### 4. Sonuç

Her ne kadar TLR'lerin nonspesifik savunmada patojenleri tanımayla alakalı görevleri çalışılıyor olsa da bu reseptörlerin fizyolojik mekanizmalardaki rolleri üzerine durulması gerekmektedir.

#### KAYNAKÇA

1. Grossman CJ. Interactions Between the Gonadal Steroids and the Immune System. *Science* (1979). 1985;227(4684):257-261. doi:10.1126/science.3871252
2. Abrahams VM, Mor G. Toll-like Receptors and their Role in the Trophoblast. *Placenta*. 2005;26(7):540-547. doi:10.1016/j.placenta.2004.08.010
3. Monin L, Whettlock EM, Male V. Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology*. 2020;160(2):106-115. doi:10.1111/imm.13136
4. Quyoom, Iqbal. *Latest Trends in Fisheries and Aquatic Animal Health (Volume - 5)*. Vol 5. (Gupta DrA, ed.). AkiNik Publications; 2023. doi:10.22271/ed.book.2307
5. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02379
6. Capozza P, Pratelli A, Camero M, et al. Feline Coronavirus and Alpha-Herpesvirus Infections: Innate Immune Response and Immune Escape Mechanisms. *Animals*. 2021;11(12):3548. doi:10.3390/ani11123548
7. Chen S, Cheng A, Wang M. Innate sensing of viruses by pattern recognition receptors in birds. *Vet Res*. 2013;44(1):82. doi:10.1186/1297-9716-44-82
8. Brownlie R, Allan B. Avian toll-like receptors. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):121-130. doi:10.1007/s00441-010-1026-0



9. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev.* 2018;281(1):197-232. doi:10.1111/imr.12606
10. Chen L, Zheng L, Chen P, Liang G. Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88 (MyD88): The Central Hub of TLR/IL-1R Signaling. *J Med Chem.* 2020;63(22):13316-13329. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00884
11. Narayanan KB, Park HH. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways. *Apoptosis.* 2015;20(2):196-209. doi:10.1007/s10495-014-1073-1
12. Uddin MJ, Kaewmala K, Neuhof C, et al. Heterogeneous expression of Toll-like receptors genes in lymphoid tissues of different ages pigs. *Gene Rep.* 2019;15:100401. doi:10.1016/j.genrep.2019.100401
13. Nie L, Cai SY, Shao JZ, Chen J. Toll-Like Receptors, Associated Biological Roles, and Signaling Networks in Non-Mammals. *Front Immunol.* 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.01523
14. Duan T, Du Y, Xing C, Wang HY, Wang RF. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.812774
15. Eren U, Kum S, Nazligil A, et al. TLR2 and TLR4 molecules and antigen-presenting cell compositions in cecal tonsils of broiler chicks (*Gallus gallus domesticus*) in the first two weeks of the post-hatch period. *Anat Histol Embryol.* 2022;51(1):125-135. doi:10.1111/ahc.12773
16. McGettrick AF, O'Neill LA. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(1):20-27. doi:10.1016/j.coi.2009.12.002
17. Manjili MH. The adaptation model of immunity. *Immunotherapy.* 2014;6(1):59-70. doi:10.2217/imt.13.157
18. Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med.* 2010;14(11):2592-2603. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x
19. Vatansever, Kahraman. İnnate İmmunite ve Konakçı Savunması. *Uludag Univ J Fac Vet Med.* 2012;31(1):39-49.
20. Ahmed H, Khan MA, Kahlert UD, et al. Role of Adaptor Protein Myeloid Differentiation 88 (MyD88) in Post-Subarachnoid Hemorrhage Inflammation: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4185. doi:10.3390/ijms22084185
21. Brubaker SW, Bonham KS, Zandoni I, Kagan JC. Innate Immune Pattern Recognition: A Cell Biological Perspective. *Annu Rev Immunol.* 2015;33(1):257-290. doi:10.1146/annurev-immunol-032414-112240



22. Kissner TL, Ruthel G, Alam S, Ulrich RG, Fernandez S, Saikh KU. Activation of MyD88 Signaling upon Staphylococcal Enterotoxin Binding to MHC Class II Molecules. *PLoS One*. 2011;6(1):e15985. doi:10.1371/journal.pone.0015985

23. Liu Y, Yin H, Zhao M, Lu Q. TLR2 and TLR4 in Autoimmune Diseases: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(2):136-147. doi:10.1007/s12016-013-8402-y

24. Banerjee A, Gugasyan R, McMahon M, Gerondakis S. Diverse Toll-like receptors utilize Tpl2 to activate extracellular signal-regulated kinase (ERK) in hemopoietic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(9):3274-3279. doi:10.1073/pnas.0511113103

25. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2(1):17023. doi:10.1038/sigtrans.2017.23

26. Zhang T, Ma C, Zhang Z, Zhang H, Hu H. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation and cancer. *MedComm (Beijing)*. 2021;2(4):618-653. doi:10.1002/mco2.104

27. Mbongue J, Nicholas D, Firek A, Langridge W. The Role of Dendritic Cells in Tissue-Specific Autoimmunity. *J Immunol Res*. 2014;2014:1-17. doi:10.1155/2014/857143

28. Liu K. Dendritic Cells. In: *Encyclopedia of Cell Biology*. Elsevier; 2016:741-749. doi:10.1016/B978-0-12-394447-4.30111-0

29. Soto JA, Gálvez NMS, Andrade CA, et al. The Role of Dendritic Cells During Infections Caused by Highly Prevalent Viruses. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01513

30. Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW, Hansbro PM. Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*. 2008;123(3):326-338. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02719.x

31. İnci, Bişkin. Toll-Like Reseptörler ve Protozoon Enfeksiyonlarındaki Rollerleri. *J Fac Vet Med Univ Erciyes* . 2007;4(2):121-128.

32. Kawasaki T, Kawai T. Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Front Immunol*. 2014;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00461

33. Deng T, Feng X, Liu P, Yan K, Chen Y, Han D. Toll-like receptor 3 activation differentially regulates phagocytosis of bacteria and apoptotic neutrophils by mouse peritoneal macrophages. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(1):52-59. doi:10.1038/icb.2012.45

34. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent.* 2019;43(1):187. doi:10.1186/s42269-019-0227-2

35. Wira CR, Patel M V., Ghosh M, Mukura L, Fahey J V. Innate Immunity in the Human Female Reproductive Tract: Endocrine Regulation of Endogenous Antimicrobial Protection Against HIV and Other Sexually Transmitted Infections. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011;65(3):196-211. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.00970.x

36. Nasu K, Narahara H. Pattern Recognition via the Toll-Like Receptor System in the Human Female Genital Tract. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:1-12. doi:10.1155/2010/976024

37. Atli MO, Köse M, Kaya MS, Aydilek N, Güzelolu A, Wiltbank MC. Toll-like receptor 2 and 4 expression in the bovine corpus luteum during the different stages of the estrous cycle. *Anim Reprod.* 2017;14(Suppl. 1):1270-1277. doi:10.21451/1984-3143-AR0001

38. Fujita Y, Mihara T, Okazaki T, et al. Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 on human sperm recognize bacterial endotoxins and mediate apoptosis. *Human Reproduction.* 2011;26(10):2799-2806. doi:10.1093/humrep/der234

39. Caballero I, Al Ghareeb S, Basatvat S, et al. Human Trophoblast Cells Modulate Endometrial Cells Nuclear Factor  $\kappa$ B Response to Flagellin In Vitro. *PLoS One.* 2013;8(1):e39441. doi:10.1371/journal.pone.0039441

40. Sheldon IM, Owens SE, Turner ML. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *J Reprod Immunol.* 2017;119:67-73. doi:10.1016/j.jri.2016.07.002

41. Ju J, LI L, XIE J, WU Y, WU X, LI W. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis. *Exp Ther Med.* 2014;8(6):1896-1900. doi:10.3892/etm.2014.1990

42. Aflatoonian R, Tuckerman E, Elliott SL, et al. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium. *Human Reproduction.* 2007;22(2):586-593. doi:10.1093/humrep/del388

43. Álvarez B, Revilla C, Chamorro S, et al. Molecular cloning, characterization and tissue expression of porcine Toll-like receptor 4. *Dev Comp Immunol.* 2006;30(4):345-355. doi:10.1016/j.dci.2005.06.020

44. Herath S, Williams EJ, Lilly ST, et al. Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Reproduction.* 2007;134(5):683-693. doi:10.1530/REP-07-0229

45. Subedi K, ISOBE N, NISHIBORI M, YOSHIMURA Y. Changes in the Expression of Toll-Like Receptor mRNAs During Follicular Growth and in Response to Lipopolysaccharide in the Ovarian Follicles of Laying Hens. *Journal of Reproduction and Development*. 2007;53(6):1227-1235. doi:10.1262/jrd.19076
46. Kannaki TR, Shanmugam M, Verma PC. Toll-like receptors and their role in animal reproduction. *Anim Reprod Sci*. 2011;125(1-4):1-12. doi:10.1016/j.anireprosci.2011.03.008
47. Woods DC, Schorey JS, Johnson AL. Toll-like receptor signaling in hen ovarian granulosa cells is dependent on stage of follicle maturation. *REPRODUCTION*. 2009;137(6):987-996. doi:10.1530/REP-08-0320
48. Shimada M, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robanya I, Richards JS. Induced Expression of Pattern Recognition Receptors in Cumulus Oocyte Complexes: Novel Evidence for Innate Immune-Like Functions during Ovulation. *Molecular Endocrinology*. 2006;20(12):3228-3239. doi:10.1210/me.2006-0194
49. Girling JE, Hedger MP. Toll-like receptors in the gonads and reproductive tract: emerging roles in reproductive physiology and pathology. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(6):481-489. doi:10.1038/sj.icb.7100086
50. Shimada M, Yanai Y, Okazaki T, et al. Hyaluronan fragments generated by sperm-secreted hyaluronidase stimulate cytokine/chemokine production via the TLR2 and TLR4 pathway in cumulus cells of ovulated COCs, which may enhance fertilization. *Development*. 2008;135(11):2001-2011. doi:10.1242/dev.020461
51. Liu Z, Shimada M, Richards JS. The involvement of the Toll-like receptor family in ovulation. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(6):223-228. doi:10.1007/s10815-008-9219-0
52. Zhou M, McFarland-Mancini MM, Funk HM, Husseinzadeh N, Mounajjed T, Drew AF. Toll-like receptor expression in normal ovary and ovarian tumors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2009;58(9):1375-1385. doi:10.1007/s00262-008-0650-y
53. Amjadi F, Zandieh Z, Salehi E, et al. Variable localization of Toll-like receptors in human fallopian tube epithelial cells. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(1):1-9. doi:10.5653/cerm.2018.45.1.1
54. Fazeli A, Bruce C, Anumba DO. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Human Reproduction*. 2005;20(5):1372-1378. doi:10.1093/humrep/deh775

55. Derbigny WA, Kerr MS, Johnson RM. Pattern Recognition Molecules Activated by *Chlamydia muridarum* Infection of Cloned Murine Oviduct Epithelial Cell Lines. *The Journal of Immunology*. 2005;175(9):6065-6075. doi:10.4049/jimmunol.175.9.6065

56. Kowsar R, Hambruch N, Liu J, Shimizu T, PFARRER C, MIYAMOTO A. Regulation of Innate Immune Function in Bovine Oviduct Epithelial Cells in Culture: The Homeostatic Role of Epithelial Cells in Balancing Th1/Th2 Response. *Journal of Reproduction and Development*. 2013;59(5):470-478. doi:10.1262/jrd.2013-036

57. Itoh H, Nasu K, Nishida M, Matsumoto H, Yuge A, Narahara H. Human Oviductal Stromal Fibroblasts, But Not Oviductal Epithelial Cells, Express Toll-Like Receptor 4: The Site-Specific Mucosal Immunity of the Human Fallopian Tube against Bacterial Infection. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;56(2):91-101. doi:10.1111/j.1600-0897.2006.00389.x

58. Ghasemi N, Amjadi F, Salehi E, Shakeri M, Aflatoonian A, Aflatoonian R. Expression of Toll-like receptors 7-10 in human fallopian tubes. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(6):389-394.

59. Yoo I, Han J, Lee S, et al. Analysis of stage-specific expression of the toll-like receptor family in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology*. 2019;125:173-183. doi:10.1016/j.theriogenology.2018.11.003

60. Lin Z, Xu J, Jin X, Zhang X, Ge F. ORIGINAL ARTICLE: Modulation of Expression of Toll-like receptors in the Human Endometrium. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2009;61(5):338-345. doi:10.1111/j.1600-0897.2009.00700.x

61. Lesmeister MJ, Jorgenson RL, Young SL, Misfeldt ML. 17beta-estradiol suppresses TLR3-induced cytokine and chemokine production in endometrial epithelial cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005;3(1):74. doi:10.1186/1477-7827-3-74

62. Aflatoonian R, Fazeli A. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression. *J Reprod Immunol*. 2008;77(1):7-13. doi:10.1016/j.jri.2007.03.014

63. Davies D, Meade KG, Herath S, et al. Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2008;6(1):53. doi:10.1186/1477-7827-6-53

64. Kustritz MVR. Collection of tissue and culture samples from the canine reproductive tract. *Theriogenology*. 2006;66(3):567-574. doi:10.1016/j.theriogenology.2006.05.003

65. Groppetti D, Pecile A, Barbero C, Martino PA. Vaginal bacterial flora and cytology in proestrous bitches: Role on fertility. *Theriogenology*. 2012;77(8):1549-1556. doi:10.1016/j.theriogenology.2011.11.022

66. Silva E, Henriques S, Brito S, Ferreira-Dias G, Lopes-da-Costa L, Mateus L. Oestrous cycle-related changes in production of Toll-like receptors and prostaglandins in the canine endometrium. *J Reprod Immunol*. 2012;96(1-2):45-57. doi:10.1016/j.jri.2012.07.003

67. Jorgenson RL, Young SL, Lesmeister MJ, Lyddon TD, Misfeldt ML. Human Endometrial Epithelial Cells Cyclically Express Toll-Like Receptor 3 (TLR3) and Exhibit TLR3-Dependent Responses to dsRNA. *Hum Immunol*. 2005;66(5):469-482. doi:10.1016/j.humimm.2004.12.003

68. Chapwanya A, Meade KG, Doherty ML, Callanan JohnJ, Mee JF, O'Farrelly C. Histopathological and molecular evaluation of Holstein-Friesian cows postpartum: Toward an improved understanding of uterine innate immunity. *Theriogenology*. 2009;71(9):1396-1407. doi:10.1016/j.theriogenology.2009.01.006

69. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, et al. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol*. 2007;74(1-2):53-60. doi:10.1016/j.jri.2006.11.004

70. Pivarcsi A, Nagy I, Koreck A, et al. Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human  $\beta$ -defensin-2 in vaginal epithelial cells. *Microbes Infect*. 2005;7(9-10):1117-1127. doi:10.1016/j.micinf.2005.03.016

71. Abrahams VM, Mor G. Toll-like Receptors and their Role in the Trophoblast. *Placenta*. 2005;26(7):540-547. doi:10.1016/j.placenta.2004.08.010

72. Fimal P, Shah VK, Chattopadhyay S. Insight Into TLR4-Mediated Immunomodulation in Normal Pregnancy and Related Disorders. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00807

73. Koga K, Mor G. Toll-Like Receptors at the Maternal-Fetal Interface in Normal Pregnancy and Pregnancy Disorders. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63(6):587-600. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x

74. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00198

75. Patni S. *Expression and Activity of the Toll-like Receptor Family in the Term and Preterm Human Placenta*. Swansea University (United Kingdom); 2007.

76. Koga K, Izumi G, Mor G, Fujii T, Osuga Y. Toll-like Receptors at the Maternal-Fetal Interface in Normal Pregnancy and Pregnancy Complications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014;72(2):192-205. doi:10.1111/aji.12258

77. Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, et al. Divergent Trophoblast Responses to Bacterial Products Mediated by TLRs. *The Journal of Immunology*. 2004;173(7):4286-4296. doi:10.4049/jimmunol.173.7.4286

78. Mitsunari M, Yoshida S, Shoji T, et al. Macrophage-activating lipopeptide-2 induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 via toll-like receptor 2 in human placental trophoblast cells. *J Reprod Immunol*. 2006;72(1-2):46-59. doi:10.1016/j.jri.2006.02.003

79. Beijar ECE, Mallard C, Powell TL. Expression and Subcellular Localization of TLR-4 in Term and First Trimester Human Placenta. *Placenta*. 2006;27(2-3):322-326. doi:10.1016/j.placenta.2004.12.012

80. Mor G, Romero R, Aldo PB, Abrahams VM. Is the Trophoblast an Immune Regulator?: The Role of Toll-Like Receptors During Pregnancy. *Crit Rev Immunol*. 2005;25(5):375-388. doi:10.1615/CritRevImmunol.v25.i5.30

81. Kumazaki K, Nakayama M, Yanagihara I, Suehara N, Wada Y. Immunohistochemical distribution of Toll-like receptor 4 in term and preterm human placentas from normal and complicated pregnancy including chorioamnionitis. *Hum Pathol*. 2004;35(1):47-54. doi:10.1016/j.humpath.2003.08.027

82. Ma Y, Krikun G, Abrahams VM, Mor G, Guller S. Cell Type-specific Expression and Function of Toll-like Receptors 2 and 4 in Human Placenta: Implications in Fetal Infection. *Placenta*. 2007;28(10):1024-1031. doi:10.1016/j.placenta.2007.05.003

83. Abrahams, Mor. *Immunology of Pregnancy*. (Mor G, ed.). Springer New York; 2006. doi:10.1007/0-387-34944-8

84. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-384. doi:10.1038/ni.1863

85. Equils O, Lu D, Gatter M, et al. Chlamydia Heat Shock Protein 60 Induces Trophoblast Apoptosis through TLR4. *The Journal of Immunology*. 2006;177(2):1257-1263. doi:10.4049/jimmunol.177.2.1257

86. Chan G, Guilbert L. Ultraviolet-inactivated human cytomegalovirus induces placental syncytiotrophoblast apoptosis in a Toll-like receptor-2 and tumour necrosis factor- $\alpha$  dependent manner. *J Pathol.* 2006;210(1):111-120. doi:10.1002/path.2025

87. Mulla MJ, Myrtolli K, Tadesse S, et al. Cutting-Edge Report: TLR10 Plays a Role in Mediating Bacterial Peptidoglycan-Induced Trophoblast Apoptosis. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2013;69(5):449-453. doi:10.1111/aji.12065

88. Garg M, Potter JA, Abrahams VM. Identification of microRNAs That Regulate TLR2-Mediated Trophoblast Apoptosis and Inhibition of IL-6 mRNA. *PLoS One.* 2013;8(10):e77249. doi:10.1371/journal.pone.0077249

89. Kim YM, Romero R, Oh SY, et al. Toll-like receptor 4: A potential link between “danger signals,” the innate immune system, and preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3):921.e1-921.e8. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.076

90. Atli MO, Kose M. Expression patterns of TLR4 mRNA and protein in the equine endometrium during early pregnancy. *Vet Med (Praha).* 2019;64(5):237-243. doi:10.17221/118/2017-VETMED

91. Ansari, Huang, Wang, Peng, Yu, Liu. Expression patterns of Toll-like receptor 4 in pig uterus during pregnancy. *Pakistan Veterinary Journal .* 2015;35(4):466-469.

92. Abrahams VM, Visintin I, Aldo PB, Guller S, Romero R, Mor G. A Role for TLRs in the Regulation of Immune Cell Migration by First Trimester Trophoblast Cells. *The Journal of Immunology.* 2005;175(12):8096-8104. doi:10.4049/jimmunol.175.12.8096

93. Abrahams VM, Schaefer TM, Fahey J V., et al. Expression and secretion of antiviral factors by trophoblast cells following stimulation by the TLR-3 agonist, Poly(I : C). *Human Reproduction.* 2006;21(9):2432-2439. doi:10.1093/humrep/del178

94. Aldo PB, Mulla MJ, Romero R, Mor G, Abrahams VM. Viral ssRNA Induces First Trimester Trophoblast Apoptosis through an Inflammatory Mechanism. *American Journal of Reproductive Immunology.* Published online February 2010. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00817.x

95. Mor G, Kwon JY. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):S131-S137. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.039



96. Canavan TP, Simhan HN. Innate immune function of the human decidual cell at the maternal–fetal interface. *J Reprod Immunol.* 2007;74(1-2):46-52. doi:10.1016/j.jri.2006.10.004
97. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1346-1355. doi:10.1016/j.ajog.2004.07.009
98. Andersen JM, Al-Khairiy D, Ingalls RR. Innate Immunity at the Mucosal Surface: Role of Toll-Like Receptor 3 and Toll-Like Receptor 9 in Cervical Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens1. *Biol Reprod.* 2006;74(5):824-831. doi:10.1095/biolreprod.105.048629
99. Hart KM, Murphy AJ, Barrett KT, Wira CR, Guyre PM, Pioli PA. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract. *J Reprod Immunol.* 2009;80(1-2):33-40. doi:10.1016/j.jri.2008.12.004
100. Hassan SS, Romero R, Haddad R, et al. The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):778-786. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.021
101. Takeuchi T, Yoshida M, Shimizu T, et al. Differential Expressions of Toll-Like Receptor Genes in the Vagina of Pregnant Mice. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2013;75(5):561-565. doi:10.1292/jvms.12-0458
102. Soboll G, Schaefer TM, Wira CR. Effect of Toll-Like Receptor (TLR) Agonists on TLR and Microbicide Expression in Uterine and Vaginal Tissues of the Mouse. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2006;55(6):434-446. doi:10.1111/j.1600-0897.2006.00381.x





## BÖLÜM XII

# ENFEKSİYON HATSALIKLARI YÖNETİMİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

### *Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Infectious Diseases*

<sup>1</sup>Mustafa UĞUZ

<sup>1</sup>(Uzm. Dr.), Mersin Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları

E-mail: drmustafauguz@gmail.com

ORCID:0000-0002-3428-6137

### 1. Giriş

**H**iperbarik oksijen tedavisi (HBO) hastalara belirli aralıklar ile %100 oksijen konsantrasyonunda ve atmosferik basıncın üzerindeki basınçlarda (2 veya 3 atmosfer basıncında) oksijen e maruz bırakılarak kullanılan bir tedavi yöntemidir (1). Hastalar tek olarak üniteye kabul edilebildiği gibi çoklu olarak da üniteye tedavi alabilmektedirler (2). Hastalar HBO tedavisi esnasında bir başlık, maske veya endotrakeal tüp yardımı ile oksijen tedavisi alabilmektedirler. HBO tedavisi ile lokal oksijen uygulamalarının aksine akciğer e iletilen yüksek konsantrasyondaki oksijen ile yüksek bir dolaşım ve doku oksijenizasyonu sağlanabilmektedir (1). Günümüzde HBO tedavisi; enfeksiyon kontrolü ve tedavisi, kronik yaralar, iskemi tedavisi ve karbonmonoksit zehirlenmesi gibi klinik durumlarda primer veya alternatif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (3).

Bu yazımızda da HBO tedavisinin enfeksiyon tedavisi ve kronik yaralar üzerindeki etkisini irdelemeye çalışacağız.

---

1 Uzm.Dr.Mustafa UĞUZ, drmustafauguz@gmail.com

## 2. Enfeksiyon Hastalıklarında HBO Tedavisinin Klinik Uygulamaları

Enfeksiyon hastalıkları tedavisinde antibiyotikler mortalite ve morbiditenin azaltılmasında temel rol oynamaktadır. Antibiyotiklerin kullanımı ile hastaları yaşam sürelerinin uzatılması sağlanırken ek olarak immün süpresif durumlar oluşturan kemoterapi, organ transplantasyonları gibi klinik durumlarda profilaktik tedaviler ile işlemlerin başarı oranını arttırmaktadır (4). Ancak antibiyotik kullanımı beraberinde dirençli suşlar ve oluşturdukları tedavi başarısızlığını da beraberinde getirmiştir. Bu da tedavi protokollerinde kullanılacak yeni ve etkili moleküllerin ihtiyacını doğurmuştur. Ancak yeni moleküllerin geliştirilme hızı günümüzde yeterli olamamakta ve çok ilaca dirençli suşlar ile mücadele her geçen gün artan bir problem olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır (5). Bu süreçte antibiyotik kullanımını daha iyi yönetilmesi, direnç paternlerine uygun antimikrobiyal seçimi gibi uygulamaların yanında antibiyotik tedavisine alternatif veya etkinliğini arttıracak alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (6). HBO tedavisi de enfeksiyonların tedavi ve kontrolünde alternatif bir yöntem olabilir (1).

HBO tedavisi esnasında uygulanan %100 ve yüksek atmosferik basınçlı oksijen ile arteriyel kandaki oksijen basıncı 2000 mm HG ve doku oksijen basıncı 500 mm HG ya kadar yükselebilir (7). Ek olarak HBO tedavisi oluşturduğu vazokonstriksiyon ile doku ödem gelişimini, lökosit kemotaksisini azaltarak enflamatuvar mediatörlerin oluşumunu baskılar. Ayrıca reperfüzyon hasarının önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (1-8). Ayrıca HBO tedavisi ile yara iyileşimi üzerine kollajen matriks üretimini uyararak olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (9). Bu nedenle HBO tedavisi özellikle nekrotizan fasit, osteomyelit, yumuşak doku enfeksiyonları gibi özellikle anaerop etkenlerin rol aldığı klinik durumlarda primer ve destek tedavisi olarak kullanılmaktadır.

HBO tedavisinin uygulanmasında hasta seçiminin önemi klinik yanıt ve komplikasyonlar açısından önemlidir. Yüksek basınç ile oksijene maruz kalacak hastalarda risk faktörleri iyi değerlendirilmeli ve öncesinden klinik durumlar iyi araştırılmalıdır. HBO tedavisi için kesin kontrendikasyon pnomotoraks varlığı olarak kabul edilmekte olup Kronik obstruktif Akciğer hastalığı (KOAH), Akciğer de bül varlığı, Yakın zaman da geçirilmiş göğüs cerrahisi ve iç kulak girişimleri rölatif kontrendikasyonlar olarak sayılabilir (10). Ancak hayatı tehdit eden druumlar varlığında rölatif kontrendikasyon durumları klinisyenin kararına bırakılabilir. Ek olarak gebelik durumu da karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi gibi hayatı tehdit eden durumlarda göz ardı edilebilir (11). Bu nedenle HBO

tedavisi hastanın klinik durumu ve fayda oranına göre bireysel değerlendirilerek karar verilmesi gereken bir durumdur.

Bu yazıda HBO tedavisinin enfeksiyon hastalıkları yönetiminde kullanımı tartışılacağından, CO zehirlenmesi, vurgun, akut termal hasar ve radyasyon maruziyeti gibi kullanım alanları yazı içeriğine dahil edilmemiştir.

### ***2.1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında HBO Tedavisi Kullanımı***

Tip 1 ve 2 diyabet varlığında yaşam boyu diyabetik ülser gelişim oranı yaklaşık %34 olarak bildirilmektedir ve morbiditenin en sık nedenini oluşturmaktadır (12). Her yıl tahmini olarak 1 milyondan fazla insanın diyabet mellit nedeni ile uzuv kaybı ile sonuçlanan komplikasyonlara maruz kaldığı bildirilmektedir. Bu da dünya üzerinde her 20 saniyede bir diyabete bağlı amputasyon uygulanmasına karşılık gelmektedir (13). Rehberler uygun glisemik kontrol ve ayak bakımını diyabetik ülser gelişiminin önlenmesinde en etkili yol olduğunu bildirmektedir (14). Diyabetik ayak enfeksiyonları genellikle polimikrobiyal enfeksiyonlar olup anaerop ve fakültatif anaerop mikroorganizmalar sıklıkla etken olarak karşımıza çıkar (15). Bu nedenle uygun antibiyoterapinin etkinliğine kombine edilecek HBO tedavisi klinik yanıt açısından faydalı olacaktır. Diyabetik ülser gelişiminde ve tedavi gecikmesinde özellikle fibroblastik fonksiyon bozukluğu, kollajen formasyon oluşumu, hücrel immün sistemde defektler ve fagosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır (1). Yine birçok çalışmada bozulmuş doku oksijenizasyonunun diyabetik yara gelişiminde temel sebeplerden biri olduğu ileri sürülmektedir. Düşük oksijenizasyon oranı ve gelişen hipoksi yara iyileşmesinde fibroblast oluşumu ve lökositlerin kemotaksisini de olumsuz etkilemektedir (16). Düşük doku oksijenizasyonunun bütün bu olumsuz etkileri göz önüne alındığında HBO tedavisi diyabetik ülser tedavisinde antibiyotik tedavisine ek olarak hastalarda morbiditeyi azaltmada iyi bir alternatif gibi durmaktadır. HBO tedavisi ile yara iyileşmesinin üzerine olumlu etkilerin yansısı oluşturulacak yüksek oksijen konsantrasyonu ile dokularda aerobik solunumu uyarmak ve enfekte dokuda oksijen miktarını arttırarak patojen duyarlılığını arttırmak amaçlanmaktadır. HBO tedavisi Polimorfonükleer lökosit duyarlılığını arttırarak ekzotoksin kapasitesinde bozarak özellikle *S. Aureus* a karşı etkin rol alır.(17) Sonuç olarak HBO tedavisi uygulanan hastalarda diyabetik ülser iyileşme oranının önemli ölçüde arttığı, cerrahi debrtman ve amputasyon ihtiyacının azaldığı belirtilmektedir. Ayrıca greft uygulaması gibi nispeten daha zorlu ve pahalı girişimlerinde ihtiyacını azaltmaktadır (1). Chen ve arkadaşları en az 10 seans

HBO tedavisine maruz kalan bireylerde kontrol grubuna göre iyileşme oranının %78,3 olarak daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir (16). Ek olarak sistemin cerrahi prosedürlere göre daha az invaziv ve daha az maliyetli olması da yöntemin avantajları arasında sayılabilir.

### ***2.2. Nekrotizan Doku Enfeksiyonlarında HBO Tedavisinin Kullanımı***

Nekrotizan doku enfeksiyonları gaz oluşumu ile seyreden ve çoğunlukla polimikrobiyal etyolojiye sahip hızlı seyirli ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. Yüksek mortaliteye sahip olan ve kısmen nadir rastlanılan klinik durumlardır. Polimikrobiyal etyoloji nedeni ile aerobik ve anaerobik mikroorganizmaların varlığı sinerjistik etki oluşturarak klinik durumun hızlanmasına sebep olmaktadır (18). Hastalığın tedavisinde hızla uygulanacak debrtman, amputasyon veya doku oksijeniasyonunun sağlanmasına yönelik cerrahi işlemler klinik kontrolü sağlanmasında temel rol alır. Ek olarak tanı anında başlanacak uygun antibiyotik tedavisi mortalitenin azaltılmasında önemlidir. Antibiyotik seçiminde polimikrobiyal durum göz ardı edilmemeli ve tedavi planlanmalıdır (1,19). HBO tedavisi de nekrotizan doku enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi ve cerrahi teaviye ek olarak önerilmek ile birlikte yerinin yeterli klinik çalışma olmaması nedeni ile tartışmalı olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (20-21). Ancak polimikrobiyal enfeksiyon ve yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile HBO tedavisi nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında uygulanabilir bir tedavi formu gibi gözükmemektedir. Soh ve ark. yaptıkları çalışma da bu tezi savunur şekilde HBO tedavisinin hastanede kalış süresi ve mortalitede belirgin azalmaya neden olduğunu ortaya koyuştur (21).

### ***2.3. Osteomyelit Tedavisinde HBO Tedavisinin Kullanımı***

Osteomyelit kemik doku ve kemik iliğinin bakteriyel patojenler ile gelişen enfeksiyonları olarak tanımlanır. Günümüzde özellikle çok ilaca dirençli suşlar ile meydana gelen kemik ve eklem enfeksiyonları ciddi bir sağlık problemi olarak klinisyenleri zorlamaktadır. Kemik doku da kısmen kan damarlanmasının az olması ve antibiyotiklerin kemik dokuya yetersiz geçişi nedeni ile klinik yanıt yavaş veya yetersiz olabilmektedir (22). Antibiyotik tedavisinin sınırlı etkiye sahip olması nedeni ile kapsamlı cerrahi prosedürlerin ihtiyacı artmaktadır (23). Kronik osteomyelit ise kemik dokuda etken mikroorganizmaların kalıcı hal alması sonrası kemik dokuda sürekli inflamatuvar yanıt sonrası nekroz ve fistüller ile seyreden bir durumdur (1). Kronik osteomyelit tedavisinde antibiyoterapi çoğu zaman tek başına tedavide yeterli olmamakta ve debrtman, amputasyon

gibi cerrahi girişimlere ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu nedenle HBO tedavisi kronik osteomyelit tedavisinde alternatif tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (24). Osteomyelit kliniğinde HBO tedavisinin kabul edilen etkileri; anaerobik mikroorganizmaların yüksek oksijen konsantrasyonları ile baskılanması, fibroblast ve kollajen proliferasyonunun tetiklenmesi, iskemik dokularda neovaskülarizasyonun sağlanması, lökosit kemotaksisinin uyarılarak bakteriyel lizisin tetiklenmesi olarak sayılabilir. Bu etkilere bağlı olarak kronik osteomyelit vakalarında uygun antibiyotik tedavisine eklenen HBO tedavisi ile enfeksiyon kliniğinin %65-80 oranında baskılanabildiği belirtilmektedir (25).

### 3. Sonuç

HBO tedavisi Enfeksiyon Hastalıkları yönetiminde alternatif ve destek tedavisi olarak kabul edilebilecek bir yöntemdir. Günümüzde giderek artan antibiyotik direnç paternleri neticesinde tedavi seçenekleri giderek azalmaktadır. HBO tedavisi hem mikroorganizmalar üzerine olan bakterisidal ve bakteriostatik etkileri ile hem de immün sistem üzerine olan etkileri ile enfeksiyon hastalıkları yönetiminde kendine yer bulmuştur. Uygulama kolaylığı, invaziv işlem gerektirmemesi ve maliyet etkinliği de yöntemin avantajları arasındadır. İlerleyen dönemlerde HBO tedavisinin kullanım alanını daha da yaygınlaştacağı aşikardır.

### KAYNAKÇA

1. Mohammad Yousef Memar, Mina Yekani, Naser Alizadeh ve ark. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 109, 2019, Pages 440-447
2. Areeg A Abu El Hawa, Karina Charipova, Jenna C Bekeny ve ark. The evolving use of hyperbaric oxygen therapy during the COVID-19 pandemic; *Journal of Wound Care* Vol. 30, No. Sup2
3. A.J. Almzaiel, R. Billington, G. Smerdon ve ark. Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 (neutrophil-like) cells *Life Sci.*, 93 (2) (2013), pp. 125-131
4. L.J. Piddock The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect. Dis.*, 12 (3) (2012), pp. 249-253
5. M.Y. Memar, P. Raei, N. Alizadeh, ve ark. Carvacrol and thymol: strong antimicrobial agents against resistant isolates *Rev. Med. Microbiol.*, 28 (2) (2017), pp. 63-68

6. M. Dryden, J. Cooke, R. Salib ve ark. Hot topics in reactive oxygen therapy: antimicrobial and immunological mechanisms, safety and clinical applications *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 8 (2017), pp. 194-198

7. H. Bitterman Bench-to-bedside review: oxygen as a drug *Crit. Care*, 13 (1) (2009), p. 205

8. Bai X, Song Z, Zhou Y, ve ark. The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis : an International Journal on Programmed Cell Death*. 2014 Jan;19(1):58-75. DOI: 10.1007/s10495-013-0911-x. PMID: 24101212.

9. Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, ve ark. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress Chaperones*. 2010 Jul;15(4):431-42. doi: 10.1007/s12192-009-0159-0. Epub 2009 Dec 1. PMID: 19949909; PMCID: PMC3082642.

10. Toklu AS, Korpınar S, Erelel M ve ark. Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? *Respir Med*. 2008 Aug;102(8):1145-7. doi: 10.1016/j.rmed.2008.03.012. Epub 2008 Jun 20. PMID: 1857191

11. C Crawford Mechem, MD, FACEP Scott Manaker, MD, PhD; Hyperbaric oxygen therapy; Literature review current through: Feb 2023

12. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF ve ark; Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists; *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679

13. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G ve ark.: The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: pp. 1719-1724

14. Ortegon M.M., Redekop W.K., Niessen L.W.: Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. *Diabetes Care* 2004; 27: pp. 901-907.

15. Akhi MT, Ghotaslou R, Asgharzadeh M, ve ark. Bacterial etiology and antibiotic susceptibility pattern of diabetic foot infections in Tabriz, Iran. *GMS Hyg Infect Control*. 2015 Feb 2;10:Doc02. doi: 10.3205/dgkh000245. PMID: 25699225; PMCID: PMC4332275.

16. C.-E. Chen, J.-Y. Ko, C.-Y. Fong, R.-J. Juhn, Treatment of diabetic foot infection with hyperbaric oxygen therapy, *Foot Ankle Surg*. 16 (2) (2010) 91-95

17. Lerche CJ, Christophersen LJ, Kolpen M ve ark. . Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Sep;50(3):406-412. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.04.025. Epub 2017 Jun 29. PMID: 2866983
18. Q.A. Hussein, D.A. Anaya, Necrotizing soft tissue infections, *Crit. Care Clin*. 29 (4) (2013) 795–806
19. J.S. Ustin, M.A. Malangoni, Necrotizing soft-tissue infections, *Crit. Care Med*. 39 (9) (2011) 2156–2162
20. Ming-Chan Hung, Chia-Lin Chou, Li-Chin Cheng ve ark. “The role of hyperbaric oxygen therapy in treating extensive Fournier’s gangrene” *Urological Science*, vol. 27, no. 3, 2015. doi:10.1016/j.urols.2015.06.294,
21. C.R. Soh, R. Pietrobon, J.J. Freiburger ve ark. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample, *Intensive Care Med*. 38 (7) (2012) 1143–1151
22. Hanley ME, Hendriksen S, Cooper JS. Hyperbaric Treatment Of Chronic Refractory Osteomyelitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 28613536.
23. Goerger E, Honnorat E, Savini H ve ark. Anti-infective therapy without antimicrobials: Apparent successful treatment of multidrug resistant osteomyelitis with hyperbaric oxygen therapy. *IDCases*. 2016 Sep 28;6:60-64. doi: 10.1016/j.idcr.2016.09.008. PMID: 27713861; PMCID: PMC5053032.
24. G. Lam, R. Fontaine, F.L. Ross ve ark. Hyperbaric oxygen therapy: exploring the clinical evidence, *Adv. Skin Wound Care* 30 (4) (2017) 181–190
25. H.W. Hopf, J. Holm, Hyperoxia and infection, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 22 (3) (2008) 553–569.





## BÖLÜM XIII

# APİKAL REZEKSİYONA GÜNCEL YAKLAŞIM

### *Contemporary Approach to Apical Resection*

**Zeynep GÜMÜŞER**

*(Uzm. Dt.) Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi*

*E-mail: gumuser.zeynep@gmail.com*

*ORCID: 0000-0002-7834-4343*

### 1. Giriş

**P**eriapikal lezyonların çoğunluğu cerrahi olmayan endodontik tedaviye olumlu yanıt verir (1). Apikal periodontit mevcutsa ve kök kanalı başarılı bir şekilde biyomekanik olarak temizlenmezse, cerrahi olmayan tekrarlayan tedavinin başarı oranı %40'a kadar düşer (2). Cerrahi olmayan endodontik tekrarlayan tedavi girişimi başarısız olduğunda veya mümkün olmayacağı düşünüldüğünde cerrahi girişim endikedir (3). Kök ucu rezeksiyonu, kök ucundaki dallanmalar ve yan kanallardaki enfekte olmuş dokuları ortadan kaldıracak şekilde uygulanan cerrahi bir müdahaledir (4).

Periapikal cerrahi:

- Lezyondan tüm patolojik dokuların (kök ucundaki ramifikasyonlar, enfektif yumuşak doku ve kemik) tamamen çıkarılması,
- Retrograd olarak kanal ucunda kavite hazırlanması,
- Retrograd olarak kanal obturasyonunun uygun bir dolgu maddesi ile yapılmasını ve
- Periodonsiyumun rejenerasyonunun uyarılmasını içerir (5).

### 2. Apikal Rezeksiyonun Endikasyonları

Komplike kök kanalı anatomisi, apikal bölgedeki patoloji, endodontik tedaviler sırasında kök kanalı anatomisinde oluşan ciddi değişiklikler, eski

kök dolgu materyalleri, çıkarılması imkânsız olan restorasyonlar veya postlar, kökteki perforasyonlar, rezorpsiyonlar ve kök kırıkları cerrahi müdahaleyi endike kılabilir (3).

Bunların dışında:

- İmmatür dişlerde apikal açıklığın 1,5mm'den fazla olduğu durumlarda,
- 30 dereceden fazla kıvrık ya da S-formunda olan kök kurvatürleri ile karşılaşıldığı durumlarda,
- Bifurkasyonun apikal 1/3 veya ortaya denk geldiği durumlarda (taurodontismus),
- 25mm'den uzun köklerin varlığında ve
- Aşırı kalsifiye kanalların varlığında kök ucu rezeksiyonuna karar verilebilir (6).

### 3. Apikal Rezeksiyonun Kontrendikasyonları

Hassas anatomik yapıların yakınlığı nedeniyle işlem sırasında geçici veya sonradan onarılamaz hasar oluşabileceğinin düşünüldüğü durumlarda endodontik cerrahi kontrendike olabilir. Hastanın kanama bozuklukları gibi sistemik rahatsızlıkları cerrahi yaklaşımı engelleyebilir. İntravenöz bifosfonat tedavisi öyküsü, çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz riskinin oldukça yüksek olmasına neden olabilir (1). Bazı kardiyovasküler hastalıklarda, vazokonstriktör içeren lokal anesteziğin kullanımını kontrendikedir ve bu ameliyat sırasında hemostazı ciddi şekilde sınırlandırır. Son olarak, periodontal açıdan düşük prognoza sahip mobil dişlerde rezeksiyon kontrendikedir. Bir diş restore edilemeyecek kadar harap ya da dişin kök-kuron oranı düşükse yine diş apikal rezeksiyon uygulaması uygun değildir (3).

### 4. Endodontik Mikrocerrahi

Apikoektominin tarihi 1880'li yıllara kadar uzanırken, mikrocerrahi yöntemler 1990 yılından beri gelişmektedir (5).Günümüzdeki “minimal invaziv cerrahi” tanımının temelini oluşturan kavramlara ilk olarak 1987 yılında ürolog Wickham tarafından değinilmiştir (7). Yazarın görüşüne göre amaç, tedavinin etkinliğini bozmadan, “teknik” amaca ulaşma girişiminin neden olduğu iatrojenik travmayı en aza indirmektir. Bu amaç doğrultusunda cerrahi müdahale klinik ve radyografik değerlendirmeyi içeren planlama aşamasıyla başlamalıdır. Çoğu cerrahi endodonti vakasında iki boyutlu radyografiler yeterli olabilse de, konik ışınli bilgisayarlı tomografinin (KIBT) uygulanması, kökün ve apeksinin,

çevresindeki önemli anatomik yapılar da göz önünde bulundurularak, hassas bir şekilde lokalize edilmesini mümkün kılar (8).

Alışlagelmiş cerrahi döner aletlerle apikoektominin gerçekleştirilmesi, göreceli olarak büyük insizyonlar ve ostektomi üzerinden mümkündür. Endodontik mikrocerrahide ise minimal erişim, daha küçük bir erişim flebi, daha az doku travması, ameliyat alanının mikroskop, büyüteç ya da endoskop ile daha iyi görüntülenmesi hedeflenir. Tüm bunlar daha iyi bir başarı oranını mümkün kılar (5).

Setzer ve arkadaşlarının 2010'da yapmış oldukları literatür derlemesinde (9) elde edilen sonuçlara göre endodontik mikrocerrahinin %94'lük bir başarı oranıyla geleneksel yaklaşıma göre (%56'lık bir başarı oranı) göz ardı edilemeyecek bir üstünlüğünün olduğu belirtilmiştir. Tsesis ve arkadaşların 2013'te yapmış oldukları çalışma da (10) bu sonuçları doğrular niteliktedir. Bu sebepler göz önünde bulundurulduğunda apikal bölgede mikrocerrahi özellikle hassas durumlarda bir gereklidir.

## 5. Tedavi Planı

Endodontik cerrahi de dahil olmak üzere diş prosedürlerinin çoğunda, konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) yalnızca cerrahi operasyonun söz konusu olduğu diş veya dişleri değil aynı zamanda çevredeki dokuları da değerlendirmek için yeterlidir (3).

3 boyutlu görüntüleme aşağıdaki anatomik yapıların kesin olarak değerlendirilmesine olanak sağlar:

- Periradiküler lezyonun boyutu ve konumu,
- Patoloji etrafındaki kortikal kemiğin kalınlığı,
- İnférieur alveolar ve mental sinir,
- Sinüs ve nazal boşlukların konumu,
- Komşu kökler (11, 12).

İki boyutlu radyografilerin aksine, KIBT aynı zamanda superior posterior alveolar sinirin ve büyük palatinal arter kanalının saptanmasını da mümkün kılar. Bu da KIBT'yi kılavuzlu mikrocerrahi teknikler için önemli bir araç haline getirir. Görüntünün çözünürlüğündeki sınırlamalar ve kök dolgu malzemelerinin veya diğer radyografik artefaktların ışımaya durumundan dolayı dikey kök kırıklarının tespitinde hala engeller mevcut olsa da dar dikey defekt şeklindeki kemik kaybının karakteristik özelliklerinden dolayı kırıkların varlığı kolayca saptanabilir (13, 14). Endodontik cerrahi planlamak için KIBT bukkal kemik

yüzeyinden kök ucuna kadar olan mesafenin veya kökün uzunluğunun doğru olarak yapılmasına olanak tanır. (15) Bununla birlikte, KIBT'nin periapikal radyografilerle karşılaştırıldığında hastanın nispeten yüksek radyasyona maruz kaldığı dikkate alınmalı ve ALARA ilkesine kesinlikle uyulmalıdır (12, 16).

## 6. Cerrahi Prosedür

### 6.1. Flep Tasarımı ve Yumuşak Doku Yönetimi

Maksiller azı dişlerinin palatal kökleri hariç, endodontik mikrocerrahi için cerrahi erişim genellikle bukkalden gerçekleştirilir. Olası yara izini en aza indirmek için herhangi bir cerrahi müdahale dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Uygun flep tasarımı ve doku elevasyonu, alttaki kemiğe, kök yapısına ve patolojiye uygun cerrahi erişime izin vermeli ve komplikasyonsuz ve skarsız yumuşak doku iyileşmesini kolaylaştırmalıdır (17).

Yıllar boyunca endodontik cerrahi için birçok flep tasarımı tanıtılmıştır. (18-20). Günümüzde en yaygın kullanılan iki flep tasarımı intrasulküler ve submarjinal insizyonlarla gerçekleştirilir (3). Tam kalınlıkta bir flep, primer yara iyileşmesine ve perfüzyona en iyi şekilde izi verir. Varyasyonlar, tek vertikal insizyon ile gerçekleştirilen üçgen flep ve iki dikey kesi ile gerçekleştirilen dikdörtgen fleptir (3). Trapezoidal (dikdörtgen) ve üçgen flepler, uygun interdental papilla yönetimi ve dikey serbestleştirme insizyonları, ameliyat sonrası dönemde hastaların yaşam kalitesi üzerinde minimum etkileriyle, cerrahi alanın tam olarak görüntülenmesine olanak tanırırlar (21, 22). Tek bir dişin ameliyata alındığı birçok durumda üçgen tasarım yeterli erişim sağlar. Büyük bir periapikal lezyonuna ulaşılmamasının veya birden fazla dişe müdahale edilmesinin gerektiği durumlarda dikdörtgen tasarıma ihtiyaç duyulabilir (3, 23).

Yalnız, intrasulküler insizyon ile gerçekleştirilen flep tasarımları kuron, köprü gibi restorasyonların kenarlarında diş eti çekilmesi gibi bir dezavantaj içerir (19). Özellikle hastanın diş eti fenotipi ince ise iyatrojenik papil kaybı meydana gelebilir (24, 25). İatrojenik estetik kaybını önlemek için flep tasarımında submarjinal kesi uygulanması veya intrasulküler insizyonun papilla tabanı insizyonu ile modifiye edilerek uygulanması mümkündür (25, 26).

Bunun yanında semilunar flep de yaygın olarak kullanılsa da ciddi enflamasyon, skar oluşumu ve lezyona yetersiz erişim ile ilişkili olduğundan minimal invaziv bir yaklaşımı karşılamamaktadır (19, 27).

Ayrıca dikkat edilmesi gereken maxillada palatinal köklere ulaşmak için gerekebilecek palatinal fleptir. Birinci moların palatinal köküne yaklaşmak

için yumuşak doku elevasyonu, flep içinde nörovasküler demeti de içerebilir. Bununla birlikte, ikinci molar dişe yapılacak herhangi bir posterior girişim, palatinal major forameni kapsayarak nörovasküler demet için tehlike oluşturabilir ve kanama veya sinir yaralanması riskini büyük ölçüde artırabilir. Palatinal flep için dikey serbestleştirici kesi, köpek dişi ve birinci küçük azı dişi arasına yerleştirilmelidir (23).

### **6.2. Osteotomi ve Osteoektomi**

Periradiküler lezyonlar tamamen kemiğin içinde bulunabilir veya kemiğin kortikal tabakasını da etkilemiş olabilir. İkinci durumda, iltihaplı dokuların basit küretajı, kök ucunu açığa çıkarmak ve tanımlamak için yeterlidir. Ancak lezyon kortikal kemikle örtülüyse cerrahın ameliyat öncesi tedavi planlamasından elde edilen bilgileri kullanması gerekecektir. Cerrahi alanın komşu dişlerin kök uçlarına, infra-alveoler sinire, mental foramene, burun boşluğuna veya maksiller sinüslere yakınlığının bilincinde olunmalıdır (28-30). Endodontik mikrocerrahi minimal invaziv bir işlemdir. Osteotomi alanı mümkün olduğu kadar küçük tutulmalıdır. Ancak aynı zamanda enflamatuvar dokuların çıkarılmasına, yeterli kök rezeksiyonuna, rezeke edilen kök yüzeyinin inspeksiyonuna, retrograd kavitenin hazırlığına ve dolguya da izin verilmelidir (3).

### **6.3. Apikal Bölgede Küretaj**

Apikal bölgede gerçekleştirilen küretaj kök ucu çevresindeki enflamatuvar dokularının uzaklaştırılması için kök ucu rezeksiyonunun ayrılmaz bir parçasıdır. Kök rezeksiyonu veya retrograd dolgu olmadan kendi kendine yeterli bir prosedür olarak apikal küretaj için sınırlı endikasyonlar mevcuttur. Ancak genellikle tek başına yeterli değildir ve bu nedenle cerrahi prognozu en üst düzeye çıkarmak için kök ucu rezeksiyonu ve kök ucu dolgusu işlemin bir parçası olmalıdır. Kistik bir lezyonun veya herhangi bir ekstradiküler lezyonun proliferasyonunu devam ettirebilecek epitelyal kalıntılarının tamamı çıkarılmalıdır (3, 31, 32). Bunun yanında son zamanlarda, komşu yapılara iatrojenik hasarı önlemek için yumuşak doku lezyonunun %50-70'ini çıkarıldığı "selektif küretaj" tanımına, büyük ve karmaşık lezyonların tedavisinde konservatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (33).

### **6.4. Kök Ucunun Rezeke Edilmesi**

Periradiküler bölgeden enflamatuvar dokular kürete edilerek uzaklaştırıldıktan sonra kök ucu belirlenebilmelidir. Kemiğin yumuşak ve

kazındığında kanayan beyaz rengine kıyasla kök daha koyu, sarımsı bir renge sahiptir ve serttir (34). Kök ucu rezeksiyonu apikal ramifikasyonları, aksesuar kanalları ve ciddi apikal eğrilikleri içerecek şekilde uygulanır.

Bunların dışında apikal 1/3'teki perforasyon, çıkıntılar, taşmış dolgular, yabancı cisimler, kanalı tıkayan iatrojenik engeller, kırıklar, çatlaklar veya geleneksel prosedür sırasında yeterli bir dolumu engelleyen rezorpsiyondan etkilenmiş bölgeler rezeke edilir (3).

Anatomik bir çalışmanın sonuçlarında kök ucunun apikal 3 mm'sinin apikal dallanmaların %98'ini ve yan kanalların %93'ünü içerdiğini belirtilmiş ve bu değer rezeksiyon için klinik bir kılavuz olarak kullanılması gerektiğini önerilmiştir (35). Bununla birlikte, gerçek rezeksiyon miktarı duruma göre değişebilir. Mental sinir gibi anatomik yapıların yakınlığı, riski en aza indirmek için kökün daha uzun bir kısmının rezeksiyonu gerektirebilir. Gerekirse 3 mm'lik sınırı aşarak çatlaklar veya kırıklar tamamen ortadan kaldırılmalıdır. Ancak, postun apikal kısmında sınırlı miktarda kök yapısı mevcutsa, dişte belirgin rezorpsiyon mevcutsa veya daha önce cerrahi müdahale öyküsü varsa rezeksiyon miktarı daha az olabilir (3).

Mevcut öneriler, kökün geleneksel 45°'lik eğim yerine, 0 ve 10° arası bir eğimle rezeke edilmesini önermektedir (31, 35). Rezeksiyon açısı kökün uzun eksenine ne kadar dik olursa, apikal kök yapısı o kadar korunabilir. Ayrıca böyle olunca lingual ve aksesuar kanalların tespit edilme şansı artar ve yüzey azaldığından daha az dentin tübülü açığa çıkar (36-38). Dik açıda rezeke edilmiş neo-apeks ultrasonik aletlerle daha kolay bir preparasyona izin verir (3).

### **6.5. Kök Ucunun İncelemesi**

Rezeke edilen kök yüzeyinin incelenmesi endodontik mikrocerrahi sırasında en önemli adımlardan biri olarak kabul edilir (35). İncelemesinden önce tam bir hemostaz sağlanmalıdır. Osteotomi bölgesini izotonik salin solüsyonla duruladıktan sonra hala kanama gösteren alanlarda epinefrin veya diğer hemostatik maddelerle emdirilmiş pamuk peletler kullanılarak kontrol edilebilir. Ferrik sülfat ve alüminyum klorür muhtemelen günümüzde en yaygın kullanılanlardır. Epinefrinin topikal kullanımı, sistemik dolaşıma emiliminin çok sınırlı olmasıyla birlikte anında lokal vazokonstriksiyona neden olur (39). Tüm inflamatuvar dokular çıkarıldıktan sonra bir epinefrin peleti yerleştirilebilir. Bununla birlikte steril spançlar ve el aleti ile basınç uygulanması, vazokonstriksiyon üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir (3). Yara kapatılmadan önce tüm pamuk peletlerin çıkarıldığından emin olunmalıdır.

Ferrik sülfat, kanın asidik koşullar altında hem ferrik hem de sülfat iyonlarıyla reaksiyonundan sonra kılcak tıkanan kan proteinlerinin aglütinasyonu ile hemostaz sağlayan kimyasal bir ajandır. Ferrik sülfat uygulaması anında kimyasal reaksiyonla sonuçlanır ve basınç uygulanmasını gerektirmez (40). Ancak ferrik sülfat sitotoksiktir ve osteotomi bölgesinde bırakılırsa doku nekrozuna neden olabilir. Kemik iyileşmesi üzerinde önemli olumsuz etkileri olabilir ve iyileşmenin bozulmasını önlemek için izotonik salin solüsyonuyla iyice yıkanması gerekir (41).

Alüminyum klorür, ferrik sülfata benzer çalışma mekanizmasına sahip hemostatik bir ajandır ve Cerrahi hemostaz oluşturmak için çeşitli diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır (42-44). Khater ve ark. tarafından yapılan sistematik inceleme ve meta-analizde (45) endodontik cerrahi sırasında kanama kontrolünde alüminyum klorürün ilk tercih olduğu belirtildi. Klinik açıdan bakıldığında macun benzeri kıvam, osteotomi bölgesine iyi yapışmasına neden olur ve çıkarma için salin irrigasyonuna ek olarak etkili bir çıkarma için kemik küretajı gerektirebilir. Flep kapatılmadan önce iyileşme üzerinde olumsuz etkileri olabilecek toksik bileşenlerin temizlenmesi için tüm hemostatik ajanların uzaklaştırılması gerekir ve osteotomi bölgesinin kanla dolmasına izin verilmelidir (41, 46).

Bir tiyazinin boyası olan metilen mavisi rezeke edilen kök yüzeyi kurutulduktan sonra boyamak için kullanılır (35). Boya, tam rezeksiyonu doğrulamak ve kaçırılan kanalları, mikro kırıkları, istmusları, diğer anatomik detayları, anormallikleri veya iatrojenik hataları tespit etmek için periodontal ligamanın çevresini boyayacaktır. Rezeke edilen kök yüzeyinin incelemesi yüksek magnifikasyonda yapılmalıdır (35). Kanal istmusları pulpal doku içeren iki kök kanalı arasındaki dar, şerit şeklinde bağlantılardır (47). İstmus, kanal sisteminin bir parçasıdır ve kök kanal sisteminin diğer kısımları gibi iyice temizlenmeli, şekillendirilmeli ve doldurulmalıdır (3). Orijinal apekten 3 mm'lik rezeksiyon seviyesinde, maksiller birinci azı dişlerinin meziobukkal köklerinin %90'unda, maksiller ve mandibular premolar dişlerin %30'unda ve mandibular birinci molar dişlerin mezial köklerinin %80'inden fazlasında istmus bulunmuştur (47, 48). Literatürde azı dişlerinin mezial köklerindeki başarısızlığın ana nedeninin yanlış rezeksiyon veya istmus boşluklarının doldurulmadığı yetersizlik olduğu belirtilmiştir (48).

### **6.6. Kök Ucu Kavitesinin Hazırlanması**

Kök ucu hazırlığı, daha önce açılmamış kanallar ve dolgu malzemelerinin yetersizliği nedeniyle mevcut kök dolgusunun kalitesinin yetersiz olduğu



durumlar da dahil olmak üzere, daha önceki endodontik tedaviyle tedavi edilmemiş kök kanal sisteminin bazı kısımlarını dezenfekte etmeyi amaçlar. Kor dolgu malzemesi ile kök kanal duvarı arasındaki boşlukları doldurmak veya kanallar arasındaki anastomozlardan dolayı. Ana kanalları birbirine bağlayan ince kıstaklar bile kök ucu hazırlığı sırasında temizlenmelidir. Bir kök ucu preparasyonu aynı zamanda dentin tübülleri içindeki bakterileri de büyük ölçüde azaltacaktır, çünkü kökün apikal üçte birlik kısmındaki bakterilerin çoğunluğu kök kanalının hemen bitişiğindeki dentinde yer almaktadır. Kök ucu preparasyonu, duvarları kök kanal boşluğunun anatomisine paralel ve çakışan Sınıf I kavitedir. Endodontik mikrocerrahinin bir parçası olarak kök ucu hazırlığı ultrasonik uçlar kullanılarak gerçekleştirilir. Düşük büyütmede ultrasonik ucun kökün uzun eksenini yönünde yönlendirilmesi önemlidir. Çenenin farklı bölümleri için farklı açılara sahip uç varyasyonları mevcuttur. Ultrasonik aletlerin kök ucu hazırlığından sonra dentinde çatlaklar oluşturduğu şüphesi olmasına rağmen, bu endişelerin klinik sonuçla ilgili olmadığı görülmektedir. Uygulayıcı, kök kanalının orijinal şekline ve boyutuna bağlı olarak uç boyutlarını ve açılarını seçmelidir. Kök ucu dolgusu yerleştirilmeden önce, retrograd kavite mikro irrigatör kullanılarak kurutulmalı ve kavitedeki tüm dolgu malzemelerinin tamamen çıkarıldığından emin olmak için mikro ayna kullanılarak yüksek büyütmede incelenmelidir. Kök kanal duvarının bu kısmı ultrasonik hazırlık sırasında doğrudan gözlemlenemediğinden dolgu kalıntıları sıklıkla kavitenin bukkal kısmında tespit edilir (3).

### ***6.7. Apikal Kavitenin Doldurulması***

İdeal bir retrograd dolgu malzemesinin biyouyumlu olması ve sızdırmazlık özelliği göstermesi gerekir (49). Tedavinin genel amacı dikkate alındığında bakterisidal ve bakteriyostatik olması da tercih edilecektir (35). Retrograd dolgu malzemesi aynı zamanda kök kanal duvarına iyi tutunmalı, boyutsal stabiliteye sahip olmalı, korozyona ve çözünmeye karşı dirençli olmalı, yeterli süre çalışma imkânı tanırken manipülasyon kolaylığı göstermelidir (3).

Retrograd dolgu materyali birçok araştırmanın sonucuna göre, endodontik cerrahi girişimin başarısını etkileyen prognostik faktörlerden biridir (10, 32, 34, 50-53). Yeni materyaller ortaya çıktıkça, çeşitli çalışmalar farklı materyaller kullanılarak yapılan retrograd dolguların klinik sonuçlarını karşılaştırmıştır. Bununla birlikte, önceki sistematik incelemeler ve meta-analizler sıklıkla çalışmalar arasındaki başarı yüzdelerini karşılaştırmıştır. Tang ve ark. (54) endodontik cerrahide Mineral Trioksit Agregatının (MTA) sonuçlarını ele alan

sistematik bir literatür incelemesi rapor etmişler ve MTA'nın gütaperka ve amalgama kıyasla üstünlüğünü göstermişlerdir. Ancak İntermediate Restoratif Materyale (IRM) karşın anlamlı bir üstünlüğünün olmadığını belirtmişlerdir. Ma ve ark. (55) tarafından yayınlanan başka bir makale ve Li ve arkadaşlarının (56) yakın zamanda güncelledikleri çalışmaları farklı retrograd dolgu materyallerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaları içermektedir; ancak sonuç olarak hala hangi materyalin altın standart olabileceği konusunda yeterli kanıt yoktur (49).

### **6.7.1. Amalgam**

Amalgam bir zamanlar oldukça popüler iken, kökte çatlak riski, şüpheli biyo-uyumluluğu ve korozyona meyillliği ve yumuşak dokuda içeriğindeki gümüş tuzlarının tatuvaja sebep olması nedeniyle artık tercih edilmemektedir (9, 57-65). Boya penetrasyon ve sıvı filtrasyon testlerinde de sızıntı gösterdiği tespit edilmiştir (64, 66-68). Ayrıca bakteriyel sızıntıya müsait olduğu belirlenmiştir (69-72).

### **6.7.2. Çinkooksit Öjenol Simanlar, IRM ve SuperEBA**

Çinkooksit öjenol simanlar son birkaç dekattır retrograd dolgu materyali olarak kullanılmaktadırlar (73, 74). En çok kullanılanlar IRM (Intermediate Restorative Material) ve SuperEBA'dır (Polymethacrylate ve Superethoxybenzoicacid ile güçlendirilmiş çinkooksit öjenol siman). İki materyalle de amalgama göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (61, 75). Ancak ikisinin de modifiye edilmemiş çinkooksit öjenolden daha biyouyumlu olmasına rağmen, histolojik incelemelerde kök yüzeyinde yine enflamatuvar hücrelere rastlanmıştır (70, 76) Bu iki materyal de dokuda düşük çözünürlük gösterir, antibakteriyeldirler, boya penetrasyon testinde düşük sızıntı gösterirler ve kavite duvarlarına amalgamdan daha iyi adapte olurlar (9, 32, 70-72, 77-79).

### **6.7.3. Kompozit Reziner**

Kompozit rezinler sızdırmazlık özellikleri ile retrograd dolgu malzemesi olarak kullanımı olan bir diğer materyaldir (80-84). Bu materyalin uygulandığı teknikte rezeksiyon tamamlandığında rond frezle neo-apeks yüzeyini kaplayan konkav bir kavite oluşturulur, ilgili alan EDTA ile asitlenerek ve bondlanarak, genellikle dual sertleşen bir kompozit rezin tercih edilerek kubbe şeklinde bir dolgu yapılır (83, 84.) Resin bazlı olmasına bu teknik rağmen konvansiyonel metotlara üstün gelmiştir (32, 85, 86). Bazı yazarlara göre ultrasonik uçların

kullanılmadığı durumlarda endikedir. Ancak kesin bir sıvı kontrolü isteyen işlem, bu noktada uygulama açısından diğer tekniklere göre büyük dezavantaj içerir (85, 86).

#### 6.7.4. *Kalsiyumsilikat Simanlar*

Kalsiyum silikat simanlar 90'lı yıllardan beri diş hekimliğinde kullanılan materyallerdir. Orijinal olarak Portland çimentosu silika ve alüminadan türetilmiştir ve kalsiyum bileşiği içeren bir yapı malzemesidir. Bugüne kadar çeşitli dolgu ve onarım malzemeleri geliştirilmiştir, bunlardan en önemli ikisi mineral trioksit agregatı (MTA; Dentsply) ve Biodentine (Septodont, USA) veya Biyoseramik kök onarım malzemesidir (BC RRM). Tüm kalsiyum silikat simanlar hidrofiliktir, ancak sertleşme zamanlarında ve hazırlamada kendi içlerinde farklılıklar vardır. Diğer malzemelere göre avantajları: daha az sitotoksiste göstermeleri, daha iyi biyoyoumluluk, adaptasyon, sementoinduktif ve osteoinduktif özellik ve yüksek pH seviyesi şeklindedir (38, 87-91). MTA endodonti alanında kullanıma sunulmuş olan ilk kalsiyum silikat simandır (70-72.) 1995 Yapılan histolojik *in vivo* çalışmalarda MTA'nın kök çevresinde daha az enflamasyona neden olduğu belirtilmiştir ve Rezeke edilen kök ve retrograd dolgu çevresinde yeni oluşmuş sement ve periodontal ligaman yapılarına rastlanmıştır (70-72, 92-94). Dokudaki su ile MTA teması geçtiği zaman MTA'nın çevresinde bir hidroksiapatit katmanı oluşur. Yazarlar bu fenomeni "biyomineralizasyon" olarak adlandırmışlardır (95). Setzer ve arkadaşlarına göre (3) dentin ve MTA arasında oluşan bu katman MTA'nın uzun dönemde sızdırmazlığına katkıda bulunabilir. MTA'nın dezavantajı hazırlaması ve uygulamasındadır. Aynı zamanda dentin dokusunu renklendirebilecek bir formülasyona sahiptir (96). Taze karıştırılmış MTA nemli, pütürlü bir yapıdadır ve retrograd kavitede yerleştirilmesi oldukça güçtür. Dokulardan gelen eksüda ve kanama MTA'yı iyice sulandırabilir, bu da sızdırmazlık özelliğini negatif etkileyebilir (3). Bunun yanında BC RRM ve Biodentine bu dezavantajları ekarte eden yapıdadırlar ve dişte daha az renklenmeye neden olurlar .(96) BC RRM retrograd dolgu olarak Biodentine'den daha fazla kullanılır. Biodentine ise perforasyonları onarmada daha çok önceliklidir (3). RRM boyutsal stabiliteye sahiptir, pH'sı yüksektir ve 2-4 saat sertleşme süresi vardır. Çalışmaların sonuçlarına göre RRM ve MTA antimikrobiyal etkinlik, biyoyoumluluk ve sızdırmazlık açısından farklılık göstermemişlerdir (97-99). Yapılan bir *in vivo* çalışmada (100) RRM ve MTA karşılaştırılmıştır, iki materyalin de uygulanması sonrası enflamatuvar doku cevabının benzer olduğu kanısına varılmıştır. Bunun

dışında yapılmış olan iki randomize kontrollü araştırmada da RRM ile ilgili olumlu sonuçlar paylaşmıştır (101, 102).

### **6.8. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu**

Periodontoloji ve implant cerrahisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniklerinin kullanımı endodontide daha az yaygındır ve kullanımının faydasına ilişkin bilimsel kanıtların düşük olduğu düşünülmüştür (103, 104). Aslında YDR endodontik cerrahi sonrasında iyileşme süresince kürete edilmiş alan içine epitelyal büyümeyi önler ve kemik rejenerasyonuna izin verir (105). YDR'nin endodontik cerrahide uygulanması için komplike olmayan defektler, komplike defektler ve periodontal olarak etkilenen defektler arasında bir ayırım yapılabilir (3). Komplike olmayan defektler, dişte derin sondlamalar veya eşlik eden periodontal lezyonlar içermeyen gerçek endodontik lezyonlardır (3). Komplike olmayan defektlerde membran kullanılan durumlar ile kullanılmayan cerrahiler sonuçları arasında araştırmalara göre anlamlı bir fark görülmemiştir (106, 107). Komplike defektler, çapı 10 mm'yi aşan defekt boyutuna sahip olan endodontik lezyonlardır, Bukko-lingual yönde tünel şeklinde olabilirler ve burun boşluğunda ya da maksiller sinüste perforasyona neden olabilirler. Özellikle böyle durumlarda kemik greftleri ve membranlardan yararlanmak kemikleşme açısından anlamlıdır (108). Greftleme yapılmayan durumlarda defektin fibröz bağ dokusuyla dolarak tam bir kemikleşme gösterememesi muhtemeldir (109-112).

### **6.9. Cerrahi Bölgenin Kapatılması ve Postoperatif Bakım**

Osteotomi bölgesi kürete edildikten sonra greftlenip uygun boyutta bir membran ile örtüldükten sonra flep eski pozisyonuna konumlandırılır ve sütüre edilir. Günümüzde endodontik mikrocerrahi sonrası flebin kapatılması yaygın olarak standart müdahaleler için 5-0 ile 6-0 arasında değişen ve anterior maksilla veya papilla tabanı insizyonu gibi estetik açıdan zor alanlar için 6-0 ile 7-0 arasında değişen monofilament süturlar ile gerçekleştirilir (3). Geleneksel ipek dikişler bakteri üremesini teşvik edebilir ve yara iyileşmesini negatif etkileyebilir. Naylon, polipropilen veya politetrafloroetilen (PTFE) monofilament veya kaplanmış pseudo-monofilament süturlar, endodontik mikrocerrahi için tercih edilen malzemeler haline gelmişlerdir (18). Flep kapatılırken tek tek basit süturlar atılması tercih edilir. Basit süturlar, devamlı olana göre daha iyi bir flep adaptasyonuna olanak tanır. Posteriorıda interproksimal adaptasyon için askı sütür kullanışıdır (3).

Postoperatif olarak antibiyotik reçete edilmesi genel olarak önerilmemektedir. Ancak hastanın genel bağışıklık durumu nedeniyle ya da intraoperatif kaprşılaşılan ve postoperatif enfeksiyon riski oluşturabilecek komplikasyonlar nedeniyle antibiyotik reçete edilebilir. Analjezik olarak ilk tercih steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlardır. Bunun dışında, ilk günden sonra yapılan klorheksidinle gargara ameliyat sonrası enfeksiyon riskini azalttığı için yaranın daha iyi iyileşmesine olanak sağlayacaktır. Postoperatif antibiyotik reçete edilmesi önerilebilir, ancak tüm hastalar için gerekli değildir. Bununla birlikte, bir dekonjestanlar sinüs içerisinden kaynaklanabilecek ve yara iyileşmesini bozabilecek herhangi bir basıncı sorununu önleyebilir (3).

Yumuşak doku iyileşmesinin ve herhangi bir klinik semptomun olup olmadığının kontrol edilmesi için, dikişler alındıktan sonra, hastanın 4 hafta sonra tekrar kontrole getirilmesi önerilir. İyileşme sürecini gözlemek ve uzun vadeli başarıyı garanti altına almak için 1, 2 ve 4 yıl sonrasında klinik ve radyografik takipler yapılmalıdır (3).

## 7. Başarı ve Sağkalım

Endodontik cerrahinin sonucunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan kriterler Rud ve Molven'e dayandırılmaktadır (31, 113). Bu yazarlara göre radyografik başarı tam veya eksik iyileşme (skar oluşumu) olarak değerlendirmektedirler. Klinik başarı ise ağrı, şişlik, perküsyona hassasiyet ve fistül varlığı üzerinden değerlendirilir. Başarısızlık bu semptomlardan herhangi birinin mevcut olmasıdır. Molven ve arkadaşlarına göre (113) ameliyat sonrası iyileşme ağırlıklı olarak ilk yıl içinde gerçekleşmektedir. İyileşmenin belirsiz olduğu dūřünülen vakalar 4 yıla kadar yeniden değerlendirilmelidir.

Endodontik cerrahinin başarısı cerraha ve tekniğe bağlı olmakla birlikte %37 ile %91 arasında değişebilir (114). Endodontik mikrocerrahi %91,4 ile %94,4 arasında değişen daha da yüksek başarı oranı gösterir (9, 10, 32). Ancak başarılı görülen vakaların sonradan semptom göstermesi mümkün olabilmektedir. Yazarlar, 1 yıl sonra cerrahi prosedürden sonra daha hızlı iyileşme olduğunu ancak 4 yıllık takip süresi boyunca endodontik cerrahi için başarılı vakaların gerileyebileceğini belirtmişlerdir (115, 116).

Bununla birlikte, başarısızlıkla sonuçlanan vakalarının çoğunluğunun artık kullanılmayan tekniklerle ilgili olduğu tanımlanabilir. Günümüzde modern teknikler ve doğru vaka seçimi ile yapılan cerrahi prosedürlerin başarı oranının yüksek olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır (3). Ancak tüm cerrahi prosedürde olduğu gibi, takipte başarılı olarak değerlendirilen vakaların

sonradan kaybı da mevcuttur. Song ve arkadaşlarına göre (117) mikrocerrahi teknikler kullanılarak opere edilen dişlerde 6 yılı aşkın bir süre boyunca %93,3 başarı oranı görülmüştür. Başarısız olarak kabul edilen vakalar sıklıkla kök kırıkları veya eksik kök ucu dolguları, yanlış kök ucu hazırlığı, gözden kaçırılmış kanallar veya doğru uygulanamamış sızdıran retrograd dolgular dahil olmak üzere operatör hatalarıyla ilişkili başarısızlık modelleri sergilemektedir (117).

Kim ve Kratchman (35) 2006'da yukarıda bahsi geçen gerçek lezyonlar için bir klasifikasyon önermişlerdir. Bu klasifikasyona göre:

A-Cerrahi olmayan tekrarlayan endodontik girişim sonrasında gerilemeyen ancak radyografik olarak tespit edilememiş lezyon

B-Hafif semptom gösteren radyografik olarak küçük lezyon

C-Periodontal cep ya da mobilitenin eşlik etmediği, koronale doğru genişleyen periradiküler lezyon

D-Periodontal cebin eşlik ettiği koronale doğru genişleyen periradiküler lezyon

E-Endo-perio komunikasyonunun eşlik ettiği periradiküler lezyon

F- Bukkal kemiğin tamamen rezorbe olduğu periradiküler lezyon olarak

Kim ve arkadaşlarının (118) bu klasifikasyonu göz önünde bulundurarak 2008'de yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarına göre A-C klasifikasyonuna sahip dişlerde apikal mikrocerrahinin başarı oranı %95.2 iken, D-F klasifikasyonuna sahip dişlerde başarı oranı %77.5'le anlamlı olarak daha düşüktür.

## 8. Konservatif Yaklaşımda Son Gelişmeler

Yıllar geçtikçe endodontik cerrahi, endodontik mikrocerrahiye dönüşmüştür. En belirgin vurgu cerrahi operasyon mikroskobunun, ultrasonik kök ucu preparasyonunun ve günümüzde kalsiyum silikat materyallerinin dahil edilmesi olsa da aslında endodontik cerrahinin ve ayrıca endodontinin gelişimine katkıda bulunan birçok başka teknik değişiklik de vardır. İmplantlarla ilgili peri-implantitis ve peri-implant mukozit gibi uzun vadeli sorunların farkına varılmasıyla birlikte, doğal dişlerin korunmasına yeniden odaklanmaya yönelik bir değişimler yaşanmaya başlandı. Kuron ve kök rezeksiyonları gibi işlemlere yeniden ilgi duyulmuş ve rejeneratif endodonti alanında yeni teknikler ortaya çıkmıştır.

### 8.1. Piezotom ile Cerrahi

Aynı aşamada, daha az yer gerektiren (ve dolayısıyla daha az kemik çıkarılması) kök ucu hazırlama tekniği, ağzın belirli bir bölgesine ulaşmak

için özel açılındırmaya sahip ultrasonik, spesifik uçların kullanılmasıdır (35). Piezoelektrik enstrümantasyon kullanımının, geleneksel döner enstrümanlara göre kök yapısına daha az travmatik olduğu, ayrıca daha merkezli ve dolayısıyla daha konservatif kök ucu hazırlığına izin verdiği gösterilmiştir (8, 119).

Piezotomun endodontik cerrahide uzun süredir bir yeri vardır. Yumuşak dokulara zarar veremeyen piezoelektrik uç ile osteotomi ve apikoektomi en güvenli şekilde gerçekleştirilir (120). Özellikle son yıllarda daha da ince piezoelektrik bıçakların ve daha güçlü cihazların geliştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedildi. Bu ince uçlar sayesinde “Bone Lid Technique” (kemik penceresi tekniği) daha sık uygulanabilir oldu. Bu teknikte lezyonun üstündeki sağlam kortikal kemikte bir pencere oluşturulacak şekilde piezotomla dikdörtgen şekilde osteomi yapılır ve bu parça dikkatlice eleve edilir. Kaldırılan kortikal kemik parçası operasyon esnasında uygun koşullarda saklanır (fizyolojik salin solüsyonu ya da Hanks’ın dengeli salin solüsyonu) ve flep kapanmadan önce yerine geri konumlandırılır (121). Kemik pencere tekniğinin endike olması için en az 1 mm kalınlığında sağlam bir kortikal kemik olmalıdır, sinüse yakın lezyonlarda ya da birden fazla kök içeren büyük lezyonlarda uygulanır (121). Kemik penceresi tekniğinde temel amaç kemik bütünlüğünü korurken aynı zamanda köklere kolay erişim sağlanmasıdır (122). Piezotom ile sadece osteotomi ve retrograd kavitenin hazırlanması dışında kemik kaldırmak ve kök rezeksiyonu da mümkündür. Bunun dışında oldukça yüksek miktarda irrigasyon sağlandığından piezotomun kullanılması sırasında intraoperatif kanama daha azdır ve bu sayede operasyon sahasında iyi görünürlük sağlar (123-125). Horton ve ark. (126), düşük hızlı döner frezle karşılaştırıldığında ultrasonik alet kullanıldıktan sonra kemik iyileşmesinin daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir. Mikro testere veya Lindemann frez ile karşılaştırıldığında piezotom kesme ucu kullanıldığında kemiğin kortikal ve spongiöz yapısı daha iyi korunur (127). Bu çalışma, aynı zamanda histolojik olarak osteotomi bölgesindeki kemiğin hücre canlılığının piezoelektrik aletlerle yapılan müdahaleden sonra daha iyi korunduğunu da göstermiştir. Başka bir çalışmada intraoperatif kanama kontrolünün ve postoperatif ilk haftada hasta konforunun daha iyi olduğu, postoperatif ağrı ve şişliğin daha az olduğu ve hastaların daha az sayıda analjezik kullandıkları sonucuna ulaşılmıştır (128). Sonuç olarak, piezo-cerrahi bugüne kadar olduğundan daha fazla uygulamada kullanılabilir ve endodontik cerrahiyi daha az travmatik bir deneyim haline getirebilir (3).



## 8.2. Kılavuzlu Cerrahi ve Yapay Zekâ

Dijital diş hekimliğindeki gelişmeler sayesinde apikoektomide ostektomi boyutunu sınırlandırmak ve dolayısıyla postoperatif komplikasyonları asgariye indirmek mümkündür (8). Cerrahi kılavuzların kullanılmasının kemik dokusunun olabilecek en koruyucu şekilde çıkarılmasına fayda sağladığı rapor edilmiştir (129-131). Bunun dışında cerrahi kılavuzlar, kök ucu rezeksiyonunun güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesi için de kullanılabilir (131). “Hedefe yönelik endodontik mikrocerrahi” olarak adlandırılan bu yöntem, trefan frezin kullanımına olanak tanıyan üç boyutlu, önceden basılmış cerrahi bir kılavuzla gerçekleştirilir. Bu teknik, planlama aşamasında tespit edilen anatomik yapılar göz önünde bulundurularak yeterli bir kök ucu rezeksiyonu gerçekleştirmeye olanak sağlar (129, 132-134).

Günümüzde kılavuzlu veya hedefe yönelik endodontik mikrocerrahide yönlendirilmiş osteotomi ve kök rezeksiyonu için üç boyutlu basılı şablonlar veya kılavuzlar kullanılmaktadır (131, 132, 135). Ameliyat öncesi KIBT görüntülerinin ağız içi taramalarla üst üste bindirilmesi, osteotomi boyutunun ve konumunun kesin olarak planlanmasına olanak tanır ve cerrahi kılavuzların üç boyutlu olarak yazdırılmasını mümkün kılar. Tekniğin varyasyonları, osteotomi bölgesine geleneksel flep ile veya doğrudan flepsiz yaklaşım şeklindedir. Cerrahi kılavuzlar osteotomi ve kök rezeksiyonu için piezoelektrik uçlara, trefan frezlere veya implant frezlerine rehberlik etmek için kullanılabilir (131, 132, 135). Rehberli cerrahi tekniklerin bir başka çeşidi de dinamik navigasyondur. Dinamik navigasyon şablonlar veya kılavuzlar olmadan, stereoskopik kameralar tarafından takip edilen el aletlerinin ve KIBT yardımı ile kalibre edilmiş cerrahi frezlerin kullanıldığı serbest el yaklaşımıdır (136, 137).

Rehberli cerrahi tekniklerin yaygınlaştığı bu dönemde, yapay zekâ ve onun alt alanı olan derin öğrenmeye yönelik ilk CBCT tabanlı uygulamalar geliştirilmiştir (138-142). Yine bu dönemde kistik periapikal lezyonlar ile granülomların ayırıcı tanısı için derin öğrenmenin kullanılmasına yönelik girişimlerde bulunulmuştur (143). Yapay zekâ uygulamaları sayesinde cerrahi girişimin gerekli olup olmadığı, uygulanabilir olup olmadığı (mesela kökte kırık tespiti) konusunda karar verilebilir ve cerrahi kılavuzların oluşturulması ve tedavinin planlanması/yönlendirilmesi mümkün olabilir (138-142).

## 9. Sonuç

Yıllar içinde edinilen tecrübelerle biyolojiyi ve cerrahi girişimler karşısında dokuların verebileceği cevapları daha iyi anladık. Teknoloji, öğrendiklerimizin



ışığında komplikasyonları asgariye indirerek, dişe ve dokuya en koruyucu şekilde yaklaşmamıza olanak sağlayacak şekilde yanımızda. Vakaların doğru tanımlanması ve tedaviye doğru bir yaklaşımın gerçekleştirilmesi öngörülebilirliği ve başarıyı ideal seviyelere taşıyacaktır.

### KAYNAKÇA

1. Setzer FCK, B. Endodontic retreatment—the decision making process. 3 ed2018.
2. Gorni FG, Gagliani MM. The outcome of endodontic retreatment: a 2-yr follow-up. *J Endod.* 2004;30(1):1-4.
3. Setzer FC, Kratchman SI. Present status and future directions: Surgical endodontics. *Int Endod J.* 2022;55 Suppl 4:1020-58.
4. Antal M, Nagy E, Braunitzer G, Frater M, Piffko J. Accuracy and clinical safety of guided root end resection with a trephine: a case series. *Head Face Med.* 2019;15(1):30.
5. Krastev B. P. FI. Periapical Surgery. Review. Classic vs Modern Concepts. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports* 2019;3(12):865-72.
6. Karabucak B, Setzer F. Criteria for the ideal treatment option for failed endodontics: surgical or nonsurgical? *Compend Contin Educ Dent.* 2007;28(7):391-7; quiz 8, 407.
7. Wickham JE. The new surgery. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6613):1581-2.
8. Neelakantan P, Vishwanath V, Taschieri S, Corbella S. Present status and future directions: Minimally invasive root canal preparation and periradicular surgery. *Int Endod J.* 2022;55 Suppl 4:845-71.
9. Setzer FC, Shah SB, Kohli MR, Karabucak B, Kim S. Outcome of endodontic surgery: a meta-analysis of the literature--part 1: Comparison of traditional root-end surgery and endodontic microsurgery. *J Endod.* 2010;36(11):1757-65.
10. Tesis I, Rosen E, Taschieri S, Telishevsky Strauss Y, Ceresoli V, Del Fabbro M. Outcomes of surgical endodontic treatment performed by a modern technique: an updated meta-analysis of the literature. *J Endod.* 2013;39(3):332-9.
11. Frank RJ, Antrim DD, Bakland LK. Effect of retrograde cavity preparations on root apexes. *Endod Dent Traumatol.* 1996;12(2):100-3.
12. Setzer FC, Hinckley N., Kohli M. R. A Survey of Cone-beam Computed Tomographic Use among Endodontic Practitioners in the United States. *Journal of Endodontics.* 2017;43(5):699-704.

13. Chang E, Lam E, Shah P, Azarpazhooh A. Cone-beam Computed Tomography for Detecting Vertical Root Fractures in Endodontically Treated Teeth: A Systematic Review. *J Endod.* 2016;42(2):177-85.
14. Menezes RF, Araujo NC, Santa Rosa JM, Carneiro VS, Santos Neto AP, Costa V, et al. Detection of vertical root fractures in endodontically treated teeth in the absence and in the presence of metal post by cone-beam computed tomography. *BMC Oral Health.* 2016;16:48.
15. Bornstein MM, Lauber R, Sendi P, von Arx T. Comparison of periapical radiography and limited cone-beam computed tomography in mandibular molars for analysis of anatomical landmarks before apical surgery. *J Endod.* 2011;37(2):151-7.
16. Scarfe WC, Levin MD, Gane D, Farman AG. Use of cone beam computed tomography in endodontics. *Int J Dent.* 2009;2009:634567.
17. Mitsis FJ. Flap operation techniques for the treatment of certain endodontic and periodontic problems. *J Br Endod Soc.* 1970;4(1):6-9.
18. Velvart P, Peters CI. Soft tissue management in endodontic surgery. *J Endod.* 2005;31(1):4-16.
19. Kramper BJ, Kaminski EJ, Osetek EM, Heuer MA. A comparative study of the wound healing of three types of flap design used in periapical surgery. *J Endod.* 1984;10(1):17-25.
20. Weaver SM. Root canal treatment with visual evidence of histologic repair. *J Am Dent Assoc.* 1947;35(7):483-97.
21. Del Fabbro M, Taschieri S, Weinstein R. Quality of life after microscopic periradicular surgery using two different incision techniques: a randomized clinical study. *Int Endod J.* 2009;42(4):360-7.
22. von Arx T, Salvi GE. Incision techniques and flap designs for apical surgery in the anterior maxilla. *Eur J Esthet Dent.* 2008;3(2):110-26.
23. Gutmann JL, Harrison, J.W. *Surgical endodontics.* Cambridge: Blackwell; 1991.
24. Grung B. Healing of gingival mucoperiosteal flaps after marginal incision in apicoectomy procedures. *Int J Oral Surg.* 1973;2(1):20-5.
25. Velvart P, Ebner-Zimmermann U, Ebner JP. Comparison of long-term papilla healing following sulcular full thickness flap and papilla base flap in endodontic surgery. *Int Endod J.* 2004;37(10):687-93.
26. Lubow RM, Wayman BE, Cooley RL. Endodontic flap design: analysis and recommendations for current usage. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(2):207-12.

27. Floratos S, Kim S. Modern Endodontic Microsurgery Concepts: A Clinical Update. *Dent Clin North Am.* 2017;61(1):81-91.

28. Oberli K, Bornstein MM, von Arx T. Periapical surgery and the maxillary sinus: radiographic parameters for clinical outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(6):848-53.

29. Jang JK, Kwak SW, Ha JH, Kim HC. Anatomical relationship of maxillary posterior teeth with the sinus floor and buccal cortex. *J Oral Rehabil.* 2017;44(8):617-25.

30. Kuzmanovic DV, Payne AG, Kieser JA, Dias GJ. Anterior loop of the mental nerve: a morphological and radiographic study. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(4):464-71.

31. Rud J, Andreasen JO, Jensen JE. Radiographic criteria for the assessment of healing after endodontic surgery. *Int J Oral Surg.* 1972;1(4):195-214.

32. Kohli MR, Berenji H, Setzer FC, Lee SM, Karabucak B. Outcome of Endodontic Surgery: A Meta-analysis of the Literature-Part 3: Comparison of Endodontic Microsurgical Techniques with 2 Different Root-end Filling Materials. *J Endod.* 2018;44(6):923-31.

33. Nesari R, Kratchman S, Saad M, Kohli MR. Selective Curettage: A Conservative Microsurgical Approach to Treating Large and Complicated Lesions. *J Endod.* 2020;46(11):1782-90.

34. Song M, Jung IY, Lee SJ, Lee CY, Kim E. Prognostic factors for clinical outcomes in endodontic microsurgery: a retrospective study. *J Endod.* 2011;37(7):927-33.

35. Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *J Endod.* 2006;32(7):601-23.

36. Chong BS, Ford TR, Kariyawasam SP. Tissue response to potential root-end filling materials in infected root canals. *Int Endod J.* 1997;30(2):102-14.

37. Gutmann JL, Saunders WP, Nguyen L, Guo IY, Saunders EM. Ultrasonic root-end preparation. Part 1. SEM analysis. *Int Endod J.* 1994;27(6):318-24.

38. Gilheany PA, Figdor D, Tyas MJ. Apical dentin permeability and microleakage associated with root end resection and retrograde filling. *J Endod.* 1994;20(1):22-6.

39. Besner E. Systemic effects of racemic epinephrine when applied to the bone cavity during periapical surgery. *Va Dent J.* 1972;49(5):9-12.

40. Evans BE. Local hemostatic agents (and techniques). *Scand J Haematol Suppl.* 1984;40:417-22.

41. Jeansonne BG, Boggs WS, Lemon RR. Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. II. With curettage and irrigation. *J Endod.* 1993;19(4):174-6.

42. Menendez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrin L, Blaya-Tarraga JA, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M. Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride. *J Endod.* 2016;42(11):1583-7.

43. Penarrocha-Oltra D, Soto-Penalzoza D, Penarrocha-Diago M, Cervera-Ballester J, von Arx TDmd, Penarrocha-Diago M. Hemostatic Agents in Endodontic Surgery: A Randomized Controlled Pilot Study of Polytetrafluoroethylene Strips as an Adjunct to Epinephrine Impregnated Gauze Versus Aluminum Chloride. *J Endod.* 2019;45(8):970-6.

44. Penarrocha-Oltra D, Soto-Penalzoza D, Penarrocha-Diago M, Cervera-Ballester J, Cabanes-Gumbau G, Penarrocha-Diago M. Hemostatic agents in endodontic surgery of maxillary molars: A randomized controlled pilot study of polytetrafluoroethylene (PTFE) strips as an adjunct to epinephrine impregnated gauze versus aluminum chloride. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(5):e634-e43.

45. Khater AGA, Al-Hamed FS, Safwat EM, Hamouda MMA, Shehata MSA, Scarano A. Efficacy of Hemostatic Agents in Endodontic Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2021;21(3):101540.

46. Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG. Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. Left in situ for maximum exposure. *J Endod.* 1993;19(4):170-3.

47. Weller RN, Niemczyk SP, Kim S. Incidence and position of the canal isthmus. Part 1. Mesiobuccal root of the maxillary first molar. *J Endod.* 1995;21(7):380-3.

48. Hsu YY, Kim S. The resected root surface. The issue of canal isthmuses. *Dent Clin North Am.* 1997;41(3):529-40.

49. Chao YC, Chen PH, Su WS, Yeh HW, Su CC, Wu YC, et al. Effectiveness of different root-end filling materials in modern surgical endodontic treatment: A systematic review and network meta-analysis. *J Dent Sci.* 2022;17(4):1731-43.

50. Christiansen R, Kirkevang LL, Horsted-Bindslev P, Wenzel A. Randomized clinical trial of root-end resection followed by root-end filling with mineral trioxide aggregate or smoothing of the orthograde gutta-percha root filling--1-year follow-up. *Int Endod J.* 2009;42(2):105-14.

51. von Arx T, Jensen SS, Hanni S, Friedman S. Five-year longitudinal assessment of the prognosis of apical microsurgery. *J Endod.* 2012;38(5):570-9.

52. Huang S, Chen NN, Yu VSH, Lim HA, Lui JN. Long-term Success and Survival of Endodontic Microsurgery. *J Endod.* 2020;46(2):149-57 e4.

53. Pinto D, Marques A, Pereira JF, Palma PJ, Santos JM. Long-Term Prognosis of Endodontic Microsurgery-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9).

54. Tang Y. LX, Yin S. Outcomes of MTA as root-end filling in endodontic surgery: a systematic review. *Quintessence Int.* 2010;41(7):557-66.

55. Ma X, Li C, Jia L, Wang Y, Liu W, Zhou X, et al. Materials for retrograde filling in root canal therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD005517.

56. Li H, Guo Z, Li C, Ma X, Wang Y, Zhou X, et al. Materials for retrograde filling in root canal therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD005517.

57. Block RM, Bushell A. Retrograde amalgam procedures for mandibular posterior teeth. *J Endod.* 1982;8(3):107-12.

58. von Hippel R. Zur Technik der Granulomoperation. *Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde.* 1914;32:255-65.

59. Harrison JW, Johnson SA. Excisional wound healing following the use of IRM as a root-end filling material. *J Endod.* 1997;23(1):19-27.

60. Allen RK, Newton CW, Brown CE, Jr. A statistical analysis of surgical and nonsurgical endodontic retreatment cases. *J Endod.* 1989;15(6):261-6.

61. Dorn SO, Gartner AH. Retrograde filling materials: a retrospective success-failure study of amalgam, EBA, and IRM. *J Endod.* 1990;16(8):391-3.

62. Finne K, Nord PG, Persson G, Lennartsson B. Retrograde root filling with amalgam and Cavit. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(4):621-6.

63. Jesslen P, Zetterqvist L, Heimdahl A. Long-term results of amalgam versus glass ionomer cement as apical sealant after apicectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(1):101-3.

64. Friedman S. Retrograde approaches in endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol.* 1991;7(3):97-107.

65. Pantschev A, Carlsson AP, Andersson L. Retrograde root filling with EBA cement or amalgam. A comparative clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(1):101-4.

66. Spangberg LS, Acierno TG, Yongbum Cha B. Influence of entrapped air on the accuracy of leakage studies using dye penetration methods. *J Endod.* 1989;15(11):548-51.
67. Wu MK, Kean SD, Kersten HW. Quantitative microleakage study on a new retrograde filling technique. *Int Endod J.* 1990;23(5):245-9.
68. Olson AK, MacPherson MG, Hartwell GR, Weller RN, Kulild JC. An in vitro evaluation of injectable thermoplasticized gutta-percha, glass ionomer, and amalgam when used as retrofilling materials. *J Endod.* 1990;16(8):361-4.
69. Chong BS, Pitt Ford TR, Watson TF, Wilson RF. Sealing ability of potential retrograde root filling materials. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11(6):264-9.
70. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Antibacterial effects of some root end filling materials. *J Endod.* 1995;21(8):403-6.
71. Torabinejad M, Rastegar AF, Kettering JD, Pitt Ford TR. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod.* 1995;21(3):109-12.
72. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod.* 1995;21(7):349-53.
73. Garcia GF. Apicoectomy experimental. *Revista Odontológica.* 1937;25:145-60.
74. Nicholls E. The Role of Surgery in Endodontics. *Br Dent J.* 1965;118:59-71.
75. Rubinstein RA, Kim, S. Short-term observation of the results of endodontic surgery with the use of a surgical operation microscope and super-EBA as root-end filling material. *Journal of Endodontics.* 1999;25:43-8.
76. Peters LB, Harrison JW. A comparison of leakage of filling materials in demineralized and non-demineralized resected root ends under vacuum and non-vacuum conditions. *Int Endod J.* 1992;25(6):273-8.
77. Setzer FC, Kohli MR, Shah SB, Karabucak B, Kim S. Outcome of endodontic surgery: a meta-analysis of the literature--Part 2: Comparison of endodontic microsurgical techniques with and without the use of higher magnification. *J Endod.* 2012;38(1):1-10.
78. O'Connor RP, Hutter JW, Roahen JO. Leakage of amalgam and Super-EBA root-end fillings using two preparation techniques and surgical microscopy. *J Endod.* 1995;21(2):74-8.
79. Chong BS, Owadally ID, Pitt Ford TR, Wilson RF. Antibacterial activity of potential retrograde root filling materials. *Endod Dent Traumatol.* 1994;10(2):66-70.

80. Adamo HL, Buruiana R, Schertzer L, Boylan RJ. A comparison of MTA, Super-EBA, composite and amalgam as root-end filling materials using a bacterial microleakage model. *Int Endod J.* 1999;32(3):197-203.

81. McDonald NJ, Dumsha TC. A comparative retrofill leakage study utilizing a dentin bonding material. *J Endod.* 1987;13(5):224-7.

82. McDonald NJ, Dumsha TC. Evaluation of the retrograde apical seal using dentine bonding materials. *Int Endod J.* 1990;23(3):156-62.

83. Rud J, Munksgaard EC, Andreasen JO, Rud V. Retrograde root filling with composite and a dentin-bonding agent. 2. *Endod Dent Traumatol.* 1991;7(3):126-31.

84. von Arx T, Hanni S, Jensen SS. Clinical results with two different methods of root-end preparation and filling in apical surgery: mineral trioxide aggregate and adhesive resin composite. *J Endod.* 2010;36(7):1122-9.

85. Rud J, Rud V, Munksgaard EC. Long-term evaluation of retrograde root filling with dentin-bonded resin composite. *J Endod.* 1996;22(2):90-3.

86. Rud J, Rud V, Munksgaard EC. Retrograde root filling with dentin-bonded modified resin composite. *J Endod.* 1996;22(9):477-80.

87. Bortoluzzi EA, Niu LN, Palani CD, El-Awady AR, Hammond BD, Pei DD, et al. Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. *Dent Mater.* 2015;31(12):1510-22.

88. Collado-Gonzalez M, Garcia-Bernal D, Onate-Sanchez RE, Ortolani-Seltenerich PS, Alvarez-Muro T, Lozano A, et al. Cytotoxicity and bioactivity of various pulpotomy materials on stem cells from human exfoliated primary teeth. *Int Endod J.* 2017;50 Suppl 2:e19-e30.

89. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Characterization of set Intermediate Restorative Material, Biodentine, Bioaggregate and a prototype calcium silicate cement for use as root-end filling materials. *Int Endod J.* 2013;46(7):632-41.

90. Chen I, Salhab I, Setzer FC, Kim S, Nah HD. A New Calcium Silicate-based Bioceramic Material Promotes Human Osteo- and Odontogenic Stem Cell Proliferation and Survival via the Extracellular Signal-regulated Kinase Signaling Pathway. *J Endod.* 2016;42(3):480-6.

91. Mestieri LB, Gomes-Cornelio AL, Rodrigues EM, Salles LP, Bosso-Martelo R, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. Biocompatibility and bioactivity of calcium silicate-based endodontic sealers in human dental pulp cells. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(5):467-71.



92. Torabinejad M, Pitt Ford TR, McKendry DJ, Abedi HR, Miller DA, Kariyawasam SP. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *J Endod.* 1997;23(4):225-8.

93. Baek SH, Plenk H, Jr., Kim S. Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, SuperEBA, and MTA as root-end filling materials. *J Endod.* 2005;31(6):444-9.

94. Regan JD, Gutmann JL, Witherspoon DE. Comparison of Diaket and MTA when used as root-end filling materials to support regeneration of the periradicular tissues. *Int Endod J.* 2002;35(10):840-7.

95. Bird DC, Komabayashi T, Guo L, Opperman LA, Spears R. In vitro evaluation of dentinal tubule penetration and biomineralization ability of a new root-end filling material. *J Endod.* 2012;38(8):1093-6.

96. Kohli MR, Yamaguchi M, Setzer FC, Karabucak B. Spectrophotometric Analysis of Coronal Tooth Discoloration Induced by Various Bioceramic Cements and Other Endodontic Materials. *J Endod.* 2015;41(11):1862-6.

97. Lovato KF, Sedgley CM. Antibacterial activity of endosequence root repair material and proroot MTA against clinical isolates of *Enterococcus faecalis*. *J Endod.* 2011;37(11):1542-6.

98. Alanezi AZ, Jiang J, Safavi KE, Spangberg LS, Zhu Q. Cytotoxicity evaluation of endosequence root repair material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):e122-5.

99. Nair U, Ghattas S, Saber M, Natera M, Walker C, Pileggi R. A comparative evaluation of the sealing ability of 2 root-end filling materials: an in vitro leakage study using *Enterococcus faecalis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):e74-7.

100. Chen I, Karabucak B, Wang C, Wang HG, Koyama E, Kohli MR, et al. Healing after root-end microsurgery by using mineral trioxide aggregate and a new calcium silicate-based bioceramic material as root-end filling materials in dogs. *J Endod.* 2015;41(3):389-99.

101. Shinbori N, Grama, A.M., Patel, Y., Woodmansey, K., He, J. Clinical outcome of endodontic microsurgery that uses EndoSequence BC root repair material as the root-end filling material. *Journal of Endodontics.* 2015;41: 607-12.

102. Zhou W, Zheng Q, Tan X, Song D, Zhang L, Huang D. Comparison of Mineral Trioxide Aggregate and iRoot BP Plus Root Repair Material as Root-end Filling Materials in Endodontic Microsurgery: A Prospective Randomized Controlled Study. *J Endod.* 2017;43(1):1-6.



103. Tsesis I, Rosen E, Tamse A, Taschieri S, Del Fabbro M. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2011;37(8):1039-45.

104. Corbella S, Taschieri S, Elkabbany A, Del Fabbro M, von Arx T. Guided Tissue Regeneration Using a Barrier Membrane in Endodontic Surgery. *Swiss Dent J.* 2016;126(1):13-25.

105. Villar CC, Cochran DL. Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration. *Dent Clin North Am.* 2010;54(1):73-92.

106. Maguire H, Torabinejad M, McKendry D, McMillan P, Simon JH. Effects of resorbable membrane placement and human osteogenic protein-1 on hard tissue healing after periradicular surgery in cats. *J Endod.* 1998;24(11):720-5.

107. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein R. Efficacy of xenogenic bone grafting with guided tissue regeneration in the management of bone defects after surgical endodontics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(6):1121-7.

108. Bohning BP, Davenport WD, Jeanson BG. The effect of guided tissue regeneration on the healing of osseous defects in rat calvaria. *J Endod.* 1999;25(2):81-4.

109. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81(5):672-6.

110. Azim AA, Albanyan H, Azim KA, Piasecki L. The Buffalo study: Outcome and associated predictors in endodontic microsurgery- a cohort study. *Int Endod J.* 2021;54(3):301-18.

111. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Saita M, Weinstein R. Efficacy of guided tissue regeneration in the management of through-and-through lesions following surgical endodontics: a preliminary study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28(3):265-71.

112. Deng Y, Zhu X, Yang J, Jiang H, Yan P. The Effect of Regeneration Techniques on Periapical Surgery With Different Protocols for Different Lesion Types: A Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(2):239-46.

113. Molven O, Halse A, Grung B. Observer strategy and the radiographic classification of healing after endodontic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987;16(4):432-9.

114. Friedman S. The prognosis and expected outcome of apical surgery. *Endodontic Topics.* 2005;11:219-62.

115. Friedman S. Outcome of endodontic surgery: a meta-analysis of the literature-part 1: comparison of traditional root-end surgery and endodontic microsurgery. *J Endod.* 2011;37(5):577-8; author reply 8-80.

116. Del Fabbro M, Taschieri, T., Francetti, L., Weinstein, R.L. Surgical versus non-surgical endodontic re-treatment for periradicular lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18.
117. Song M, Chung, W., Lee, S.J., Kim, E. Long-term outcome of the cases classified as successes based on short-term follow-up in endodontic microsurgery. *Journal of Endodontics.* 2012;38:1192-6.
118. Kim E, Song JS, Jung IY, Lee SJ, Kim S. Prospective clinical study evaluating endodontic microsurgery outcomes for cases with lesions of endodontic origin compared with cases with lesions of combined periodontal-endodontic origin. *J Endod.* 2008;34(5):546-51.
119. Khabbaz MG, Kerezoudis NP, Aroni E, Tsatsas V. Evaluation of different methods for the root-end cavity preparation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(2):237-42.
120. Degerliyurt K, Akar V, Denizci S, Yucel E. Bone lid technique with piezosurgery to preserve inferior alveolar nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(6):e1-5.
121. Lee S.M. YYH, Kim E., Kim S. The Application of “Bone Window” Technique in Endodontic Microsurgery. *Journal of Endodontics.* 2020;46(6):872-80.
122. Hirsch V, Kohli MR, Kim S. Apicoectomy of maxillary anterior teeth through a piezoelectric bony-window osteotomy: two case reports introducing a new technique to preserve cortical bone. *Restor Dent Endod.* 2016;41(4):310-5.
123. Goyal M, Marya K, Jhamb A, Chawla S, Sonoo PR, Singh V, Aggarwal A. Comparative evaluation of surgical outcome after removal of impacted mandibular third molars using a Piezotome or a conventional handpiece: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(6):556-61.
124. Landes CA, Stubinger S, Rieger J, Williger B, Ha TK, Sader R. Critical evaluation of piezoelectric osteotomy in orthognathic surgery: operative technique, blood loss, time requirement, nerve and vessel integrity. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):657-74.
125. Pappalardo S, Guarnieri R. Randomized clinical study comparing piezosurgery and conventional rotatory surgery in mandibular cyst enucleation. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(5):e80-5.
126. Horton JE, Tarpley TM, Jr., Wood LD. The healing of surgical defects in alveolar bone produced with ultrasonic instrumentation, chisel, and rotary bur. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975;39(4):536-46.
127. Maurer P, Kriwalsky MS, Block Veras R, Brandt J, Heiss C. [Light microscopic examination of rabbit skulls following conventional and Piezosurgery osteotomy]. *Biomed Tech (Berl).* 2007;52(5):351-5.

128. Bharathi J, Mittal S, Tewari S, Tewari S, Duhan J, Sangwan P, Kumar V. Effect of the Piezoelectric Device on Intraoperative Hemorrhage Control and Quality of Life after Endodontic Microsurgery: A Randomized Clinical Study. *J Endod.* 2021;47(7):1052-60.

129. Buniag AG, Pratt AM, Ray JJ. Targeted Endodontic Microsurgery: A Retrospective Outcomes Assessment of 24 Cases. *J Endod.* 2021;47(5):762-9.

130. Smith BG, Pratt AM, Anderson JA, Ray JJ. Targeted Endodontic Microsurgery: Implications of the Greater Palatine Artery. *J Endod.* 2021;47(1):19-27.

131. Strbac GD, Schnappauf A, Giannis K, Moritz A, Ulm C. Guided Modern Endodontic Surgery: A Novel Approach for Guided Osteotomy and Root Resection. *J Endod.* 2017;43(3):496-501.

132. Giacomino CM, Ray JJ, Wealleans JA. Targeted Endodontic Microsurgery: A Novel Approach to Anatomically Challenging Scenarios Using 3-dimensional-printed Guides and Trephine Burs-A Report of 3 Cases. *J Endod.* 2018;44(4):671-7.

133. Ray JJ, Giacomino CM, Wealleans JA, Sheridan RR. Targeted Endodontic Microsurgery: Digital Workflow Options. *J Endod.* 2020;46(6):863-71.

134. Hawkins TK, Wealleans JA, Pratt AM, Ray JJ. Targeted endodontic microsurgery and endodontic microsurgery: a surgical simulation comparison. *Int Endod J.* 2020;53(5):715-22.

135. Ahn SY, Kim NH, Kim S, Karabucak B, Kim E. Computer-aided Design/Computer-aided Manufacturing-guided Endodontic Surgery: Guided Osteotomy and Apex Localization in a Mandibular Molar with a Thick Buccal Bone Plate. *J Endod.* 2018;44(4):665-70.

136. Dianat O, Nosrat A, Mostoufi B, Price JB, Gupta S, Martinho FC. Accuracy and efficiency of guided root-end resection using a dynamic navigation system: a human cadaver study. *Int Endod J.* 2021;54(5):793-801.

137. Gambarini G, Galli M, Stefanelli LV, Di Nardo D, Morese A, Seracchiani M, et al. Endodontic Microsurgery Using Dynamic Navigation System: A Case Report. *J Endod.* 2019;45(11):1397-402 e6.

138. Orhan K, Bayrakdar IS, Ezhov M, Kravtsov A, Ozyurek T. Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans. *Int Endod J.* 2020;53(5):680-9.

139. Setzer FC, Shi KJ, Zhang Z, Yan H, Yoon H, Mupparapu M, Li J. Artificial Intelligence for the Computer-aided Detection of Periapical Lesions in Cone-beam Computed Tomographic Images. *J Endod.* 2020;46(7):987-93.

140. Shah H, Hernandez P, Budin F, Chittajallu D, Vimort JB, Walters R, et al. Automatic quantification framework to detect cracks in teeth. Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2018;10578.

141. Lahoud P, EzEldeen M, Beznik T, Willems H, Leite A, Van Gerven A, Jacobs R. Artificial Intelligence for Fast and Accurate 3-Dimensional Tooth Segmentation on Cone-beam Computed Tomography. J Endod. 2021;47(5): 827-35.

142. Kwak GH, Kwak EJ, Song JM, Park HR, Jung YH, Cho BH, et al. Automatic mandibular canal detection using a deep convolutional neural network. Sci Rep. 2020;10(1):5711.

143. Okada K, Rysavy S, Flores A, Linguraru MG. Noninvasive differential diagnosis of dental periapical lesions in cone-beam CT scans. Med Phys. 2015;42(4):1653-65.



## BÖLÜM XIV

# TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TETKİKİNDE RADYOMİKS ANALİZ

### *Radiomics Analysis in Thoracic Computed Tomography Examination*

**Mutlu GÜLBAY**

*(Uzman Doktor, Başasistan), Ankara Bilkent  
Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği  
E-posta: drgulbay@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-5921-1652*

### 1. Giriş

**B**ir son ek olarak “-omiks”, yaşam bilimlerinde büyük miktarlarda verinin olduğu her yerde kullanılmaktadır. Bu son eki içeren ilk kelime genomiks olup ilk olarak 1986 yılında insan genomunun haritalandırılması üzerine yapılan bir toplantı esnasında Dr.Thomas H. Roderick tarafından kullanıldığı iddia edilmektedir (1). Son ekin ilk kısmı olan “-om”, “tüm, hepsi, tam” gibi bir anlama gelmekte olup *genom* kelimesi bir canlının sahip olduğu tüm genetik bilgiyi ifade etmekte, buna eklenen “-iks” eki ile ilgili konudaki büyük miktardaki veri ile ilgilenen çalışma alanı tarif edilmektedir. Bu terimler ve ilgili çalışma alanları yüzlerce olup ilk anda akla gelen örnekler genomiks, proteomiks, transkriptomiks, metabolomiks ve radyomiktir.

Radyomiks, radyolojik görüntülerden elde edilen yüksek miktardaki veriyle ilgilenen bir radyoloji teknik disiplini sahasıdır.

Bugün kullandığımız bazı radyomiks parametrelerin matematiksel olarak tanımlanmaları 20.yüzyılın ortalarına dayansa da (2), tıbbi radyomiks analiz 2010’lu yıllarda hız kazanmıştır. Son 10 yılda sadece onkoloji alanında radyomiks parametrelere dayalı olarak üretilen makaleleri değerlendiren bir analizde, 2011 yılında sadece 53 makaleye ulaşılabilmişken, bu rakam 2020’de 3249 adete ulaşmış olup eksponansiyel olarak artmaktadır (3).

Aslında hemen her radyolog, henüz uzmanlık eğitimi aşamasında belki de bilmeden radyomiks parametre kullanmıştır. Bir radyomiks parametre olan First order - Mean parametresi, adrenal gland adenomalarına ait lezyonların ayırımında bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde kullanılagelen bir parametre olup adrenal lezyonun 2/3'ünü kapsayan bir ROI (region of interest) kullanılarak elde edilen Mean değeri 10 Hounsfield Ünite (HU) değerinin altında ise lezyon adenoma olarak sınıflanmaktadır (4). Diğer taraftan, tek bir radyomiks parametrenin bu derece etkin bir sınıflandırıcı (classifier) olduğu tablolar oldukça nadirdir.

Toraks BT tetkiklerinde radyomiks parametrelerin kullanımı başlıca nodül ve kitlelere dönük araştırmalar şeklinde başlamış ancak takip eden zamanda Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (KOAH), interstisiyel akciğer hastalıkları, vasküler akciğer hastalıkları, plevra hastalıkları gibi toraksa ait hemen her sahada makaleler yayınlanmıştır (5,6). COVID-19 pandemisi sırasında ayırıcı tanı ve prognoza yönelik yayınlarda belirgin artış olmuştur (7-8).

## 2. Temel Kavramlar

Radyomiks konusunda ilerlemeden önce bazı temel bilgileri gözden geçirelim.

### 2.1. Toraks BT Kesitleri ve Vokseller

Günümüzün multi-dedektör BT tarayıcıları, önceki kuşak tarayıcılarda olduğu gibi üzerinde hastanın yattığı bir masanın etrafında dönen ve bu sayede çok sayıda ve farklı açıdan (projeksiyondan) görüntü verisi elde eden bir X-ışını ünitesine sahiptir. Bu X-ışını kaynağından çıkan X-ışını demetinin kalınlığı (kollimasyon) ve üzerine düştüğü detektör sayısı tarafından belirlenen temel parametre kesit kalınlığıdır. Kısacası bizim ekranda gördüğümüz görüntü, aslında belirli bir kalınlığa sahip bir hacmi yansıtmaktadır. Toraks BT için bu kesit kalınlığı merkezler arasında değişebilmekte olup detektör sayısı ve bunun için temel belirleyicilerdir. Örneğin 1.25 mm kesit kalınlıklı bir tetkik planladığımızda;

- 16 detektörlü bir BT'de 12 mm nominal ışın demeti kalınlığı kullanıldığında 0.75 mm inceliğe kadar kesitler elde edilebilir. Ancak kesit kalınlığı inceldikçe tetkik süresi uzayacaktır.

- 16 detektörlü bir BT'de 24 mm nominal ışın demeti kalınlığı kullanıldığında elde edilebilecek en ince kesit 2 mm'dir. Tetkik süresi daha kısa

olup daha az nefes tutma ile işlem bitirilebilir. Ancak istenen kesit kalınlığına ulaşamaz.

- 64 detektörlü bir BT'de 28.8 mm nominal ışın demeti kalınlığı kullanıldığında 1.2 mm inceliğe kadar kesitler elde edilebilir ve daha kısa zamanda tetkik tamamlanabilir.

Bir diagnostik konsoldan incelenen kesitlerin tamamı yan yana ve alt alta dizilmiş matris adı verilen kare biçimli birimlerden oluşurlar. Matris kullanımı pencere ayarlamaları (filtreleme), ortogonal rekonstrüksiyonlar (MPR) ve intensite projeksiyonları (MIP, MinIP) gibi manipülasyonlar, görüntü saklama ve nihayet radyomiks için gerekli bir metottur. Tetkikin türü (BT, MRG, PET BT, DR vb) ve incelenen anatomik yapı (Kranial BT, Toraks BT, Ekstremiteler vb) matris sayısını değiştirir. Günümüzde Toraks BT tetkiklerinde en sık 512x512 matris kullanılmaktadır (9).

Bir BT kesitindeki diğer bir önemli parametre görüntüleme alanıdır (FOV; field of view). FOV seçiminde hasta yaşı ve boyutu ile incelenecek alan (örneğin kranial BT ya da Toraks BT) FOV seçimini etkiler. Çoğunlukla erişkin bir hastanın Toraks BT tetkikinde 500 mm çaplı FOV tercih edilmektedir. Hipotetik olarak gantry içindeki bu 500 mm uzunluk ve genişliğin tamamı görüntüye dahil olmalı ise de çoğu zaman FOV'un tamamı görüntü oluşturma işlemi kullanılmaz ve görüntü oluşturmada kullanılan bir rekonstrüksiyon çapı (reconstruction diameter) boyunca matrislerin dansite değeri hesaplanır.

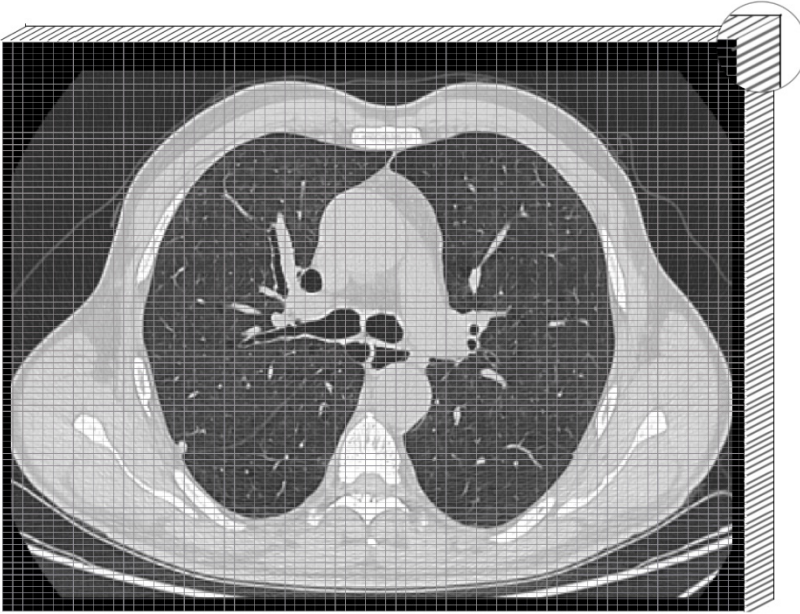
İki boyutlu olarak bakıldığında kare biçimli olan matrislerin eni ve boyunu tarif eden terim piksel aralığıdır (pixel spacing). Hesaplamak için klasik formül:

$$\text{Piksel aralığı} = \frac{FOV}{\text{Matris}}$$

olsa da bu değer in hesaplamasında FOV değil, rekonstrüksiyon çapı kullanılır.

Böylece eni ve boyu piksel aralığı tarafından belirlenen ve yüksekliği de kesit kalınlığı tarafından oluşturulan 3 boyutlu bir ünite ortaya çıkmakta olup voksel olarak isimlendirilir. Voksel, radyomiks incelemenin temelini teşkil etmektedir (Şekil 1).





**Şekil 1:** Bir Toraks BT kesiti yüksekliği, eni ve boyu olan, sayısı görüntü matrisi tarafından belirlenen voksellerin bir birleşimidir. Şekli sol üst köşesinde birkaç vokselin görüntüsü büyütülmüştür.

## 2.2. Voksellerin HU Değeri

Her bir vokselin tek bir HU değeri mevcuttur. Ancak bu durum üniversal bir gerçeklik gibi ele alınmamalıdır. Bir vokselin dansitesi belirleyen iki parametre vardır: Kesit kalınlığı ve kullanılan kernel (10).

Kesit kalınlığı, parsiyel volüm ortalama (partial volume averaging) artefaktının sebebi olarak tanınmaktadır. Eğer voksel aynı anda iki farklı dansiteli yapıyı örnekliyor ise final dansitesi bu ikisinin ortalaması olarak hesaplanır. Toraks BT’de sternoklavikuler eklem osteofitlerine komşu parankimde yüksek dansite bunun örneklerinden biridir.

Kernel ise radyomiks çalışmalar açısından asıl önemli olan parametredir. BT tarayıcının oluşturduğu ham veri (raw data), final görüntüye dönüştürülürken kernel olarak da adlandırılan filtre edilmiş back projection işlemi uygulanır. Bu işlem daha yüksek uzaysal çözünürlük isteniyor ise bone kernel adı verilen bir high pass filtresi uygulanır ve net sonuç kabaca yüksek dansiteli oluşumların daha yüksek dansiteli olarak değer alması ve daha düşük dansiteli alanların ise dansite değerlerinin daha da düşürülmesi olur. Böylece görüntüde keskin geçişler

mümkün hale gelir ve bu algoritma ismini aldığı kemik BT incelemelerde ve akciğerin parankim penceresi görüntülerinin oluşturulmasında kullanılmaktadır. Diğer tarafta yumuşak doku kerneli, görüntüde “smoothing” (yumuşatma) yapar ve farklı dansitelerdeki voksellerin birbirine yakın dansitelerde değer almasını sağlar. Radyomiks açısından kernelin önemi buradan gelir: (a) Parankim lezyonlarına yönelik bir radyomiks çalışma, bone kernel ile işlenmiş görüntüden, mediasten çalışması yumuşak doku kerneli ile oluşturulmuş görüntüden yapılr ve biri diğerini ikame edemez. (b) Kernel algoritmaları farklı BT cihaz üreticileri tarafından donanımsal ve yazılımsal olarak farklı biçimlerde uygulanmaktadır olup cihazın ayak izi (footprint) olarak bilinir. Bu nedenle bir marka ve model cihazdan elde edilen radyomiks veri ile diğer bir marka tümüyle örtüşmeyebilir. Bu durum birinci cihazdan üretilen bir modelin, ikinci cihaz verileriyle doğru çalışmaması ile sonuçlanabilir.

### ***2.3. Radyomiks Parametreler***

Radyomiks özellikler (features) voksellerin yüksekliği, piksel aralığı dansitesi gibi verileri çeşitli şekillerde kullanarak hesapladığımız yüksek sayıdaki parametrelerdir.

Bu hesaplamaları yapmak için geliştirilmiş ticari programlar ve çok amaçlı açık kaynak kodlu radyolojik veri hesaplama platformları (örneğin 3D Slicer, LIFEx, itk-SNAP) kullanılabilir.

Programların ortak olarak sağladıkları işlev, manual segmentasyon yapma işlevidir. Segmentasyon radyomiks özelliklerin hesaplanacağı lezyon, doku ya da organın sınırlarının komşu yapılardan ayrılması işlemi olup radyomiks çalışmalarının en uzun süren bölümünü oluşturabilir. Bu maksatla çoğunluğu U-Net gibi bir evrişimli sinir ağı (CNN, convoluted neural network) üzerine kurulu otomatik segmentasyon algoritmaları da kullanılabilir. Bir defa segmentasyon tamamlandıktan sonra eğer kullanılan programda bu özellik mevcutsa, segmentasyondan radyomiks veri doğrudan hesaplanabilir. Yazılımın hesaplama özelliği mevcut değilse segmentasyon verisi DICOM ya da NIFTI formatlarını okuyabilen Python kütüphaneleri tarafından Python içerisine aktararak PyRadiomics kütüphanesi vasıtasıyla hesaplamalar yapılabilir (11).

Radyomiks parametrelerin neler olduğu ve hangi özellikleri ölçtüğü (ya da kuantifiye ettiği) konusuna girmeden önce, bilmemiz gereken bazı hesaplama detayları mevcuttur. Şu konseptleri bilmeden radyomiks hesaplamaları yapamayız: Yeniden örnekleme, ayrıştırma ve normalizasyon.

### 2.3.1. Yeniden Örnekleme (Resampling)

Yapılan segmentasyonda radyomiks özellik hesaplamalarına geçmeden önce yeniden örnekleme yapılması gereklidir. Diyelim ki rekonstruksiyon çapı 421 mm olan 512×512 matrise ve 1.25 mm kesit kalınlığına sahip bir çalışmadan radyomiks analiz yapacağız. Bu durumda vokselle boyutlarımız 0.822×0.822×1.25 mm<sup>3</sup> olacaktır. Bir sonraki hastada rekonstruksiyon çapı 489 mm ve yine 512×512 matris ile 1.25 mm kesit kalınlığı olsun. Bu durumda vokselle boyutlarımız 0.955×0.955×1.25 mm<sup>3</sup> olacaktır. Birbirine özdeş olmayan bu iki vokselden elde edilen sonuçlar kıyaslanamayacağı için, önce tüm çalışma verisi aynı boyutlarda vokselardan oluşmalıdır. Bunu temin etmek için yapılan işleme yeniden örnekleme (resampling) denilir (12). Tüm çalışma vakalarında ve sahadaki uygulamalarda veri öncelikle bu işleme tabi tutulacaktır.

Yeniden örnekleme aşamasında iki karar verilmelidir: Yeni örneklenen segmentasyon vokselarının boyutları ne olacak ve hangi interpolasyon metodu ile yeniden örnekleme yapılacaktır.

Literatürde sıklıkla isotropik 1×1×1 mm<sup>3</sup> voksel hacmi elde edilmesinin tercih edildiği görülmektedir. Bu yeni oluşturulan 1 mm<sup>3</sup> hacme sahip vokseların dansitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemte interpolasyon ismi verilir. En sık kullanılan interpolasyon metotları şunlardır:

- **En yakın komşu (Nearest neighbor):** Hızlı bir yöntem ise de kalite kaybına yol açabilir ve keskin sınırlı toraks parankim kesitleri için iyi sonuç üretmeyebilir.

- **Bilineer:** 2-Boyutlu görüntüler için kullanılır ve merkezdeki bir vokselin dansitesi 4 yarafındaki vokselare göre belirlenir.

- **Bikübitik:** 3-Boyutlu olarak en yakın 16 vokselin dansitesini kullanarak merkezdeki vokselin dansitesini belirler.

- **BSpline:** B(asis)spline metodu belirli bir grup vokseli dataset olarak alır ve bu sete özgü bir polinomial fonksiyon tanımlar. Bu fonksiyonu kullanarak voksel dansitesini belirler. Bu yöntemin işlemciler üzerindeki hesap yükü daha fazladır.

Bu işlem sayesinde tüm hesaplamalar isotropik bir segmentasyon/veri seti üzerinde yapılacaktır.

### 2.3.2. Gri-seviyesi Ayırıştırma (Gray-level Discretization)

Gri-seviyesi ayırıştırma işlemi, parametre hesaplamalarına etki eden önemli bir aşama olup halen nasıl yapılması gerektiği konusunda tam bir fikir

birliği yoktur. Bu işlem Toraks BT radyomiks çalışmalarında hesaplanan bazı parametrelere etki eder ve farklı tercihler sonrasında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlıdır (13). Kısacası radyomiks parametreler BT tetkike gömülü sabit birer veri gibi düşünülmemelidir. Hesaplanan değerler yöntem değişikliklerine göre farklılık gösterebilir.

Ayrıştırma işlemi en belirgin olarak histogram verisini etkilemekte olup bu yönü ile Birinci derece (First order) parametreleri en çok etkileyeceği düşünülse de ikinci derece parametreler de bu işlemde etkilenmektedir (13).

Ayrıştırma işlemi, segmentasyon tamamlandıktan sonra yeniden örneklenen isotropik voksellerin bir histogram eğrisi oluşturmak üzere nasıl toplanacağı sorusunun karşılığıdır. Bu sorunun iki tür cevabı mevcuttur. (1) Bin width (sabit genişlik) metodu, (2) Number of bins (sabit kutu sayısı) metodu.

Burada ‘bin’ içerisinde dansite değerlerine göre voksellerin atıldığı sanal bir kutuyu ifade etmektedir. Bin width metodu, her bir kutuyu HU değerlerine göre tanımlar. Örneğin bir toraks çalışmasında en düşük vokal dansitesinin -975 HU, en yüksekine ise -150 HU olduğu bir segmentasyon verisini değerlendirmek için 25 HU bin width seçilmiş olsun. Burada ilk kutu (bin) -975 ile -950 HU arasındaki tüm vokselleri toplar. İkinci kutu (bin) -950 ile -925 HU arasındaki tüm vokselleri içerecek ve sonuçta tüm vokseller 32 kutu içerisine dağıtılacaktır. Number of bins metodunda ise hesaplamayı yapan araştırmacı tarafından voksellerin içine dağılacığı kutu sayısı en baştan seçilir ve her bir kutunun HU aralığı buna göre belli olur. Aynı veri setinde araştırmacının 50 ‘bin’ kullanmak istediğini varsayalım. Bu durumda her bir kutu 16 HU aralıktaki vokselleri toplayacaktır.

Kutu sayısını arttırmak daha fazla kontrast üzerinde çalışmayı sağlar. Ancak hesaplama süreleri uzar ve görüntüdeki gürültüden etkilenme ihtimali de artar.

Bir defa tüm vokseller kendilerine uyan ‘bin’lere dağıtıldıktan sonra o lezyona ait histogram eğrisi elde edilir.

### 2.3.3. Normalizasyon

Formülünden yola çıkarak bu kavramı ele alalım.

$$\text{Normalize dansite} = \frac{\text{Gerçek dansite} - \text{Ortalama dansite}}{\text{Standart sapma}}$$

Bu işleme ihtiyaç duyulmasının iki önemli nedeni mevcuttur: Genellenebilirlik ve radyomiks modelden elde edilmesi planlanan makine ya da derin öğrenme modelinin normalize veri ile daha iyi çalışıyor olması.

Genellenebilirlik konusundan kerneller ve cihaz ‘footprint’ini anlattığımız bölümde bahsetmiştik. İki farklı marka ve modele ait toraks BT görüntüleri, tetkiki değerlendiren hekim için oldukça kıyaslanabilir olup görsel bir fark içermez. Bununla birlikte görüntü oluşturmada kullanılan donanım, kernel ve algoritmalar bu iki cihazda tümüyle identik olmayıp voksellere atanan HU değerleri tümüyle örtüşmemektedir. Bu durum tümüyle rakamsal girişe (input) bağlı olan derin ve makine öğrenme algoritmaları için sorun teşkil eder ve model performansını olumsuz etkiler. Normalizasyon segmentasyona (hızlı çözüm ancak düşük genelenebilirlik) ya da tüm BT kesitlerinin tüm voksellerine (yüksek hesaplama maliyeti ve genelenebilirlik) uygulanabilir. Günümüzde çok merkezli çalışmalarda normalizasyon, üretilen modelin genelenebilirliğini arttıracığı ifade edilerek radyomiks parametre elde etme aşamasında kullanılmaktadır. Diğer taraftan modellerin eğitiminin farklı merkezlerden gelen verinin harmonize edildiği bir veri setiyle gerçekleştirilmesi çok daha doğru bir yaklaşımdır. Bu maksatla geliştirilmiş R istatistiksel programlama dili ya da Python ortamında çalışan kütüphaneler mevcuttur (14).

Hesaplama sonrası aynı segmentasyon verisinden elde edilen radyomiks parametreler incelendiğinde, yan yana üç parametre sırası ile Enerji:  $3,1 \times 10^{12}$ , Entropy: 2.523 ve Coarseness: 0.00000680 olarak hesaplanmış olabilir. Bu büyük ölçek farklılıkları ağaç tabanlı makine öğrenme modelleri için sorun oluşturmazken lojistik regresyon, K-means clustering, support vector machine, principal component analysis ve sinir ağları için normalize edilmiş verinin kullanımı model başarımını olumlu yönde etkileyebilir.

Burada dikkat edilmesi gereken konu, çalışmanın yayınlanması sürecinde normalize edilmiş verinin okuyucu tarafından yorumlanmasında ortaya çıkacak güçlülüdür. Amfizemi içeren çalışmada amfizemli alanların ortalama dansitesinin -960 HU olduğunu bildirmek okuyucu için anlamlıdır. Ancak bu veriyi normalize edilmiş haliye birimsiz olarak -1.15 şeklinde sunduğunuzda yorumlanması mümkün olmayacaktır.

Böylece radyomiks parametreleri hesaplamaya başlamadan önce belirlememiz gereken hesaplama unsurlarını gözden geçirmiş olduk. Artık radyomiks parametreleri incelemeye başlayabiliriz.

Orijinal radyomiks parametreler 3 gruba ayrılır:

1. Şekil ve Boyut özellikler (Shape and Size domain)
2. Birinci derece (First order) radyomiks parametreler
3. İkinci derece (Second order) radyomiks parametreler

Parametrelerle ilgili bilgi verilirken neyi ölçtükleri aktarılacak ancak matematiksel formüllerine yer verilmeyecektir. Bu konuda PyRadyomiks kütüphanesine başvurulabilir (11).

### 2.3.4. Şekil ve Boyut Radyomiks Özellikler (*Size and Shape Features*)

Segmentasyonun boyutları ve şekil özelliklerini saptamaya yarayan bu parametreler, 2-boyut ya da 3-boyut üzerindeki veriler kullanılarak elde edilir. Bu parametreler şunlardır:

- **Kafes hacmi** (Mesh volume): Segmentasyon yüzeyinde belirlenen üçerli noktalardan çizilen eşkenar üçgenlerin birleşimi ile oluşturulan tetrahedronların meydana getirdiği kafesin hacmini ölçer.

- **Voksel hacmi**: Piksel aralığı  $\times$  Piksel aralığı  $\times$  Kesit kalınlığı bir vokselin hacmini vermektedir. Bir segmentasyonda kaç tane piksel varsa, bu birim değerle çarpılarak voksel hacmi bulunur.

- **Yüzey alanı**: Kafes hacmi parametresinde tarif edilen ‘üçerli noktalar’ aslında bir segmentasyonun yüzeyini hesaplamaya dönük üçgenler oluşturmak içindir. Bu multiple üçgenlerin toplam alanı yüzey alanı olarak hesaplanır.

- **Yüzey alanının hacme oranı**: Yüzey alanının kafes hacmine oranıdır. Bu değer küçüldükçe segmentasyonun daha kompakt (sferik, küre biçimine yakın) olduğu anlaşılır.

- **Sferisite** (Sphericity): Bir segmentasyonun küre biçimine ne kadar yakın olduğunun ölçütüdür. Bu parametre 0 ve 1 arasında yer alır ve 1 değeri mükemmel bir sferik yapının aldığı değerdir.

- **Compactness 1**. Segmentasyonun sferikliğini bir küre ile kıyaslar. Bu parametre 0 ile  $\frac{1}{6\pi}$  arasında değer alabilir ve  $\frac{1}{6\pi}$  değeri lezyonun mükemmel bir küre şeklinde olduğuna işaret eder.

- **Compactness 2**. Bu parametre de segmente edilen lezyonun ne kadar sferik (küre biçimine yakın) olduğunu değerlendirmek için kullanılır ve 0 ile 1 arasında değer alır. Sferisite gibi bu parametrede de 1 değeri mükemmel sferik şekle işaret eder.

Sferisite, Compactness 1 ve Compactness 2 birbiri ile korelasyon gösteren parametrelerdir. Eşdoğrusallık (multicollinearity) duyarlı modellere aynı anda katılamazlar.

$$\text{Compactness 1} = \frac{1}{6\pi} \sqrt{\text{Compactness 2}} = \frac{1}{6\pi} \sqrt{\text{Sferisite}^3} \text{ hesaplanır.}$$

- **Sferik uyumsuzluk** (Spherical disproportion). Segmentasyonun yüzey alanının, aynı hacme sahip bir kürenin yüzey alanına oranıdır. Bu değer  $\frac{1}{\text{Sferisite}}$  'ye eşit olup değeri 1'den büyük çıkar. Eğer değeri 1'e eşit ise lezyon tam bir küre biçimindedir.

- **Maksimum 3D boyut.** Segmentasyon duvarları içinde çizilen en büyük Öklidyen mesafedir.

- **Maksimum 2D boyut (kesit)** [Maximun 2D diameter (slice)]. Aksiyal plana dik olarak çizilebilen en büyük Öklidyen mesafedir.

- **Maksimum 2D boyut (kolon)** [Maximun 2D diameter (column)]. Koronal plana dik olarak çizilebilen en büyük Öklidyen mesafedir.

- **Maksimum 2D boyut (sıra)** [Maximun 2D diameter (row)]. Sagittal plana dik olarak çizilebilen en büyük Öklidyen mesafedir.

- **Major aks uzunluğu.** Segmentasyonu kapsayan bir elipsoid çizildiğinde bu elipsoidin uzun aksının uzunluğudur. Elipsoidin merkez koordinatı segmentasyon kafesinden ziyade, voksel merkezlerinden temel bileşenler analizi (PCA; principal component analysis) yoluyla hesaplanır.

- **Minor aks uzunluğu.** Belirtilen elipsoidin ikinci en uzun aksının uzunluğudur.

- **En küçük aks uzunluğu** (least axis length). Belirtilen elipsoidin en kısa askının uzunluğudur.

- **Elongasyon.** Major ve minör aks uzunluklarının hesaplanmasında kullanılan temel bileşen analizi komponentinin birbiri ile ilişkisini hesaplar. Bu parametre 0'a yaklaştığında maksimum elongasyon (çizgiye yakın), 1'e yaklaştığında non-elonge (halkaya yakın) bir oluşum söz konusudur.

- **Flatness.** Major ve en küçük aks uzunluklarının hesaplanmasında kullanılan temel bileşen analizi komponentinin birbiri ile ilişkisini hesaplar. Değeri 0 hesaplandığında ya tek bir kesit verisi kullanılmıştır ya da objenin kendisi düz bir objedir. Değeri 1'e yaklaştığında oluşum sferik olup düzleşmemiştir.

### 2.3.5. Birinci derece (First-order) Radyomiks Parametreler

Bu parametrelerin pek çoğu bir histogram verisi üzerinden hesaplanabilir. Bu parametreler İngilizce adlarıyla tanınmakta ve kullanılmakta olup bir kısmının açıklanması da gereksizdir. Bu parametreler, segmentasyon içindeki her bir vokselin bir histogram oluşturacak biçimde 'bin'lere dağıtılması sonrasında ortaya çıkan histogram eğrisi üzerinden hesaplanabilir.



- **Enerji.** Segmentasyondaki tüm voksellere ait dansitelerin karesinin toplamıdır. Bu parametre parankim BT tetkiklerinden yapılan segmentasyonlarda negatif değerlerin karesinin alınması ve enerji değerine olması gerekenden fazla katkı vermesi ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak düşük dansiteli voksellerin enerjiye daha az katkı vermesi beklenmektedir. İşte negatif değerlerin karesinin alınmasını engellemek için akciğer çalışmalarında tüm dansite değerlerine 1024 gibi bir rakam eklenir ve bu değere *voxel array shift* adı verilir. Böylece örneğin -924 HU akciğer parankiminden Enerji parametresine katkı 853776 değil sadece 10000 olur. Bu parametre segmentasyon volümü ile artar ve çoğu zaman astronomik rakamlarla veri setinde ayırt edilir.

- **Total enerji.** Enerji parametresinin vöksel hacmi ile çarpımı ile bulunur. Bu parametre de segmentasyon volümü ile artar ve çoğu zaman astronomik rakamlarla veri setinde ayırt edilir.

- **Entropi.** Segmentasyon verisinin karmaşıklığı ve rastgeleliğini belirleyen ve segmentasyon volümünden etkilenmeyen bir parametredir. Homojen bir dokunun entropisi heterojen olana göre düşüktür.

- **Minimum**
- **10.persentil**
- **90.persentil**
- **Maksimum**
- **Ortalama (Mean)**
- **Median**

- **Interquartile range (IQR).** Segmentasyonda dansite olarak 25. ve 75.persentil HU değerleri arasında kalan mesafedir.

- **Range.** Segmentasyonda dansite olarak Maksimum ve Minimum HU değerleri arasındaki mesafedir.

- **Mean absolute deviation (MAD).** Tüm diğer dansite değerlerinin Mean dansite ile farkının mutlak değerinin ortalamasıdır.

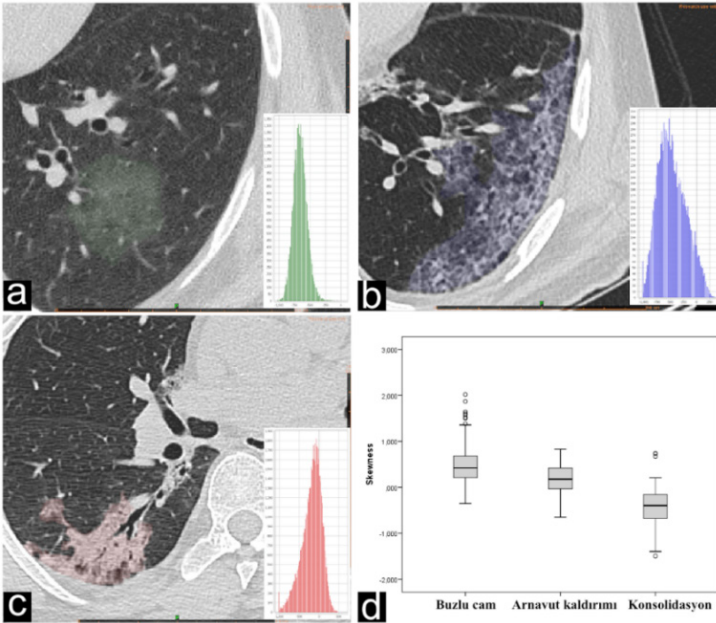
- **Robust mean absolute deviation (RMAD).** Aykırı değerlerden (outlier) daha korunaklı bir parametre olarak 10 ve 90.persentiler arasındaki tüm dansite değerleri ile ortalama dansite arasındaki farkın mutlak değerinin ortalamasıdır.

- **Root mean squared (RMS).** Bu parametrede de voxel array shift kullanılır. Enerji değerinin vöksel sayısına bölünüp çıkan sonucun karekökü alınarak bulunur.



• **Standart sapma (SD; Standard deviation,  $\sigma$ ).**  $SD = \sqrt{\text{varyans}}$  olduğu akıldla tutulmalıdır. Voksellerin, ortalama vokselle değeri etrafında dağılımının bir ölçütüdür.

• **Skewness (çarpıklık).** Toraks BT'den elde edilen segmentasyon verileri kullanılarak elde edilen vokseller dansite değerlerine göre bir histogram eğrisi oluşturduklarında, nadiren simetrik bir dağılım gösterir. Bunun yerinde çoğunlukla oluşan eğrinin tepe noktası daha negatif tarafta (pozitif skewness) ya da negatif taraftadır (negatif skewness). Bu bulgu pnömonik lezyon sınıflamasında kullanılabilir. Buzlu cam değerlerinden zengin olan lezyonlar düşük dansite tarafında daha fazla vokselle içerdikleri için pozitif skewness göstermekte, konsolidasyonlarda daha yüksek dansiteli vokselle sayısı daha fazla olduğu için negatif skewness izlenmektedir. COVID-19'un önde gelen lezyonu olan Arnavut kaldırımında sıklıkla negatif skewness izlense de "çarpıklık" pür buzlu cam lezyonlar kadar belirgin değildir (15). Buzlu cam, Arnavut kaldırımı ve konsolidasyon alanları içeren pnömonik lezyonlar segmente edildiklerinde, dominant lezyon komponentine göre pozitif ya da negatif skewness gösteren lezyon olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Buzlu cam (a), arnavut kaldırımı (b) ve konsolidasyonda (c) skewness parametresinin değişimi (d). Kaynak: Gülbay ve ark. çalışmasından [15] Türkçeleştirilerek alınmıştır.

- **Kurtosis (basıklık).** Segmentasyondaki voksellerin dağılımını gösteren bir değerdir. Yüksek bir kurtosis çoğu vokselin ortalama çevresinde değil, Gaussian dağılımın kenar kısımlarında (tails) olduğunu gösterir. Düşük bir kurtosis değeri, voksellerin ortalama değer etrafında daha fazla toplandığına işaret eder.

- **Varyans.** Voksellerin, ortalama voksel değeri etrafında dağılımının bir ölçütüdür.

- **Uniformite.** Homojenitenin ölçütüdür. Daha yüksek uniformite değerine sahibi bir oluşum radyolojik olarak daha homojen bir tekstüre sahiptir.

### 2.3.6. İkinci Derece (Second-Order) Radyomiks Parametreler

Sayıda en fazla parametreye sahip olan bu grubun her bir parametresi ile ilgili tek tek bilgi verilmeyecek, daha çok bu grubu oluşturan alt sınıflarla ilgili genel bir bilgilendirme yapıp parametreler sıralanacaktır.

Bundan önce bu parametrelere neden ikinci derece denildiğine değinilmelidir. Birinci derece parametreler, voksellerin konumları ile ilgilenmez ve dansite değerlerine odaklanmaktadır. İkinci derece parametrelerde ise voksellerin dansiteleri dışında birbirilerine göre konumları da hesaplamaya katılır. İkinci derece parametre ailelerinin hepsinin isminin en sonunda ‘matrix’ kelimesinin yer alması bundandır. Merkezdeki bir vokselin çevresinde yer alan komşu vokseller bir matris oluşturur ve hesaplama bu matris üzerinden yürür.

Bu noktada ikinci derece parametrelerin hesaplanmasında merkez vokselden sonra kaç voksel mesafenin ( $\delta$ ) hesaplamaya dahil edileceği, belirlenmesi gereken en önemli parametrelerden biridir. Varsayılan olarak  $\delta = 1$  voksel olup böylece merkez vokselin çevresinde 0, 45, 90 ve 135 derece açılarda toplam 13 isotropik deplasman vektörü (26 bağlantı) tanımlanabilir. Eğer  $\delta = 2$  seçilirse 49 farklı açı (98 bağlantı) söz konusu olur. Çoğunlukla  $\delta = 1$  birim mesafedeki vokselleri seçmek yeterlidir.

İkinci derece parametrelerin hesaplanmasında yer yer histogram verilerinden de faydalanılmakta olup histograma etki eden ‘binning’ tercihleri ikinci derece parametreleri farklı hesaplamaya yol açabilir.

İkinci derece radyomiks parametreler:

#### A. Gray Level Co-Occurrence Matrix (GLCM)

Aynı gri seviyedeki piksellerin belirli yön ve mesafelerde ne sıklıkta bir araya geldiğini (co-occurrence), yani frekansını ölçer. Bu sınıfta çok sayıda parametre mevcuttur (Tablo 1).

**Tablo 1:** GLCM parametreler

Autocorrelation	Difference variance	Maximum probability
Joint average	Difference entropy	Sum average
Cluster prominence	Maximal correlation coefficient	Sum entropy
Cluster shade	Inverse variance	Sum of squares
Cluster tendency	Inverse difference	Joint energy
Contrast	Inverse difference normalized	Joint entropy
Correlation	Inverse difference moment	Informal measure of correlation 1
Difference average	Inverse difference moment normalized	Informal measure of correlation 2

### B. Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM)

Aynı gri seviyeye sahip bağlantılı voksel gruplarının boyutlarını ölçen parametrelerdir. Doku heterojenitesi hakkında bilgi sağlar. Bu sınıftaki parametreler Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2:** GLSZM parametreler

Small area emphasis	Zone variance
Large area emphasis	Zone entropy
Gray level non-uniformity	Low gray level zone emphasis
~ Non-uniformity normalized	High gray level zone emphasis
Size zone non-uniformity	Small area low gray level emph
~ Non-uniformity normalized	Small area high gray level emph
Zone percentage	Large area low gray level emph
Gray level variance	Large area high gray level emph

emph: emphasis

### C. Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)

Aynı gri seviyedeki voksellerin oluşturduğu dizilerin (run) uzunluğu ve sayısını ölçen matrislerdir. Bir anlamda doku düzensizliğini ölçer. Bu sınıftaki parametreler Tablo 3’te verilmiştir. GLSZM parametrelerini içeren Tablo 2 ile kıyaslandığımızda, alanla ilgili kelimeler yerine uzunlukla ilgili ‘run’ teriminin geçtiğini görüyoruz. Matematiksel ve istatistiksel olarak aynı işlemler farklı bir özelliği kuantifiye etmek için kullanılmaktadır.

**Tablo 3:** GLRLM parametreler

Short run emphasis	Run variance
Long run emphasis	Run entropy
Gray level non-uniformity	Low gray level run emphasis
~ Non-uniformity normalized	High gray level run emphasis
Run length non-uniformity	Short run low gray level emph
~ Non-uniformity normalized	Short run high gray level emph
Run percentage	Long run low gray level emph
Gray level variance	Long run high gray level emph

emph: emphasis

#### **D. Neighboring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)**

Bu matris ailesi voksellerin komşu voksellerle olan dansite farkını saptar.

NGTDM ailesinde 5 parametre mevcuttur: Coarseness, Busyness, Contrast, Complexity ve Strength.

#### **E. Gray Level Dependence Matrix (GLDM)**

Her bir isotropik deplasman vektörü üzerinde aynı dansite değerine sahip ve bağımlı (dependent) kabul edilen voksel çiftlerini ölçer. ‘Gray level’ ile başlayan diğer matris ailelerine benzer parametre isimleri mevcuttur (Tablo 3).

**Tablo 4:** GLDM parametreler

Small dependence emphasis	Dependence entropy
Large dependence emphasis	Low gray level emphasis
Gray level non-uniformity	High gray level emphasis
Dependence non-uniformity	Small dependence low gray level emphasis
~ Non-uniformity normalized	Small dependence high gray level emphasis
Gray level variance	Large dependence low gray level emphasis
Dependence variance	Large dependence high gray level emphasis

#### **2.3.7. Wavelet Transformasyon**

Matematikte transformasyon birden fazla özelliğe sahip bir veriyi parçalarına ayırarak değerlendirmek için kullanılan yöntemdir. Örneğin Fourier transformasyonu bir radyolojik görüntü verisini frekans bileşenlerine ayırabilir. Ancak dönüştürülmüş veride zaman verisi yer almaz. Görüntüyü Fourier ile işlediğimizde örneğin bir organın kenarlarına gelindiğinde frekans artışı saptarız.

Medikal görüntülerde wavelet transformasyon kullanırız. Bunun nedenleri şöyle sıralanabilir:

1. Wavelet transformasyon görüntüdeki lokal özellikleri (örneğin dokuların kenarlar) çok daha iyi yakalar.

2. Farklı farklı özellik çeşitlerini hesaplamayı sağlar.

- Wavelet birinci derece parametreler (örneğin cA-, cV-, cH-, cD-Entropy)
- Wavelet ikinci derece parametreler (örneğin Harlick GLCM parametreler)

- Yüksek düzey özellikler (kenar sayısı, kenar yoğunluğu, dairesel yapıların sıklığı vs)

- Fraktal analiz (fraktal boyut, laküarite)

- Zonal analiz

- Gabor filtreleri (örneğin bir damarın yönü ve kalınlığını inceleme)

- Local binary pattern (herhangi bir pulmoner lezyonun yüzeyini değerlendirme)

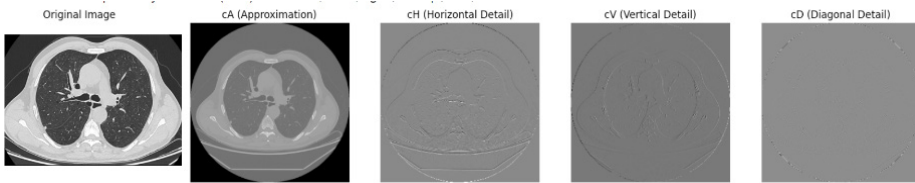
- Histogram of Oriented Gradients (HOG). (Bir nodül veya kitlenin kenar özelliklerini değerlendirme)

3. Görüntüdeki gürültüyü daha iyi filtreler

4. Hızlı hesaplamalar sağlar

5. Hesaplama yapılması için görüntünün belirli bir çözünürlükte olması gerekmez.

Amaca uygun wavelet transformasyon elde edildikten sonra istenen wavelet radyomiks parametreler hesaplanır. Wavelet verileri elde etmek için kullanılan farklı metotlar vardır. Şekil 3'te Haar wavelet kullanılmıştır.



Şekil 3: Haar wavelet transformasyondan hesaplanan cA-, cH-, cV-, cD-Entropy parametreleri. Python'da pywt kütüphanesi ile üretildi.

Bunun dışında Daubechies, Symlet, Coiflet, Biortogonal gibi farklı wavelet metodları da mevcut olup Python ve Matlab ortamlarında her birisine ait kütüphaneler yer almaktadır. Haar'a göre daha fazla detay özellik çıkarabilirler ve hesaplanan parametreler Haar yönteminden farklı olabilir. Sonuç olarak wavelet parametrelerle çalışmadan önce araştırma yapmak gereklidir.

### 3. Klinik Uygulamalar

Vaka serimizi oluşturup segmentasyonları yaptıktan ve hesaplama parametrelerini belirlediğimiz radyomiks özellikleri, bu segmentasyonlardan elde ettikten sonra radyomiks çalışmaların asli bir parçası olan makine öğrenme veya derin öğrenme kısmına geçilmesi gerekmektedir. Belirttiğim bu konu başlıkları bu bölümün hedeflerinin ötesinde olduğu için detaylı ele alınmayacak ancak temel bilgiler sunulacaktır.

#### 3.1. Radyomiks Parametre Sonuçlarını Değerlendirme

Radyomiks parametreler hesaplandıktan sonra çalışma tasarımına göre gruplar arasında kıyaslama yapıldığında, birçok parametrenin iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği bulunabilir (Tablo 5)

**Tablo 5:** Yapılmış bir çalışmada gruplar arasında birinci-derece parametre kıyaslama sonuçları

Parametre	Grup 1	Grup 2	p	Sensitivite	Spesifisite
<b>First Order</b>					
10 <sup>th</sup> percentile*	-126.15	-86.95	0.010	50.0	73.5
90 <sup>th</sup> percentile*	508.17	591.50	<0.001	85.1	45.3
Energy (x10 <sup>11</sup> )	5.71	11.4	<0.001	66.2	65.8
Entropy	5.15	5.29	<0.001	66.2	65.0
IQR*	355.01	398.27	0.001	87.8	40.2
Kurtosis	2.64	2.26	<0.001	74.3	53.0
Maximum*	998.36	1009.82	0.527		
MAD*	199.58	214.74	0.003	75.7	50.4
Mean*	162.99	243.1	<0.001	77.0	54.7
Median*	129.73	231.95	0.001	60.8	71.8
Minimum*	-479.49	-487.67	0.506		
Range*	1477.85	1497.49	0.278		
RMAD *	146.78	162.46	0.002	86.5	39.3
RMS*	1211.68	1293.10	0.001	74.3	57.3
Skewness	0.578	0.187	<0.001	94.6	39.3
Total Energy	7.09	10.00	<0.001	66.2	65.8
Uniformity	0.0323	0.0281	<0.001	62.2	67,5
Variance	59791	66375	0.010	73.0	53.0

Kaynak: Gülbay ve ark çalışmasından [16], kısaltılarak alınmıştır.

Ancak ROC analizleri ile daha ileri değerlendirmeler yapıldığında bu parametrelerin hiçbirinin bir güvenilir sınıflandırıcı (dependable classifier) teşkil edemediği ortaya çıkacaktır. Çoğu çalışmada sensitivite ya da spesifisite özelliklerinden en az biri kabul edilemez biçimde düşüktür.

Bu noktada yapılması gereken bu parametreleri kullanarak makine öğrenme ya da derin öğrenme algoritmaları oluşturmaktır. Bir anlamda radyomiks çalışmaları bu algoritmalar için veri sağlayan bir yöntem konumundadır.

Bu algoritmaların kurulumu ve çalıştırılması bu konu başlığının sınırlarının ötesindedir. Ancak kısaca değinmek gerekirse şu basamaklardan oluşur:

1. Özellik seçimi (indirgeme)
2. Veri setini bölme
3. Model seçme
4. Modeli eğitime ve hiperparametre ayarlama
5. Modelin sonuçlarını değerlendirme ve iyileştirme
6. Test seti ile sınama
7. Kullanıma sunma, izleme ve güncelleme

### 1. Özellik seçimi

Radyomiks parametreler, eğer tüm özellikler çalışılmış ise, -omiks son ekini haklı çıkarır biçimde 100'ün üzerinde parametre sağlayacaktır. Eğer klinik parametreler ve demografik özellikleri de içeren klinik parametreler de eklenerek hibrid bir modellemeye gidilir ise değerlendirilmek istenen sonucu (etiket, hedef değişken gibi isimlerle de anılır) öngörmeye dönük parametrelerin ('özellikler' olarak da anılır) sayısı çok daha yüksek olur.

Şurası bir gerçektir ki ele alınan hedef değişken ile bunu öngörmek için kullandığımız özelliklerin tamamı ilgili ya da ilişkili değildir. Tam olarak 110 radyomiks parametre kullandığımız bir modeli kullandığımızı düşünelim. Bu model eğitim sürecini tamamladıktan sonra daha önce hiç görmediği test seti verileri ya da gerçek dünya koşullarında kesinlikle başarısız olacaktır. Çünkü eğitim sürecini tamamladığında eğitimi için kullanılan veri setine ileri derecede uyumlu hale gelir. Test setinde ya da gerçek dünya koşullarında ise bu veri setinin çok dışında vakalar ve segmentasyon verileri söz konusudur. Buna "overfitting" diyoruz.

Öyle ise elimizdeki bu parametrelerden en uygun olanları seçerek bunlardan model kurmak ya da buna mecbur olmadığımız ağaç tabanlı modellerden birine başvurmak gereklidir.

Özellik seçimi için kullanılan belli başlı yöntemler şunlardır:

**a. Recursive feature elimination:** Metod ya tek bir parametre ile ya da tüm parametrelerle başlar ve her defasında gereksiz olan parametreleri saptayıp tekrar ve tekrar modellemeye devam eder (forward veya backward eliminasyon). Hesaplama maliyetleri düşüktür.

**b. LASSO.** Least absolute shrinkage and selection operator metodu en sık kullanılan parametre seçim yöntemidir. Bu yöntem varsayılan ayarları ile kullanıldığında halen overfitting'e neden olacak kadar çok parametre seçiyor olabilir ve yanı sıra multicollinearity riski yaratabilir.

**c. Random forest.** Yöntemin kendisi bir defa çalıştırıldıktan sonra modelin Mean decrease accuracy özneliği kullanılarak, modelin doğruluk özelliği üzerine en etkili parametrelere ulaşılabilir (16). Bu sıralamada, RF dışında bir algoritma ile kullanıldığında multicollinearity sorunu yaratabilecek parametreler bir arada ön plana çıkabilir.

**d. Bayesian (BIC) ve Akaike information criterion (AIC).** Information criterion metodları her modele olasılık fonksiyonunu kullanarak BIC (ya da Schwarz Information Criterion) veya AIC skoru verir ve en düşük skorlu modeli en iyi model olarak seçer. Bu yöntem eldeki tüm parametrelerden istenilen parametre sayısına sahip en iyi modeli seçmeyi mümkün kılar. Bununla birlikte örneğin 110 parametre arasından en iyi 5 parametrelili modeli bulmak için yöntemin 75 milyondan fazla modeli kıyaslaması gerekmekte olup çok yüksek hesaplama maliyeti vardır.

## 2. Veri setini bölme

Tüm çalışma popülasyonu sıklıkla %80 eğitim seti, %20 test seti olarak ayrılır (17). Test seti, model eğitilirken modelin asla görmediği vakaları içermekte olup gerçek dünya koşullarının bir simülasyonu olarak fonksiyon görür.

Çalışma popülasyonunu %70 eğitim + %15 doğrulama + %15 test seti olarak bölmeyi öneren yaklaşımlar da mevcuttur (18). Doğrulama seti eğitim esnasında modelin başarımının değerlendirildiği ve hiperparametre optimizasyonunun yapılmasında faydalanan vaka grubudur. Tıbbi çalışmalarda özellikle tek merkez çalışmalarında çok yüksek vaka sayılarına ulaşamadığı için doğrulama işi eğitim seti içerisinde çapraz doğrulama (cross validation) metodu kullanılarak gerçekleştirilmekte olup 80:20 oranı önerilir.

## 3. Model seçme

Algoritma seçimi karmaşık bir süreç olmakla birlikte seçiminde çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:



**a. Veri seti.** Radyomiks parametreler yüksek boyutlu bir veri setine yol açar ve ağaç tabanlı bir model kullanılmıyor ise boyut azaltma (özellik seçimi) şarttır.

**b. Hedef değişken.** Bir modelin neyi tahmin etmesi gerektiği model algoritmasının en önemli seçim kriteridir.

(1) Klasifikasyon tipi: Sonuç binary (Evet / Hayır, Hasta / Değil vs) ya da multi-class (Evre 1 ya da 2 ya da 3 ya da 4 hastalık) bir etikettir.

(2) Regresyon tipi: Sonuç bir rakamdır (Hastanın DLCO değeri %73, ortalama PAB değeri 17 mmHg, kan ilaç seviyesi 234 md/dL vs)

Hedef değişkenin tüm vaka setinde bilindiği makine öğrenme modelleri denetimli öğrenme modelleri (supervised learning) başlığı altında toplanır.

**c. Sonuçların yorumlanması.** Random forest, Gradient boosting, Non-linear kernel dışında kerneller kullanan support vector machine, (radyomiks veride olduğu üzere) yüksek boyutlu veri setlerinde çalışan K-nearest neighbor algoritması gibi çok sayıda algoritmanın klasifikasyon ya da regresyon tipi bir problemin çözümünde nasıl karar aldığı öngörülemez ve bu nedenle kara kutu (blackbox) algoritmalar olarak adlandırılırlar. Lojistik regresyon ise modellerinde odds ratio, log(odds ratio) gibi oldukça değerli veriler sunar.

**d. Hesaplama maliyeti / kaynak kullanımı.** Akademik çalışmalar tek merkezli ve görece düşük sayılı bir veri seti üzerine kurulu ise çoğunlukla yüksek hesaplama kabiliyetleri gerekmeden çözümlenebilmektedir. Ancak vaka sayısı arttıkça ve orijinal radyomiks parametrelerin yanına wavelet parametreler eklenip yüksek boyutlu veri setleri ortaya çıktıkça bu durum değişecektir.

#### 4. Model eğitimi ve hiperparametre optimizasyonu

Hiperparametre, bir makine öğrenme algoritmasının öğrenmediği, model eğitimi öncesinde belirlenen, modelin eğitim süreci başlamadan önce saptanan, modelin öğrenme sürecini kontrol edip genelleme performansını ve yapısal özelliklerini etkileyen parametre(ler)dir.

- Lojistik regresyon için L1, L2 ya da elastik net (regülerizasyon tipini belirler), lambda ve C (regülerizasyon gücünü belirler) gibi parametreler,
- k-nearest neighbor için seçilen k değeri,
- Support vector machine için C ve gamma değerleri,
- Random forest için ağaç sayısı,
- Decision tree'de ağacın derinliği,

hiperparametre olarak adlandırılır. Hiperparametre optimizasyonu grid search (tüm olası kombinasyonları değerlendirir), random search (daha hızlı bir

arama için rastgele kombinasyonlar dener), Bayesian optimizasyon (bir önceki denemeden öğrenerek hiperparametre arar) gibi yöntemlerle yapılır ve cross-doğrulama kullanılır.

### 5. Modelin sonuçlarını değerlendirme ve iyileştirme

Çapraz doğrulama ile yapılır. Eğitim seti kendi içinde bölümlendirilir ve bir kısmı eğitim ve geri kalanı doğrulamaya ayrılır. En sık tipleri şunlardır:

- **K-fold çapraz doğrulama.** Diyelim ki 100 vakalık bir eğitim setimiz var ve 10-fold çapraz doğrulama yapıyoruz. Bu durumda ilk 10 vaka ayrılarak 11-100. vakalardan bir eğitim seti oluşturulur ve bu eğitim setinin sonuçları ile ilk 10 vakaya dönük tahminde bulunulur. Daha sonra 11-20. vakalar ayrılarak aynı işlem tekrar edilir bu süreç 91-100. vakanın da tahmini yapıldığında sona erer. Performans metrikleri üzerinden her bir fold sonuçları örneğin sensitivite, spesifisite ve accuracy değerlendirilir. Ortalamaları alınır.

- **Leave-one-out çapraz doğrulama (LOOCV).** Her bir hasta bir doğrulama bloğu haline dönüşür. Bir önceki 100 hastalık setten yola çıkarsak, 99 hasta ile bir öğrenme ve dışarıda bırakılan hasta ise çapraz doğrulama bloğu olarak kullanılır. Bu yöntem düşük varyanslı ama yüksek yanlılık (bias) içeren sonuçlar üretir.

- **Nested çapraz doğrulama.** Vaka seti iç ve dış katmanlara ayrılır. Dış katman klasik model performansı değerlendirme için, iç katman hiperparametre optimizasyonu için kullanılır. Aynı 100 vakalık seti 5-fold dış katman ve 5-fold iç katmana ayırılır. Bu durumda dış katmandaki 20 vakalık birinci foldan geriye kalan 80 hastalık set iç katmanı oluşturur. İç katman da 5-fold olduğuna göre 16 hastalık bir çapraz doğrulama seti geri kalan 64 hasta ile eğitilen model tarafından tahmin edilecektir. İç katmanda 5 defa bu süreç tamamlanıp model optimize edildikten sonra ilk dış katmandaki 20 hasta çapraz doğrulama seti olarak kullanılır. Bu süreç tüm dış katmanlar bitirilene kadar devam eder. Nested çapraz doğrulama sonuçları, dengeli (balanced) olup yanlılık (bias) sorunu daha düşük sonuçlar elde etmeyi sağlar.

### 6. Test seti

Test setleri, eğitimini tamamlamış makine ve derin öğrenme algoritmalarının ilk defa karşılaştığı ve tahminini gerçekleştirdiği veri setleridir. Radyomiks veriler söz konusu olduğunda iyi bir veri setinin özellikleri şunlardır:

- Hedef hastalığın farklı aşamalarına ait segmentasyon verisi içermelidir.

- Eğitim setinde birden fazla manual segmentasyon yapan kişi mevcut ise test setinde de aynı oranda yer almalıdır.
- Geniş bir dinamik aralıkta örneklem içermelidir.
- Tedavi yanıtını değerlendiriyor ise tedavi sonrası farklı zaman aralıklarına ait zaman serisi verileri içermelidir.

### **3.2. Toraks BT alanında yapılan radyomiks çalışmalar**

Bu alanda literatürde yer alan çalışmalara bakarak, bu zamana kadar edindiğimiz bilgilerin, Toraks BT çalışmalarıyla nasıl kullanıldığını göreceğiz.

#### **3.2.1. Akciğer Nodülleri**

PET BT ile yapılan radyomiks değerlendirmeler radyoloji alanına yönelik bu bölümün sınırları dışındadır.

Toraks BT'lerde popcorn kalsifikasyon içeren, çevresinde lenfatik yayılıma dair bulguların izlenmediği bir nodülde kalsifikasyon içermeyen alanda yağ dansitesi aramak en eski ve bilindik radyomiks çalışmadır (19).

Ancak bu başlığın asıl konusu olan indetermine nodüllere yönelik çalışmalar değerlendirildiğinde;

- Çalışma için kullanılan hasta veri tabanlarının çalışmanın yapıldığı merkeze ait olduğu yayınlar dışında, NCI Cancer Data Access System üzerinden ulaşılan National Lung Screening Trial (NLST) veri tabanı gibi hazır veri tabanlarının da kullanıldığı görülmektedir (20).

- Çalışmaların çok azında orijinal radyomiks parametrelerle yetinilmiş, genelinde wavelet parametreler de kullanılmıştır. Bununla birlikte klinik verilerin de dahil edildiği hibrid modeller de çalışılmış olup klinik ve standart BT gözlemlerine dayalı modele üstündür (21).

- En sık kullanılan ML modelleri random forest, lojistik regresyon ve support vector machine'dir.

- Spot tek gözlemede değil, belirli bir zaman aralığına yayılan çalışmalarda tanı anındaki boyutu daha büyük olan nodüllerin malign olma olasılığı daha yüksek bulunmuş (22,23) olup bu bulgu ACR'nin LungRADS sınıflaması ile örtüşmektedir. Ancak radyomiks veri kullanan random forest modellerin, nodül boyutuna bağlı tahmin yapan modellerden daha yüksek AUC değerleri ürettiği görülmüştür (24).

Bu çalışmaların geneline bakıldığında, modellenme ile ilgili neredeyse her çalışmaya özgü yeni bir algoritma üretilmesi bir tarafa, segmentasyon

algoritmalarında dahi bir konsensus olmayıp tekrar edilebilir ve sağlam bir segmentasyon algoritmasına ihtiyaç bildirilmektedir (5).

### 3.2.2. Akciğer Kanseri

Bu konu başlığının “Tarama ve Erken Tanı” alt başlığı olabilecek akciğer nodülleri bölümü bir önceki başlıkta yer almaktadır.

Akciğer kanserlerinin tanısal bölümüne dair çalışmalar iki ana başlık altında toplanmıştır:

- **Radyogenomiks çalışmaları.** Bireyselleştirilmiş tedavi ve kısmen prognoz yönüne de sahip bu konu çeşitli gen mutasyonlarına sahip akciğer kanserlerinin belirli radyolojik özelliklere sahip olabileceği ve bunların da radyomiks çalışma ile kuantifiye edilebileceği hipotezine dayanır.

Örneğin, sigara içme öyküsü olmayan ya da minimal seviyede olan akciğer adenokanserli vakalarda izlenen EGFR mutasyonunun, lezyon çevresinde düzensiz konturlar ve buzlu cam alanlar bulunmasına yol açtığı gösterilmiştir (25). ALK mutasyonu ile plevral effüzyon arasında ilişki saptanmış, sigara içenlerde daha sık izlenen KRAS mutasyonunda lezyonların sferik olma eğiliminin yüksek olduğu gösterilmiştir (265). Spiküle konturlu ve periferik yerleşme eğilimindeki akciğer kanserlerinde RET ve ROS1 mutasyonu izlenme sıklığı yüksektir (26). Tüm bu sayılan özellikler orijinal ya da wavelet radyomiks parametrelerle modellenilebilir.

- **Histopatolojik tip.** Orijinal radyomiks parametrelerle beslenen bir nöral network ile adenokanser ile yassı hücreli akciğer kanseri ayırımında 0.879 AUC değerine ulaşan bir model bildirilmiş olup ilginç biçimde gerek adenokanserin (AUC=0.839) gerekse yassı hücreli kanserin (AUC=0.783) küçük hücreli kanserle ayırımında daha az başarılı olmuştur (27).

Prognostik olarak tarafta tedavi yanıtını değerlendirmek için çok da başarılı olmayan modeller bildirilmektedir (28). Bu yönde yapılmış çalışmaların toplandığı analiz yazılarında, geliştirilmeye çalışılan modellerin sınırlı hasta sayısına veri setlerine sahip oldukları ve buna rağmen overfitting sebebi olacak biçimde yüksek sayıda parametre içerdikleri görülmektedir (5, 29). Bu tasarım sorununun giderilmesi için Temel Kavramlar bölümünde edindiğimiz bilgileri kullanırsak, birkaç merkezin bir araya gelerek daha fazla sayıda hasta temin etmesi, bu merkezlerde hastalardan elde edilen Toraks BT tetkiklerinin harmonizasyonun sağlanması, BT tarayıcı markalarından bağımsız (vendor agnostic) otomatik segmentasyon algoritması geliştirilmesi gibi çözümler ilk planda akla gelmektedir.

### 3.2.3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH heterojen bir hastalık olup denetimsiz öğrenme (unsupervised learning) algoritması iki ayrı çalışmada amfizem başlığı altında altı farklı kümelenme ayırt edilmiştir (30,31). Denetimsiz öğrenme etiketlenmemiş bir veri setinde bir patern aramaya yarayan algoritmaların kullanıldığı makine öğrenme yöntemidir. Kümeleme algoritmaları (K-means, DBSCAN, Gaussian mixture model gibi) kendilerine verilen veri setindeki öznelikleri inceleyerek, birbirine benzeyen örnekleri ayrı birer küme altına toplar. Amfizem tanısı olan hastaların tamamının birbiriyle aynı süreçlere sahip olmadığı ve altı ayrı grubun bulunduğu bilgisinden yola çıktığımızda, hastalar için bireyselleştirilmiş tedavilerin önü açılmaktadır.

Akciğerde periferik alanda parankimal vaskülarizasyonu kuantifiye eden bir modelin KOAH prognozunu öngörmekte etkin olduğu bildirilmiş olup (32), model pulmoner hipertansiyonda ortaya çıkan vasküler remodeling (pruning) tablosunu (33) kuantifiye etmektedir. Bu çalışma, çeşitli konularda model geliştirmek için bilinen radyolojik bulgulardan faydalanma konusunda güzel bir örnektir.

### 3.2.4. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Oldukça heterojen olan bu grupta yapılacak çalışmalar için indeks test konumundaki biyopsi verileri yeterince sık bulunmamaktadır. Ancak UIP paterni tipik olduğunda ve hastada klinik uygun ise radyolojik olarak tanı konulabilmektedir (34). Sadece orijinal ikinci derece radyomiks parametrelerden oluşan bir modelle UIP paternini normal bir akciğerden AUC=1 ölçülecek biçimde ayırt edebilen radyomiks bir model bildirilmiştir (35). Radyomiks sadece tanısal tarafta değil prognoz tarafında da çalışılmaktadır. Birinci ve ikinci derece radyomiks parametreler kullanılarak IPF vakalarında antifibrotik tedavi yanıtını öngörmek için yapılan bir çalışmada Sum Entropy parametresi anlamlı istatistiksel sonuçlar üretmiştir (36). Akciğer tutulumu gösteren sistemik sklerozlu hastalarda radyomiks profillemeye yapılarak iki farklı prognostik küme ayırt edilmiş olup radyomiks parametrelerin bir sonucu tahmin etmek perspektifinin ötesinde sorunu daha derinlemesine incelemek için de kullanılabilmesine güzel bir örnektir (37).

## 4. Sonuç

Bu konu başlığı altında, okuyucuyu radyomiks ve kısmen de makine öğrenme kavramları ile tanıştırmak ve literatürdeki Toraks BT uygulamalarından

seçilmiş örnekler aracılığıyla bu kavramların sahada nasıl kullanıldığını göstermek hedeflenmiştir. Radyomiks modeller, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) araştırmalarında giderek daha fazla yer almaktadır. Ancak, görüldüğü üzere mevcut yaklaşımların büyük bir kısmı henüz standardize edilmemiştir. Farklı çalışmalar, farklı parametre seçimleri, özellik mühendisliği ve analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Bu durum, sonuçların birbiriyle kıyaslanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Ancak, toraks BT radyomiks çalışmalarında yapılan araştırmaların sayısı arttıkça, standart metotlara ulaşma konusunda önemli ilerlemeler kaydedilebilir. Temel hedef, BT tarayıcı cihazlarının marka ve modellerinden bağımsız ve evrensel olarak uygulanabilir modeller geliştirmek olmalıdır. Bu, radyomiks modellerin klinik ortamda daha geniş bir kabul görmesine ve toraks BT'nin tanısal ve prognostik potansiyelinin artmasına olanak tanıyacaktır.

### KAYNAKÇA

1. Yadav SP. The wholeness in suffix -omics, -omes, and the word om. *J Biomol Tech.* 2007 Dec;18(5):277.
2. Linfoot EH. An informational measure of correlation. <https://core.ac.uk/download/pdf/82701664.pdf>. Son erişim tarihi: 13 Eylül 2023
3. Ding H, Wu C, Liao N ve ark. Radiomics in Oncology: A 10-Year Bibliometric Analysis. *Frontiers in Oncology.* 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.689802
4. Korobkin M, Brodeur F, Yutzy G ve ark. Differentiation of Adrenal Adenomas from Nonadenomas Using CT Attenuation Values. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(3):531-6. doi:10.2214/ajr.166.3.8623622
5. Frix AN, Cousin F, Refaee T ve ark. Radiomics in Lung Diseases Imaging: State-of-the-Art for Clinicians. *J Pers Med.* 2021 Jun 25;11(7):602. doi: 10.3390/jpm11070602
6. Kao YS, Lin KT. A meta-analysis of the diagnostic test accuracy of CT-based radiomics for the prediction of COVID-19 severity. *Radiol Med.* 2022 Jul;127(7):754-762. doi: 10.1007/s11547-022-01510-8
7. Jia L, Zhao J, Pan N ve ark. Artificial intelligence model on chest imaging to diagnose COVID-19 and other pneumonias: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology Open.* 2022;9():100438. doi:10.1016/j.ejro.2022.100438
8. Shiri I, Salimi Y, Pakbin M ve ark. COVID-19 prognostic modeling using CT radiomic features and machine learning algorithms: Analysis of a multi-

institutional dataset of 14,339 patients. *Comput Biol Med.* 2022; 145:105467. doi: 10.1016/j.compbio.2022.105467

9. Wang J, Fleischmann D. Improving Spatial Resolution at CT: Development, Benefits, and Pitfalls. *Radiology.* 2018;289(1):261-262. doi:10.1148/radiol.2018181156

10. Gierada DS, Bierhals AJ, Choong CK ve ark. Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification relationship to the magnitude of the CT emphysema index. *Acad Radiol.* 2010;17(2):146-56. doi: 10.1016/j.acra.2009.08.007

11. PyRadiomics. Radiomics features. <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>. Son erişim tarihi: 13 Eylül 2023.

12. Ligeró M, Jordi-Ollero O, Bernatowicz K ve ark. Minimizing acquisition-related radiomics variability by image resampling and batch effect correction to allow for large-scale data analysis. *Eur Radiol.* 2021 Mar;31(3):1460-1470. doi: 10.1007/s00330-020-07174-0.

13. Li Y, Tan G, Vangel M, Hall J, Cai W. Influence of feature calculating parameters on the reproducibility of CT radiomic features: a thoracic phantom study. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(9):1775-1785. doi: 10.21037/qims-19-921.

14. Horng, H, Singh, A, Yousefi B ve ark. Generalized ComBat harmonization methods for radiomic features with multi-modal distributions and multiple batch effects. *Sci Rep.* 2022; 12, 4493. doi: 10.1038/s41598-022-08412-9

15. Gülbay M, Özbay B, Mendi B ve ark. A CT radiomics analysis of COVID-19-related ground-glass opacities and consolidation: Is it valuable in a differential diagnosis with other atypical pneumonias? *PLOS ONE.* 2021;16(3):e0246582. doi:10.1371/journal.pone.0246582

16. Gülbay M, Baştuğ A, Özkan E ve ark. Evaluation of the models generated from clinical features and deep learning-based segmentations: Can thoracic CT on admission help us to predict hospitalized COVID-19 patients who will require intensive care? *BMC Med Imaging* 2022; 22, 110. doi: 10.1186/s12880-022-00833-2

17. Joseph V. Optimal ratio for data splitting. *Statistical Analysis and Data Mining: The ASA Data Science Journal.* 2022;15(4):531-538. doi:10.1002/sam.11583

18. Genç B, Tunç H. Optimal training and test sets design for machine learning *Turkish journal of electrical engineering & computer sciences.* 2019;:1534-1545. doi:10.3906/elk-1807-212



19. Siegelman S, Khouri N, Scott W et al.. Pulmonary hamartoma: CT findings Radiology. 1986;160(2):313-317. doi:10.1148/radiology.160.2.3726106
20. Peikert T, Duan F, Rajagopalan S, et al. Novel high-resolution computed tomography-based radiomic classifier for screen-identified pulmonary nodules in the National Lung Screening Trial. PLoS One 2018;13:e01969 doi:10.101371/journal.pone.0196910
21. Mehta K, Jain A, Mangalagiri J ve ark. Lung Nodule Classification Using Biomarkers, Volumetric Radiomics, and 3D CNNs. Journal of Digital Imaging. 2021;34(3):647-666. doi:10.1007/s10278-020-00417-y
22. Koning H, van der Aalst C, de Jong P et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. New England Journal of Medicine. 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/nejmoa1911793
23. Digumarthy SR, Padole AM, Rastogi S ve ark. Predicting malignant potential of subsolid nodules: can radiomics preempt longitudinal follow up CT? Cancer Imaging 19, 36 (2019). doi: 10.1186/s40644-019-0223-7
24. Hawkins S, Wang H, Liu Y ve ark. Predicting Malignant Nodules from Screening CT Scans. J Thorac Oncol. 2016;11(12):2120-2128. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.002
25. Anagnostopoulos AK, Gaitanis A, Gkiozos I ve ark. Radiomics/Radiogenomics in Lung Cancer: Basic Principles and Initial Clinical Results. Cancers (Basel). 2022; 25;14(7):1657. doi: 10.3390/cancers14071657
26. Lo Gullo R, Daimiel I, Morris EA ve ark. Combining molecular and imaging metrics in cancer: radiogenomics. Insights Imaging 11, 1 (2020). doi: 10.1186/s13244-019-0795-6
27. Li H, Gao L, Ma H ve ark. Radiomics-Based Features for Prediction of Histological Subtypes in Central Lung Cancer. Front Oncol. 2021;11:658887. doi: 10.3389/fonc.2021.658887
28. Coroller T, Agrawal V, Narayan V ve ark. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology. 2016;119(3):480-486. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.004
29. Chetan MR, Gleeson FV. Radiomics in predicting treatment response in non-small-cell lung cancer: current status, challenges and future perspectives. Eur Radiol. 2021;31(2):1049-1058. doi: 10.1007/s00330-020-07141-9
30. Lynch D, Austin J, Hogg J ve ark. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. Radiology. 2015;277(1):192-205. doi:10.1148/radiol.2015141579



31. Angelini E, Yang J, Balte P ve ark. Pulmonary emphysema subtypes defined by unsupervised machine learning on CT scans. *Thorax*. 2023; *thoraxjnl-2022-219158*. doi:10.1136/thorax-2022-219158

32. Cho Y, Lee S, Seo J ve ark. Quantitative assessment of pulmonary vascular alterations in chronic obstructive lung disease: Associations with pulmonary function test and survival in the KOLD cohort. *European Journal of Radiology*. 2018;108:276-282. doi:10.1016/j.ejrad.2018.09.013

33. Synn AJ, Margerie-Mellon C, Jeong SY ve ark. Vascular remodeling of the small pulmonary arteries and measures of vascular pruning on computed tomography. *Pulm Circ*. 2021 Nov 29;11(4):20458940211061284. doi:10.1177/20458940211061284

34. Flaherty K, Thwaite EL, Kazerooni EA ve ark. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003;58(2):143-148. doi:10.1136/thorax.58.2.143

35. Refaee T, Bondue B, Van Simaey G ve ark. A Handcrafted Radiomics-Based Model for the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(3):373. doi:10.3390/jpm12030373

36. Yang C, Chen C, Kuo Y ve ark. Radiomics for the Prediction of Response to Antifibrotic Treatment in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Pilot Study. *Diagnostics*. 2022;12(4):1002. doi:10.3390/diagnostics12041002

37. Schniering J, Maciukiewicz M, Gabrys H et al.. Computed tomography-based radiomics decodes prognostic and molecular differences in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *European Respiratory Journal*. 2022;59(5):2004503. doi:10.1183/13993003.04503-2020

## BÖLÜM XV

# POLİSİKLIK AROMATİK HİDROKARBONLAR VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

### *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Effects on Health*

Meryem AKHAN<sup>1</sup> & Burcu ÇAKMAK SANCAR<sup>2</sup>  
Başak Gökçe ÇÖL<sup>3</sup> & Melikenur TÜRKOL<sup>4</sup>

<sup>1</sup>(Dr. Öğr. Üyesi.) İstanbul Esenyurt Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
E-mail: meryemakhan@esenyurt.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-8065-8635

<sup>2</sup>(Dr. Öğr. Üyesi.) İstanbul Esenyurt Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
E-mail: burcucakmak@esenyurt.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-0737-7009

<sup>3</sup>(Dr. Öğr. Üyesi.) İstanbul Gelişim Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
E-mail: bgcol@esenyurt.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-5948-2030

<sup>4</sup>(Doktora Öğrencisi) İstanbul Esenyurt Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
E-mail: melikenurturkol@esenyurt.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-7354-9529

## 1. Giriş

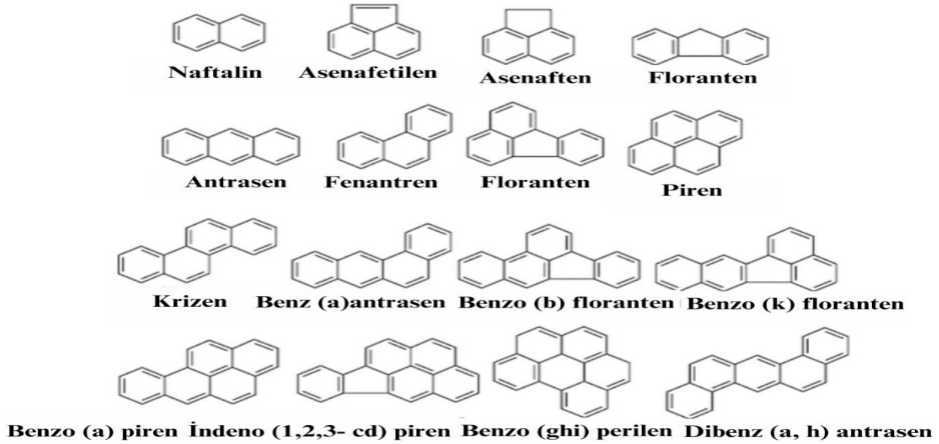
**P**olisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), en az iki yoğunlaştırılmış aromatik halka yapısında gruplandırılmış karbon ve hidrojen atomlarından oluşan organik maddelerdir. Kömür, petrol ve ahşabın eksik yanması yakıt ve yağların uygun olmayan şekilde depolanması veya bertaraf edilmesi ve odun işleme süreçleri gibi etkenler dolayısıyla çevreye yayılabilmektedir. Bu bileşikler toksik olmalarının yanı sıra kanserojendir ve suda yaşayan organizmalarda biyolojik olarak birikme eğilimi göstermektedir. Kendilerinin ve oksidasyon ürünlerinin endüstriyel, belediye atık suları, yağmur suyu, içme suyu gibi çevresel kaynaklarda yer aldığı gözlenmiştir (1).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), kansere sebebiyet veren kimyasal bileşiklerin en büyük sınıfını oluşturmaktadır. Avrupa Birliği (AB) ve Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı'nın (USEPA) başlıca kirletici sınıfında yer almaktadır (2). PAH, insanlar için en fazla tehdit oluşturan kimyasal bileşikler arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır. Bu durum kanserojen özelliklerden kaynaklanmaktadır (3,4). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar canlı organizmaların yumuşak dokularında biyolojik olarak birikme eğilimi göstermektedir. PAH'm karsenojenliği temel olarak DNA'ya bağlanabilme ve böylece sıklıkla tümör oluşumuyla sonuçlanan bir dizi yıkıcı etkiye neden olabilme yeteneği ile ilişkilidir (1).

PAH, farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. Köknar ve çam ağacının kaynatılıp damıtılmasıyla elde edilen ve PAH içeren katran benzeri bir maddeyle mühürlenmiş yerel şarap, mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (5). PAH içeren tütün dumanı, akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir (6). Kaldırım taşlarında, alüminyum izabe tesislerinde ve çatılarda çalışan çatı ustalarının akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. PAH'a maruziyet sonucunda mide, mesane, deri ve lösemi tümörleri de gözlenmiştir (7).

## 2. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların Kimyasal Yapısı

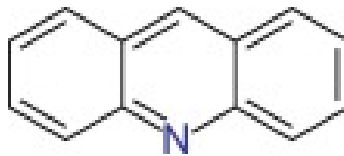
PAH'lar diyajenetik kökenli, pirojenik kökenli veya petrojenik kökenli olarak sınıflandırılabilir çok sayıda kaynağa sahiptir (8). Diyajenetik kökenliler; volkanik patlama ve mikrobiyal bozunma gibi doğal kaynakların dönüşüm ürünü olarak organik maddeden oluşmaktadır. Pirojenik kökenliler; odunun yanması, yağ, araç emisyonları, endüstriyel emisyon, orman yangınları gibi organik maddenin eksik yanma süreçlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.



**Şekil 1.** 16 Öncelikli PAH'ın Kimyasal Yapısı

Petrojenik kökenliler; petrol sızıntısı, petrol üretimi gibi doğal veya antropojenik nedenlerin bir sonucu olarak petrol kaynaklarından kirlenme meydana geldiğinde oluşmaktadır. İçeriğindeki aromatik halka sayısı farklı olan yüzlerce PAH ve ilgili bileşik tanımlanmıştır. PAH'lar tek bir bileşikten oluşabileceği gibi çeşitli PAH bileşiklerinin karışımı olarak da oluşabilmektedir. Bunların özellikle 16 tanesine insanların maruz kalma olasılığı daha yüksek olduğu için bu bileşikler öncelikli olarak değerlendirilmektedir. Bu PAH'lar arasında asenaften, asenaftilen, antrasen, benz (a)antrasen, benzo (a) piren, benzo (b) floranten, benzo (ghi) perilen, benzo (k) floranten, krizen, dibenz (a, h) antrasen, floranten, floren, indeno (1,2,3- cd) piren, naftalin, fenantren ve piren yer almaktadır. Bu bileşiklerin kimyasal yapıları Şekil 1'de gösterilmektedir (9).

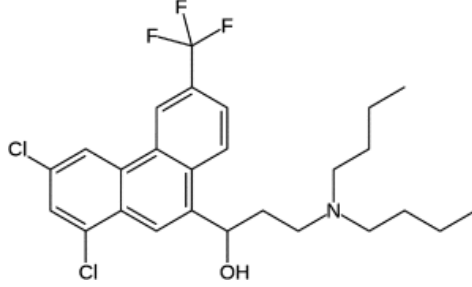
Ticari olarak üretilen çok az sayıda polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) bulunmaktadır. Bu PAH'lar arasında antrasen türeviden olan akrinin de yer almaktadır. Akrininin kimyasal yapısı Şekil 2'de yer almaktadır.



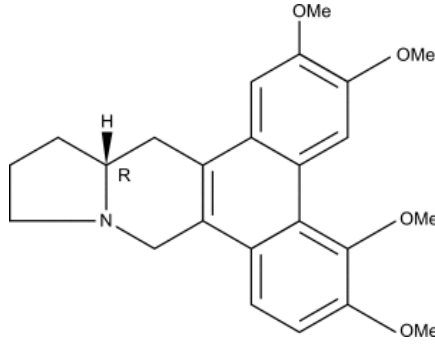
**Şekil 2.** Akrininin Kimyasal Yapısı

Fenantren bazlı antimalaryaller (halofantrin) (Şekil 3), fenantren bazlı antitümör ilaçlar (fenantren bazlı tiloforin türevleri) (Şekil 4), naftalin türeviden beta blokerler (propranolol) (Şekil 5) dahil olmak üzere birkaç ilaç formülasyonu, naftalin türeviden analjezikler (Naproksen) (Şekil 6), naftalin türeviden anestetikler

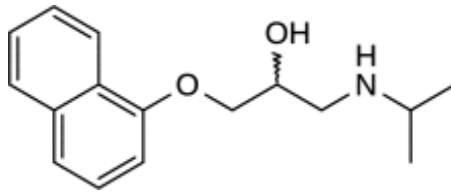
(3-(((3-etoksinaftalen-2-il)karbonil)oksi}-N,N-dietilpropan-1-aminyum klorür veya 2- etoksi-3-dietilaminopropilnaftoat) ( Şekil 7 ) kimyasal yapıları gösterilmiştir (9).



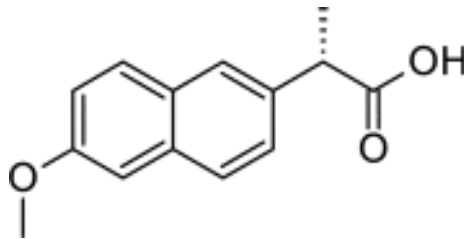
Şekil 3. Halofantrinin Kimyasal Yapısı



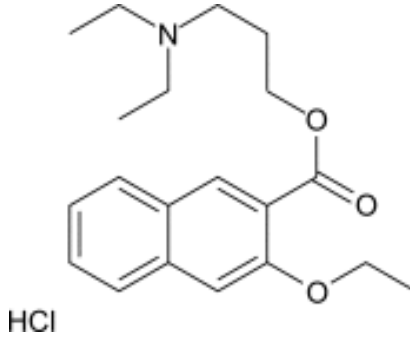
Şekil 4. Tilofofin Türevlerinin Kimyasal Yapısı



Şekil 5. Propranololün Kimyasal Yapısı



Şekil 6. Naproksenin Kimyasal Yapısı



**Şekil 7.** 3-{{(3-etoksinaftalen-2-il) karbonil) oksi}  
-N,N - Dietilpropan-1-Aminyum Klorürün Kimyasal Yapısı.

### 2.1. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların Analizi

PAH'lar genellikle gıdalarda  $\mu\text{g kg}^{-1}$  seviyelerinde bulunmaktadır ve PAH analizi için kullanılan yöntem bir dizi adımı içermektedir. Bu adımlar, örnek ekstraksiyonu/hidrolizi, sıvı/sıvı ayırımı, temizleme işlemleri, konsantrasyon, kromatografik ayırma ve tespit şeklindedir. Risk değerlendirmesi için en kritik adım kromatografik ayırma aşamasıdır. Bu nedenle PAH analizi metodolojisi, özellikle kromatografik yöntemlerin gelişim seviyelerinden büyük ölçüde etkilenmektedir (10).

PAH analizi öncelikle numunenin etanolik potasyum hidroksit çözeltisi içinde sabunlaştırılmasını, DMSO ile alifatik bir çözücü ile bölünmesini, ön işleme tabi tutulmuş florasil üzerinde kolon kromatografisi içermektedir. Bireysel PAH'ların tanımlanması için selüloz asetat çok fazlı tekniği ve selüloz ters faz tekniği bir arada kullanılmaktadır. Bu yöntem, 1973 yılında AOAC tarafından resmi bir ilk eylem yöntemi olarak kabul edilmiş ve IUPAC tarafından önerilen bir yöntem olarak benimsenmiştir. Bu prosedür, PAH'ların belirlenmesi için bir standart yaklaşımı temsil etmektedir. Jambon numunelerine eklenen BaP, BeP, BaA ve BghiP gibi PAH'lar için  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  konsantrasyonunda laboratuvarlar arası testler gerçekleştirilmiştir. Bu testler sonucunda elde edilen veriler, yukarıda açıklanan yöntemle analiz edildiğinde %7,4 ile 12,7 arasında değişen bir standart sapma göstermiştir. Bu sonuçlar, bu yöntemin güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini vurgulamaktadır ve bu nedenle AOAC tarafından resmi bir yöntem olarak kabul edilmiştir (4).

## 2.2. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlara Diyetle Maruz Kalma

Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC), Zehirli Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATS-DR), Çevre Koruma Ajansı ve Avrupa Birliği, Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların (PAH'lar) kanserojen ve mutajenik özellikleri nedeniyle öncelikli kirleticiler listesine dahil etmiştir. Bu liste Tablo 1'de yer almaktadır (11). PAH'ların yapısındaki Körfez ve Fiyort bölgelerinin varlığı, Codex Alimentarius Komisyonu tarafından ileri sürülen bir neden olarak kabul edilmektedir ayrıca PAH'ların yüksek reaktiviteleri de göz önünde bulundurulmuştur.

**Tablo 1.** PAH'ların Kanserojen ve Mutajenik Özellikleri

Bileşik İsimleri	Genotoksosite	IARC Sınıflandırması a
Asenaften	Şüpheli	Henüz değerlendirilmedi
Asenafetilen	Şüpheli	Henüz değerlendirilmedi
Antrasen	Olumsuz	3
Benz (a)antrasen	Pozitif	2B
Benzo (b)floranten	Pozitif	2B
Benzo (k)floranten	Pozitif	2B
Benzo (g,h,i)perilen	Pozitif	3
Benzo (a)piren	Pozitif	1
Krizen	Pozitif	2B
Diben (a,h) antrasen	Pozitif	2A
Floranten	Pozitif	3
Flouren	Olumsuz	3
İndeno(1,2,3-cd) piren (IP)	Pozitif	2B
Fenantren	Şüpheli	3
Piren	Şüpheli	3
Naftalin	Pozitif	2B

1 – Kanserojen, 2A – Muhtemelen kanserojen, 2B – Muhtemelen kanserojen ve 3 – Sınıflandırılmaz

### ***2.3. Farklı Besin Gruplarında Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların Oluşumu***

PAH'lar; süt ürünleri, meyve ve sebzeler, tahıl ürünleri, et ürünleri, şekerlemeler, içecekler, yağlar, şifalı bitkiler, bebek bazlı formülasyonlar, sert kabuklu yemişler ve baharatlar gibi çeşitli gıda maddelerinde oluşmakta ve bu gıda matrislerinde birirmektedir. Diğer tüm besin gruplarıyla karşılaştırıldığında tıbbi ürünler ve şifalı bitkiler olarak kullanılan Erva-mates, en yüksek PAH seviyelerine (9001 µg/kg) sahiptir. Bunu koyu Sumatra kahvesi (3091,1 µg/kg) ve Deniz Ürünleri Yengeçleri (2618,4) µg/kg) takip etmektedir (12–14).

Kahvenin kavurma derecesi veya süresi, seçilen kavurma yöntemi ve hedeflenen kahve tadı (açık, orta veya koyu) gibi faktörler, işlenmiş kahve ürünlerinin PAH seviyelerini belirlemektedir. Koyu kahve karışımları istenen yoğun tat ve aroma için daha uzun süre ve daha yüksek sıcaklıkta kavrulmaktadır. Bu durum açık veya orta kahve karışımlarına göre daha yüksek düzeyde PAH kontaminasyonuna neden olmaktadır. Bu özellikle Koyu Sumatra gibi koyu kahvelerde geçerlidir (12).

Et, balık ve deniz ürünleri gibi hayvansal gıdalarda PAH'ların biyolojik birikme özellikleri, çeşitli faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu faktörler arasında lipid birikimleri veya dokuları, vücut kompozisyonu ve yapısı, deri veya dış iskelet dokuları, metabolizma gibi parametreler yer almaktadır. Hayvansal gıdalardaki PAH düzeylerini etkileyen bir diğer önemli faktör ise vücut sistemlerinin PAH'ları daha az toksik formlara dönüştürme ve vücut dışına atabilme yeteneğidir (13).

Tablo 2'de farklı gıda gruplarında bildirilen PAH konsantrasyonları yer almaktadır.



**Tablo 2.** Farklı Gıda Gruplarında Bildirilen PAH Konsantrasyonları

Yiyecek Grubu/ Kategorisi	Bir Kategorideki Ana Gıda Ürünleri	Tespit Edilen PAH'ların Toplam Aralığı (µg/kg)	Referanslar
<b>Süt Ürünleri</b>	Süt	5.4–147.2	(15), (16), (17), (18).
	Peynir	0.2–1643.18	(19)
	Süt tozu	11.8–78.4	(16), (17), (19).
	Yoğurt	7.12–12.8	(20), (16)
	Diğerleri (tereyağı, bitkisel kremler, margarinler ve mayonez)	1.7–21.7	(Luzardo, Rodríguez- Hernández, et al., 2013), (17)
<b>Meyve ve sebzeler</b>	İşlenmiş	1.097–335.7	(21), (22)
<b>Tahıl bazlı ürünler</b>	İşlenmiş	0.57–880	(23), (24), (25)
<b>Yumurta, et ve ilgili gıda ürünleri</b>	Yumurtalar	49.6–496.26	(16), (17)
	Tavuk	1.1–31.74	(26), (27)
	Domuz eti	0.15–34.65	(26), (27)
	Balık	1.59–1068.8	(28), (23), (29)
	Diğerleri (yengeçler, deniz ürünleri, dana sosisleri vb.)	0,22–2618,4 * (*En yüksek değer, Deniz ürünleri yengeçlerine karşılık gelir)	(30) , (13), (31)
<b>Şekerlemeler</b>	Şeker	0.07–4.03	(32)
	Tuz	0.33–7.02	(33)
	Diğerleri (Bal, Çikolata, Kakao Yağı)	0.17–235.91	(34), (35), (36)
<b>İçecekler</b>	Çay ve kahve	3,8–3091,1 * (*En yüksek değer, Koyu Sumatra Kahve türüne karşılık gelir)	(37), (12)
	Alkollü içecekler	0.2–172.3	(38)
	Şeker kamışı bazlı içecekler	0.013–51.57	(39) (40)

<b>Yağlar</b>	Bitki bazlı	0.548–234.30	(41) (42) (43), (24)
	Balık yağları	9.5–35	(44)
<b>Tıbbi ürünler ve şifalı bitkiler</b>	Bitki bazlı ürünler	61–9001 *(*En yüksek değer Erva-eşlerine karşılık gelir)	(45) (46) (14)
	Hayvansal yağlar ve Arı Ürünleri	2,58 ve 73,8	(46)
<b>Bebek bazlı formülasyonlar</b>	Farklı yaş gruplarını hedefleme	0.054–2.54	(47) (48) (49)

#### **2.4. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlara Maruz Kalma Yolları**

PAH'lara karşı hassasiyet, genel nüfusta temel olarak açık ve kapalı ortamlarda solunan hava, PAH içeren besinlerin tüketimi, sigara içme ve açık şöminelerden gelen duman gibi faktörlere maruz kalmak yoluyla gelişmektedir (50). Tütün dumanı, benzo(a)piren dahil olmak üzere 40'tan fazla doğrulanmış veya şüphelenilen insan kanserojeni PAH içermektedir (51). Buğday, çavdar ve mercimek gibi bazı ürünler PAH'ları üretebilmekte veya su, hava veya toprak yoluyla bu kimyasalları emebilmektedir. Su içerisinde belirli PAH'lar bulunabilir çünkü bu kimyasallar yüzeyden suya sızabilir veya petrol taşımacılığı sırasında oluşan atıklar ve istenmeyen deniz sızıntıları nedeniyle suya karışabilmektedir. Toprak da genellikle havadan gelen PAH serpintilerini içermektedir (52).

Hem işyerinde hem de iş dışında PAH'lara maruz kalmanın farklı yolları vardır; bunlar yutma, soluma ve deri temasını içermektedir. Örneğin, motorlu araç sürücüleri gibi mesleklerde çalışanlar, egzoz dumanı soluyarak PAH'lara maruz kalabilirler. Bu tür işçiler, aynı zamanda endüstriyel radyasyona karşı da savunmasız olabilirler. Bazı durumlarda maruziyet birden fazla yol üzerinden gerçekleşebilmekte ve bu da toplam maruziyet düzeyini etkileyebilmektedir. Kirli ciltle temas etmek ve aynı zamanda bu maddeleri soluyarak maruz kalmak gibi birçok faktörün bir araya gelmesi etkili olmaktadır (53–55).

### **3. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların İnsan Sağlığına Etkisi**

Polisiklik aromatik hidrokarbonlara (PAH) maruz kalma, olası sağlık etkileri ve bunların insanlar üzerindeki olumsuz etkileri büyük bir endişe kaynağıdır ve bu nedenle bu maddeler özel bir kategori olarak kabul edilmektedir. PAH'ların

biyolojik kontrolü bu maddelerin geniş yayılışı ve toksikolojik önemleri göz önüne alındığında büyük önem taşımaktadır ancak bireysel PAH'ların sağlık üzerindeki etkileri kesinlikle aynı değildir. Uluslararası Araştırma Ajansı, bazı PAH'ları insanlar için muhtemelen kanserojenler olarak sınıflandırmaktadır. Örneğin, benzo (a) piren (Grup 1) doğrudan kanserojen olarak kabul edilirken, naftalin, krizen, benz (a) antrasen, benzo (k) floranten ve benzo (b) floranten gibi diğer PAH'lar (Grup 2B) muhtemel kanserojenler olarak sınıflandırılmıştır (56). PAH'ların geniş çapta kanserojen, mutajen ve teratojen olarak kabul edilmesi, insan sağlığı ve refahı için ciddi bir tehdit oluşturmakta ve bu maddelere solunum yoluyla maruz kalmanın en belirgin etkilerinden biri yüksek akciğer kanseri riski şeklindedir (57).

PAH'ların insan sağlığı üzerindeki akut etkileri özellikle maruz kalma seviyesine, maruz kalma süresine, PAH konsantrasyonuna, PAH'ların toksik etkilerine ve vücuda alınma yoluna (örneğin, solunum, cilt teması veya yutma) bağlı olarak değişecektir. Önceden mevcut sağlık sorunları ve yaşla ilişkili problemler gibi diğer etkenler de çevresel kirleticilere kısa süreli maruz kalmanın PAH'ların sağlık üzerindeki etkilerini modifiye edebilmektedir. Bu tür maruziyetlerin astımlı bireylerde solunum fonksiyonlarının kötüleşmesine ve koroner kalp hastalığı olan kişilerde trombotik komplikasyonlara yol açabileceği gözlemlenmiştir (58).

Yapılan çalışmalarda, PAH maruziyetinin immün reaksiyonları baskılayabileceği rapor edilmiştir ancak, PAH'ların immünotoksisiteye yol açan kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. PAH'ların kanseri tetikleme mekanizmalarında immün baskılamının rol oynayabileceği düşünülmektedir. İmmünosupresyon, özellikle kanser veya enfeksiyon hastalıklarına karşı hassasiyeti artırarak ilişkilendirilmiştir. Bu, bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin azalması ve bağışıklık sisteminin normalde iltihaplanmaya yol açan güçlenmesi sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Belirli koşullar altında tümör gelişimi, aşırı hassasiyet reaksiyonları (örneğin alerjileri), temasla ilişkili hassasiyet veya otoimmünite kolaylaştırılabilmektedir (59).

Epigenetik düzenleme özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ifadesi gibi mekanizmalar aracılığıyla gen ifadesini düzenleme sürecini tanımlayan bir kavramdır. Şu anda, çevresel maruziyetin neden olduğu epigenetik değişiklikler, gen ifadesini düzenlemek için genetik mekanizmalarla birlikte çalışan epigenetik modifikasyonlar tarafından orta derecede açıklanabilmektedir. DNA metilasyon seviyelerinin gen ekspresyonunu

düzenlediği ve çeşitli hastalıklarla yakından ilişkilendirildiği bilinmektedir. DACOR1 adlı uzun zincirli RNA'nın (lncRNA), DNMT1 ile etkileşim kurarak sitazinin  $\beta$ -sentazını engelleyebildiği ve SAM seviyelerini arttırarak DNA metilasyon seviyelerini yükselttiği böylece kanser hücrelerinin çoğalmasını azaltabildiği bildirilmiştir. Özellikle dikkat çekici olan bir diğer nokta ise DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının, SET alanı histon metiltransferazları ile DNA metiltransferazları arasındaki biyokimyasal etkileşimler yoluyla gen ekspresyonunu etkilemek için birbirleriyle ilişkili olabileceğidir (60).

Metabolize edilmemiş PAH'lar bazı toksik etkilere neden olmaktadır ve bazı PAH metabolitlerinin kanserojen olduğu laboratuvar hayvanlarında kanıtlanmış durumdadır. Araştırmacılar hayvanlarda cilt, akciğer, karaciğer, mide, mesane, kanserler ve enjeksiyon bölgesi sarkomlarında artış olduğunu bildirmiştir (61). Laboratuvarda PAH'lara uzun süre maruz kalan hayvan çalışmaları akciğer kanseri, mide kanseri ve cilt kanseriyle sonuçlanmıştır (62).

Yapılan çalışmalarda PAH'lara maruz kalmanın çocuklarda nörogelişim ve yetişkinlerde depresyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu öne sürülmüştür. PAH'lara maruz kalmanın insandaki nörotoksik etkiler yarattığı bildirilmiştir (63).

#### 4. Sonuç

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), çeşitli kaynaklardan kaynaklanabilen çevresel kirleticilerdir. Bu kimyasal bileşikler, kanserojen, mutajenik ve teratojenik özelliklere sahiptir ve biyolojik olarak birikme eğilimi göstermektedirler. İnsan sağlığına olan etkileri maruz kalma düzeyine, süresine, PAH konsantrasyonuna ve maruziyet yoluna bağlı olarak değişebilmektedir. PAH'larla maruziyet, akciğer kanseri riskinin artması gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. PAH maruziyeti çocuklarda nöro gelişim sorunlarına ve yetişkinlerde depresyon riskine yol açabilmektedir. Bu nedenle, PAH'ların kontrolü ve maruziyetlerinin sınırlandırılması, insan sağlığı ve çevre koruma açısından büyük bir öneme sahiptir.

#### KAYNAKÇA

1. Shemer, H.; Linden, K.G. Aqueous photodegradation and toxicity of the polycyclic aromatic hydrocarbons fluorene, dibenzofuran, and dibenzothiophene. *Water Res.* 2007, *41*, 853–861, doi:10.1016/j.watres.2006.11.022.
2. Ifegwu, C.; Osunjaye, K.; Fashogbon, F.; Oke, K.; Adeniyi, A.; Anyakora, C. Urinary 1-Hydroxypyrene as a Biomarker to Carcinogenic

Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure. *Biomark. Cancer* 2012, 4, BIC.S10065, doi:10.4137/bic.s10065.

3. King, S.; Meyer, J.S.; Andrews, A.R.J. Screening method for polycyclic aromatic hydrocarbons in soil using hollow fiber membrane solvent microextraction. *J. Chromatogr. A* 2002, 982, 201–208, doi:10.1016/S0021-9673(02)01594-7.

4. Šimko, P. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked meat products and smoke flavouring food additives. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002, 770, 3–18, doi:10.1016/S0378-4347(01)00438-8.

5. López-abente, G.; Sanz-anquela, J.M.; González, C.A. Consumption of Wine Stored in Leather Wine Bottles and Incidence of Gastric Cancer. *Arch. Environ. Heal. An Int. J.* 2001, 56, 559–561, doi:10.1080/00039890109602906.

6. Grimmer, G.; Brune, H.; Dettbarn, G.; Naujack, K.W.; Mohr, U.; Wenzel-Hartung, R. Contribution of polycyclic aromatic compounds to the carcinogenicity of sidestream smoke of cigarettes evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer Lett.* 1988, 43, 173–177, doi:10.1016/0304-3835(88)90167-X.

7. Partanen, T.; Boffetta, P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: Review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am. J. Ind. Med.* 1994, 26, 721–740, doi:10.1002/AJIM.4700260602.

8. Mazeas, L.; Budzinski, H. Polycyclic aromatic hydrocarbon 13C/12C ratio measurement in petroleum and marine sediments: Application to standard reference materials and a sediment suspected of contamination from the Erika oil spill. *J. Chromatogr. A* 2001, 923, 165–176, doi:10.1016/S0021-9673(01)00911-6.

9. Ifegwu, O.C.; Anyakora, C. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Part I. Exposure*; 1. baskı; Elsevier Inc., 2015; C. 72; ISBN 9780128033142.

10. Schaad, R.E. Chromatographie (karzinogener) polyzyklischer aromatischer kohlenwasserstoffe. *Chromatogr. Rev.* 1970, 13, 61–82, doi:10.1016/0009-5907(70)80006-0.

11. Orecchio, S.; Ciotti, V.P.; Culotta, L. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in coffee brew samples: Analytical method by GC-MS, profile, levels and sources. *Food Chem. Toxicol.* 2009, 47, 819–826, doi:10.1016/J.FCT.2009.01.011.

12. López-Jiménez, F.J.; Ballesteros-Gómez, A.; Rubio, S. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH4) in food by vesicular supramolecular

solvent-based microextraction and LC-fluorescence detection. *Food Chem.* 2014, *143*, 341–347, doi:10.1016/j.foodchem.2013.07.136.

13. Mostafa, G.A. Monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in seafoods from Lake Timsah. *Int. J. Environ. Health Res.* 2002, *12*, 83–91, doi:10.1080/09603120120110086.

14. Vieira, M.A.; Maraschin, M.; Rovaris, Â.A.; de Mello Castanho Amboni, R.D.; Pagliosa, C.M.; Xavier, J.J.M.; Amante, E.R. Occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons throughout the processing stages of erva-mate (*Ilex paraguariensis*). *Food Addit. Contam. - Part A* 2010, *27*, 776–782, doi:10.1080/19440041003587310.

15. Naccari, C.; Cristani, M.; Giofrè, F.; Ferrante, M.; Siracusa, L.; Trombetta, D. PAHs concentration in heat-treated milk samples. *Food Res. Int.* 2011, *44*, 716–724, doi:10.1016/J.FOODRES.2010.12.029.

16. Luzardo, O.P.; Rodríguez-Hernández, Á.; Quesada-Tacoronte, Y.; Ruiz-Suárez, N.; Almeida-González, M.; Henríquez-Hernández, L.A.; Zumbado, M.; Boada, L.D. Influence of the method of production of eggs on the daily intake of polycyclic aromatic hydrocarbons and organochlorine contaminants: An independent study in the Canary Islands (Spain). *Food Chem. Toxicol.* 2013, *60*, 455–462, doi:10.1016/J.FCT.2013.08.003.

17. Luzardo, O.P.; Zumbado, M.; Boada, L.D. Concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and organohalogenated contaminants in selected foodstuffs from Spanish market basket: Estimated intake by the population from Spain. *J. Food, Agric. Environ.* 2013, *11*, 437–443.

18. Girelli, A.M.; Sperati, D.; Tarola, A.M. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in Italian milk by HPLC with fluorescence detection. *Food Addit. Contam. - Part A* 2014, *31*, 703–710, doi:10.1080/19440049.2013.878959.

19. Esposito, M.; Citro, A.; Marigliano, L.; Urbani, V.; Seccia, G.; Marotta, M.P.; de Nicola, C. Influence of different smoking techniques on contamination by polycyclic aromatic hydrocarbons in traditional smoked Mozzarella di Bufala Campana. *Int. J. Dairy Technol.* 2015, *68*, 97–104, doi:10.1111/1471-0307.12179.

20. Rodríguez-Hernández, Á.; Camacho, M.; Boada, L.D.; Ruiz-Suarez, N.; Almeida-González, M.; Henríquez-Hernández, L.A.; Zumbado, M.; Luzardo, O.P. Daily intake of anthropogenic pollutants through yogurt consumption in the Spanish population. *J. Appl. Anim. Res.* 2015, *43*, 373–383, doi:10.1080/09712119.2014.978777.

21. Ossai, E.K.; Iwegbue, C.M.; Ajogungbe, E.E.; Tesi, G.O. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon and Metal Concentrations in Imported Canned Maize. *Turkish J. Agric. - Food Sci. Technol.* 2014, 3, 53, doi:10.24925/turjaf.v3i1.53-58.173.

22. Kiš, D.; Šuper, D.; Rozman, V.; Jurić, T.; Voća, N.; Guberac, V. A comparative analysis of corn drying in stabil 3000 dry kiln using different energy sources. *Agric. Conspec. Sci.* 2009, 74, 205–207.

23. Iwegbue, C.M.A.; Onyonyewoma, U.A.; Bassey, F.I.; Nwajei, G.E.; Martincigh, B.S. Concentrations and Health Risk of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Some Brands of Biscuits in the Nigerian Market. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2015, 21, 338–357, doi:10.1080/10807039.2014.916542.

24. Ciecierska, M.; Obiedziński, M.W. Polycyclic aromatic hydrocarbons in vegetable oils from unconventional sources. *Food Control* 2013, 30, 556–562, doi:10.1016/J.FOODCONT.2012.07.046.

25. Oladapo, A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in three local snacks in ogbomoso Polycyclic aromatic hydrocarbons in three local snacks in ogbomoso. 2013, doi:10.5251/ajfn.2013.3.2.90.97.

26. Rozentale, I.; Stumpe-Viksna, I.; Začs, D.; Sikсна, I.; Melngaile, A.; Bartkevičs, V. Assessment of dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from smoked meat products produced in Latvia. *Food Control* 2015, 54, 16–22, doi:10.1016/J.FOODCONT.2015.01.017.

27. Aaslyng, M.D.; Duedahl-Olesen, L.; Jensen, K.; Meinert, L. Content of heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons in pork, beef and chicken barbecued at home by Danish consumers. *Meat Sci.* 2013, 93, 85–91, doi:10.1016/J.MEATSCI.2012.08.004.

28. Ahmed, M.T.; Malhat, F.; Loutfy, N. Residue Levels, Profiles, Emission Source and Daily Intake of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Based on Smoked Fish Consumption, An Egyptian Pilot Study. *Polycycl. Aromat. Compd.* 2016, 36, 183–196, doi:10.1080/10406638.2014.957405.

29. Su, H.; Wu, F.; Guo, J.; Hu, Y.; Feng, C.; Chen, C.; Giesy, J.P. Distribution Characteristics and Risk Assessments of PAHs in Fish from Lake Taihu, China. *Hum. Ecol. Risk Assess. An Int. J.* 2015, 21, 1753–1765, doi:10.1080/10807039.2014.975003.

30. Kpoclou, E.Y.; Anihouvi, V.B.; Azokpota, P.; Soumanou, M.M.; Douny, C.; Brose, F.; Hounhouigan, D.J.; Scippo, M.L. Effect of fuel and kiln type on the polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) levels in smoked shrimp, a



Beninese food condiment. *Food Addit. Contam. - Part A* 2014, 31, 1212–1218, doi:10.1080/19440049.2014.916422.

31. Drabova, L.; Tomaniova, M.; Kalachova, K.; Kocourek, V.; Hajslova, J.; Pulkrabova, J. Application of solid phase extraction and two-dimensional gas chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry for fast analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in vegetable oils. *Food Control* 2013, 33, 489–497, doi:10.1016/J.FOODCONT.2013.03.018.

32. Silva, F.S.; Cristale, J.; Ribeiro, M.L.; Marchi, M.R.R. de Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in raw cane sugar (rapadura) in Brazil. *J. Food Compos. Anal.* 2011, 24, 346–350, doi:10.1016/J.JFCA.2010.08.012.

33. Kim, J.H.; Kim, S.Y.; Choi, G.H.; Lee, J.H. Polycyclic aromatic hydrocarbon generation in heat-processed sundried salt. *J. Food Prot.* 2014, 77, 1630–1633, doi:10.4315/0362-028X.JFP-14-054.

34. Ciemniak, A.; Wiczak, A.; Mocek, K. Assessment of honey contamination with polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Environ. Sci. Heal. - Part B Pestic. Food Contam. Agric. Wastes* 2013, 48, 993–998, doi:10.1080/03601234.2013.816609.

35. Kumari, R.; Chaturvedi, P.; Ansari, N.G.; Murthy, R.C.; Patel, D.K. Optimization and Validation of an Extraction Method for the Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Chocolate Candies. *J. Food Sci.* 2012, 77, 34–40, doi:10.1111/J.1750-3841.2011.02488.X.

36. Misnawi Effect of cocoa bean drying methods on polycyclic aromatic hydrocarbons contamination in cocoa butter. *Int. Food Res. J.* 2012, 19, 1589–1594.

37. Duedahl-Olesen, L.; Navaratnam, M.A.; Jewula, J.; Jensen, A.H. PAH in Some Brands of Tea and Coffee. *Polycycl. Aromat. Compd.* 2015, 35, 74–90, doi:10.1080/10406638.2014.918554.

38. García-Falcón, M.S.; Simal-Gándara, J. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in alcoholic drinks and the identification of their potential sources. *Food Addit. Contam.* 2005, 22, 791–797, doi:10.1080/02652030500198498.

39. Tfouni, S.A.V.; Souza, N.G.; Neto, M.B.; Loredó, I.S.D.; Leme, F.M.; Furlani, R.P.Z. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in sugarcane juice. *Food Chem.* 2009, 116, 391–394, doi:10.1016/J.FOODCHEM.2009.02.040.

40. Machado, A.M.D.R.; Cardoso, M.D.G.; Dórea, H.S.; Emídio, E.S.; Silva, M.M.S.; Dos Anjos, J.P.; Saczk, A.A.; Nelson, D.L. Contamination of



cachaça by PAHs from storage containers. *Food Chem.* 2014, *146*, 65–70, doi:10.1016/J.FOODCHEM.2013.08.113.

41. Kang, B.; Lee, B.M.; Shin, H.S. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) content and risk assessment from edible oils in Korea. *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A Curr. Issues* 2014, *77*, 1359–1371, doi:10.1080/15287394.2014.951593.

42. Rojo Camargo, M.C.; Antonioli, P.R.; Vicente, E. Evaluation of polycyclic aromatic hydrocarbons content in different stages of soybean oils processing. *Food Chem.* 2012, *135*, 937–942, doi:10.1016/J.FOODCHEM.2012.06.031.

43. Payanan, T.; Leepipatpiboon, N.; Varanusupakul, P. Lowerature cleanup with solid-phase extraction for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in edible oils by reversed phase liquid chromatography with fluorescence detection. *Food Chem.* 2013, *141*, 2720–2726, doi:10.1016/J.FOODCHEM.2013.05.092.

44. Yebra-Pimentel, I.; Martínez-Carballo, E.; Regueiro, J.; Simal-Gándara, J. The potential of solvent-minimized extraction methods in the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in fish oils. *Food Chem.* 2013, *139*, 1036–1043, doi:10.1016/j.foodchem.2013.02.012.

45. Yu, L.; Cao, Y.; Zhang, J.; Cui, Z.; Sun, H. Isotope dilution-GC-MS/MS analysis of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons in selected medicinal herbs used as health food additives. *Food Addit. Contam. - Part A* 2012, *29*, 1800–1809, doi:10.1080/19440049.2012.711778.

46. Martena, M.J.; Grutters, M.M.P.; de Groot, H.N.; Konings, E.J.M.; Rietjens, I.M.C.M. Monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in food supplements containing botanicals and other ingredients on the Dutch market. *Food Addit. Contam. - Part A* 2011, *28*, 925–942, doi:10.1080/19440049.2011.569573.

47. Iwegbue, C.M.A.; Edeme, J.N.; Tesi, G.O.; Bassey, F.I.; Martincigh, B.S.; Nwajei, G.E. Polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations in commercially available infant formulae in Nigeria: Estimation of dietary intakes and risk assessment. *Food Chem. Toxicol.* 2014, *72*, 221–227, doi:10.1016/J.FCT.2014.06.026.

48. Rey-Salgueiro, L.; Martínez-Carballo, E.; García-Falcón, M.S.; González-Barreiro, C.; Simal-Gándara, J. Occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons and their hydroxylated metabolites in infant foods. *Food Chem.* 2009, *115*, 814–819, doi:10.1016/j.foodchem.2008.12.095.

49. Rey-Salgueiro, L.; Martínez-Carballo, E.; García-Falcón, M.S.; Simal-Gándara, J. Survey of polycyclic aromatic hydrocarbons in canned bivalves and investigation of their potential sources. *Food Res. Int.* 2009, *42*, 983–988, doi:10.1016/j.foodres.2009.04.003.

50. Kim, K.; Ara, S.; Kabir, E.; Brown, R.J.C. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons ( PAHs ) and their human health effects. *Environ. Int.* 2013, *60*, 71–80, doi:10.1016/j.envint.2013.07.019.

51. Lannerö, E.; Wickman, M.; Van Hage, M.; Bergström, A.; Pershagen, G.; Nordvall, L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008, *63*, 172–176, doi:10.1136/THX.2007.079053.

52. Ciecierska, M.; Obiedziński, M.W. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the bakery chain. *Food Chem.* 2013, *141*, 1–9, doi:10.1016/J.FOODCHEM.2013.03.006.

53. Armstrong, B.; Hutchinson, E.; Unwin, J.; Fletcher, T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2004, *112*, 970–978, doi:10.1289/EHP.6895.

54. Ravindra, K.; Sokhi, R.; Van Grieken, R. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: Source attribution, emission factors and regulation. *Atmos. Environ.* 2008, *42*, 2895–2921, doi:10.1016/J.ATMOSENV.2007.12.010.

55. Wang, Y.; Tian, Z.; Zhu, H.; Cheng, Z.; Kang, M.; Luo, C.; Li, J.; Zhang, G. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in soils and vegetation near an e-waste recycling site in South China: Concentration, distribution, source, and risk assessment. *Sci. Total Environ.* 2012, *439*, 187–193, doi:10.1016/j.scitotenv.2012.08.018.

56. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. *Iarc Monogr. Eval. Carcinog. Risks to Humans* 2010, *92*, 853.

57. Kim, K.; Pant, P.; Yamashita, E. Using National Household Travel Survey Data for the Assessment of Transportation System Vulnerabilities. <https://doi.org/10.3141/2376-09> 2013, 71–80, doi:10.3141/2376-09.

58. Unwin, J.; Cocker, J.; Scobbie, E.; Chambers, H. An assessment of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the UK. *Ann. Occup. Hyg.* 2006, *50*, 395–403, doi:10.1093/ANNHYG/MEL010.

59. Das, D.N.; Ravi, N. Influences of polycyclic aromatic hydrocarbon on the epigenome toxicity and its applicability in human health risk assessment. *Environ. Res.* 2022, *213*, 113677, doi:10.1016/J.ENVRES.2022.113677.

60. Merry, C.R.; Forrest, M.E.; Sabers, J.N.; Beard, L.; Gao, X.H.; Hatzoglou, M.; Jackson, M.W.; Wang, Z.; Markowitz, S.D.; Khalil, A.M. DNMT1-associated long non-coding RNAs regulate global gene expression and DNA methylation in colon cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2015, *24*, 6240–6253, doi:10.1093/HMG/DDV343.

61. Samanta, S.K.; Singh, O. V.; Jain, R.K. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Environmental pollution and bioremediation. *Trends Biotechnol.* 2002, *20*, 243–248, doi:10.1016/S0167-7799(02)01943-1.

62. Hecht, S.S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, *91*, 1194–1210, doi:10.1093/JNCI/91.14.1194.

63. Zhen, H.; Zhang, F.; Cheng, H.; Hu, F.; Jia, Y.; Hou, Y.; Shang, M.; Yu, H.; Jiang, M. Association of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure with child neurodevelopment and adult emotional disorders: A meta-analysis study. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2023, *255*, 114770, doi:10.1016/J.ECOENV.2023.114770.

## BÖLÜM XVI

# TIBBİ RADYOLOJİDE GÜNCEL GELİŞMELER

### *Current Developments in Medical Radiology*

**Mehmet Akif SARICA**

*(Uzm. Dr.), NCR Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye*

*E-mail: drakifs@hotmail.com*

*ORCID: 0000-0001-8472-3174*

### **1. Giriş**

**S**on zamanlarda tıbbi radyoloji, yeni nesil makinelerle görüntü alma, veri işleme ve yapay zekâ entegrasyonundaki gelişmeler nedeniyle hasta yönetiminde önemli gelişmeler kaydetti. Bu derlemede karaciğer, rektal, kalp ve damar bölge değerlendirilmelerinde klinisyenlere tanı ve tedavide yardımcı olmak üzere kullanılan görüntülemelerle ilgili güncel gelişmelerden bahsedilecektir.

### **2. Karaciğer Görüntüleme**

Karaciğer hastalıklarındaki epidemiyolojik değişiklikler, teknolojiye ve tedavi olanaklarındaki ilerlemeler, yaygın ve fokal karaciğer hastalıklarının noninvaziv ve hızlı değerlendirilmesine duyulan acil ihtiyaç, son yıllarda abdominal radyologların karaciğer görüntülemeye yaklaşımlarını büyük ölçüde etkilemiştir.

#### **2.1. Yaygın Karaciğer Hastalıkları**

##### **2.1.1. Klinik Yaklaşım ve Görüntüleme**

Kronik karaciğer hastalıkları dünya çapında oldukça yaygındır ve akut veya kronik karaciğer hasarına karşı yara iyileşmesine yanıt olarak gelişir.

Yıllar süren hepatik inflamasyonun ilerleyici fibrozisi tetikleemesinden sonra, hepatoselüler karsinom (HSK) için en önemli risk faktörünü oluşturan siroz ortaya çıkabilir. Gelişmiş dünyadaki kronik karaciğer hastalıklarının çoğunluğu alkolik karaciğer hastalığı, hepatit B ve C dahil kronik viral hepatit, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (AYKH) ve hemokromatozisi içerir; bunlar arasında, AYKH'nin genel popülasyondaki prevalansı son on yılda önemli ölçüde artmıştır. AYKH sonunda siroz, karaciğer kanseri, son dönem karaciğer hastalığı ve ölüme yol açabilecek iltihaplanma ve fibroz gelişimi ile sonuçlanabilir (1).

Kronik karaciğer hastalığı riski taşıyan hastaların çoğu birinci basamakta görülmektedir. Bu nedenle, endişe verici epidemiyolojik eğilim ve potansiyel olumsuz hasta sonuçları göz önüne alındığında, başta tip 2 diyabet ve obezite olanlar ile alkol kullananlar olmak üzere risk altındaki gruplarda birinci basamakta ultrason (USG) dahil bazı invazif olmayan testlerin kullanılması önerilmektedir (2). AYKH Konsensüs Konsorsiyumu, birinci basamakta hastaların risk sınıflandırması için invaziv olmayan testin kullanılmasını ve ardından ikinci basamakta ASH'nin steatoz ve fibrozis yükü açısından teşhis edilmesi ve evrelendirilmesi için kullanılmasını önermiş ve görüntüleme tekniklerini de önemli araçlar olarak belirtmiştir (1).

Kontrastlı çift enerjili BT'de çok malzemeli ayırıştırma algoritmasının benimsenmesi ve foton sayan BT'nin (FSBT) kullanılması, karaciğer yağlanmasının nicelendirilmesi için oldukça umut verici görünmektedir, ancak bu verilerin daha fazla doğrulanması gerekmektedir (3, 4).

Kronik karaciğer hastalıklarının araştırılmasında MRG'daki teknolojik ilerlemeler, kalıtsal hemokromatozis veya sekonder hemokromatozda oluşabilecek hepatik demir konsantrasyonunun ölçümü için de kanıtlanmıştır. MRG, karaciğer demir konsantrasyonunu (KDK) belirlemek için niceliksel, güvenli, invaziv olmayan bir yaklaşım sağlar. KDK, sinyal yoğunluğu oranı (SYO) ve R2- ve R2\* bazlı gevşeme ölçüm yöntemleri kullanılarak hesaplanabilir. Ancak günümüzde sonucusu, hem 1,5 T hem de 3 T'de KDK'nın doğru, doğrulanmış, tekrarlanabilir ve hızlı ölçümü için en gelişmiş yöntem olarak kabul edilmektedir (3, 4).

### ***2.1.2. Geleceğin Görüntüleme Trendleri***

MRG araçlarının benimsenmesindeki sınırlamalardan biri, MRG cihazlarının sayıca sınırlı olması ve yorumlamada uzman radyologlara duyulan ihtiyaçtır. BT cihazları daha yaygın olarak mevcuttur, ancak iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalınması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte,

yüksek HSK riski taşıyan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda BT veya MRG endikedir ve BT daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, birçok hastaya acil durumlarda veya onkolojik hastalıklar gibi başka nedenlerle de BT uygulanır. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalıklarında meydana gelen steatozu ve hepatik morfolojik fibrotik değişiklikleri ölçmek amacıyla karaciğer görüntülemesi için BT taramalarından niceliksel verileri çıkarmak üzere son işleme yazılımı geliştirilmiştir. Radyomik ve derin öğrenme de dahil olmak üzere işlem sonrası yazılımla steatoz, demir miktarının belirlenmesi ve hepatik fibrozisin evrenmesi için birçok umut verici BT tekniği önerilmiştir. Bu yeni araçlar kullanılarak çok sayıda araştırma yayınlanıyor ve birçoğunun hala farklı popülasyonlarda ve farklı tarayıcılar kullanılarak doğrulanması gerekiyor (5, 6).

## **2.2. Fokal Karaciğer Hastalıkları**

### **2.2.1. Klinik Yaklaşım ve Görüntüleme**

Fokal karaciğer lezyonları farklı patogeneze, klinik prezentasyonlar, görüntüleme özellikleri, sonuçlar ve yönetime sahip geniş bir hastalık yelpazesini kapsar. Tesadüfen tespit edilen karaciğer lezyonları sağlıklı hastalarda çoğunlukla iyi huyludur. En sık görülen iyi huylu karaciğer lezyonları hepatik kistler ve hemanjiyomlardır, fokal nodüler hiperplazi ve hepatoselüler adenomlar ise çok daha az görülmektedir. Karaciğer kistleri, hemanjiomlar ve fokal nodüler hiperplazi benign seyirlidir ve takip gerektirmez. Tersine, hepatoselüler adenomların boyutu zamanla artabilir ve kanama, malignite gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle görüntüleme takibine ihtiyaç duyulur ve seçilmiş vakalarda ameliyat endike olabilir (6). Hepatoselüler adenomların patoloji alt tiplendirmesi 2017 yılında güncellenmiştir ve farklı alt tiplerin tanımlanması, alt tipe bağlı olarak ortaya çıkabilecek potansiyel komplikasyonlar açısından klinik olarak anlamlıdır (7). Malignitenin görüntüleme bulguları arasında, metastazlar en sık görülen malignitelerdir; kolorektal, pankreas, akciğer veya meme kanserleri en sık metastaz yapan tümörlerdir. Primer maligniteler genellikle ilerlemiş fibrozis veya sirozlu kronik karaciğer hastalığı zemininde oluşur ve en yaygın olarak HSK ve intrahepatik kolanjiyokarsinomu içerir. HSK, sirozdaki tüm primer karaciğer kanserlerinin neredeyse %90'ını oluşturur (8).

Altta yatan kronik karaciğer hastalığı, farklı görüntüleme sunumları ve çoklu tedavi seçenekleri nedeniyle HSK'nın tanısı ve tedavisi karmaşıktır (8).

Sirotik olmayan hastalarda lezyonların çoğu iyi huyludur. Bu nedenle gereksiz tedaviden kaçınmak için lezyon karakterizasyonunun minimum maliyetle ve yüksek özgüllükle yapılması gerekmektedir. İyi huylu fokal karaciğer lezyonlarının çoğunun görüntüleme tanısı genellikle USG, BT ve MRG ile kolaydır. Bununla birlikte, atipik prezentasyon veya iyi huylu karaciğer lezyonlarının nadir görülen evrimi durumunda, mevcut görüntüleme teknikleri kesin olarak kabul edilmeyebilir ve bazen biyopsi dahil olmak üzere daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulabilir (9).

### ***2.2.2. Geleceğin Görüntüleme Trendleri***

Yaygın karaciğer hastalıklarının teşhisi için mevcut niceliksel veri ihtiyacına benzer şekilde, genel popülasyondaki iyi huylu ve kötü huylu lezyonları ayırt etmek ve sirozlu popülasyonda HSK'yi zamanında ve doğru bir şekilde teşhis etmek amacıyla karaciğer görüntülemesi için BT ve MRG taramalarından niceliksel verileri çıkarmak üzere işlem sonrası yazılım geliştirilmiştir. Bir yandan, fokal karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında ve tümör yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek kantitatif parametrelerin hesaplanması amacıyla hem BT hem de MRG'de perfüzyon görüntüleri elde edilmiştir (10). Benign ve malign karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında BT ve MRG çalışmalarına uygulanan radyomiklerin kullanımı ve malign lezyonların tanısının doğruluğunun artırılması konusunda da giderek artan sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Ancak klinik rutin uygulanması hala sınırlıdır. Halen yeni araştırma aşamasında olan ilginç bir potansiyel tanı fırsatı, hem iyot bazlı hem de gadolinyum bazlı kontrast içeren çift kontrastlı bir enjeksiyon protokolü kullanılarak tek bir çok enerjili Foton sayma dedektörü BT (FSD-BT) alımında eş zamanlı bifazik karaciğer görüntüleme olasılığıdır; bunun, her iki kontrast maddeden aynı anda fonksiyonel ve niceliksel bilgi elde edilmesine olanak tanıyan lezyon karakterizasyonu açısından çok önemli bir faydası olacaktır (11).

## **3. Rektal Görüntüleme**

Rektum kanseri ile ilgili son çalışmalar esas olarak neoadjuvan kemo-radyoterapi (nKRT) sonrası kalan hastalığın tanımlanmasına odaklanmıştır. Bunun nedeni, nKRT sonrasında lokal ilerlemiş rektal kansere tam veya majör bir klinik yanıt verilmesi, loko-bölgesel nodal metastazların yokluğu ile hastaların rektum koruyucu yaklaşımlara dahil edilmesine izin vermesidir (12).

Birkaç yıl öncesine kadar nKRT sonrası rektum koruyucu yaklaşımları yalnızca diğer sistem hastalıkları nedeniyle klasik cerrahi girişimlere uygun olmayan veya ameliyatı reddeden hastalara uygulanmaktaydı. Yan etkilerde azalma ve kabul edilebilir onkolojik sonuçlar olduğundan, nKRT'ye majör veya tam klinik yanıt veren hastalarda rektum koruma stratejilerinin uygulanabilirliğini ve güvenliğini destekleyen giderek artan sayıda bilimsel kanıt bulunmaktadır (12). Temel olarak, organı korumak için önerilen ve test edilen iki ana strateji, ameliyattan kaçınılan ve hastanın MRG ve endoskopi ile sıkı bir şekilde izlendiği ve ayrıca kalan skarın/lokal eksizyonun olduğu transanal lokal eksizyonun yapıldığı izle ve bekle protokolleridir. Lezyon çıkarılır ve primer tümörün histopatoloji raporu alınabilir, böylece mezorektal metastaz riskinin ölçülmesine olanak sağlanır (12). İkinci yaklaşımın komplikasyon olasılığı yüksektir, çünkü lokal eksizyon yapılan hastaların üçte birinde daha sonra total mezorektal eksizyonun (TME) gerekli olduğu ve bu hasta grubundaki bağırsak fonksiyonunun direkt TME yapılanlara göre daha kötü olduğu rapor edilmiştir (13).

Bununla birlikte, bu rektum koruyucu stratejilerin, TME veya abdominal-perineal rezeksiyon gibi klasik cerrahi yaklaşımlarla ilişkili yan etkileri azalttığı ve hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sağladığı kanıtlanmıştır (12). Bu alanda tıbbi görüntülemenin rolü temel olarak lokal tümör kalıntısının değerlendirilmesi (T evrelemesi) ve nodal metastazların tanımlanması (N evrelemesi) şeklinde bölünmüştür.

2018 yılında Avrupa Gastrointestinal ve Abdominal Radyoloji Derneği (AGARD), MRG ile rektal kanser evrelemesi ve yeniden evrelemesi konusunda bir kılavuz yayınladı (14). Bu skorla, nKRT'ye tümör yanıtı mrTRG1'den (artık tümör sinyali yok) mrTRG5'e (kemoradyoterapi sonrasında tümörde değişiklik yok) kadar beş sınıfa bölünür. Ancak radyologlar arasındaki fikir birliği orta düzeyde olsa bile histopatolojik değerlendirme ile zayıf bir korelasyon göstermektedir (15). Tümörün nKRT'ye tam yanıtının tanımlanmasında difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kullanımından da yararlanılmıştır. Birçok çalışma, DAG sekanslarının T2 ağırlıklı görüntülerle birleştirilmesinin, radyologlara, tümöral kitlede kemoradyasyon sonrası rezidüel tümörün alanını tespit etmede nasıl yardımcı olabileceğinin altını çizmiştir (16, 17).

2020'de yayınlanan bir meta-analiz, nKRT sonrası nodal evreleme için MRG doğruluğunun %77 duyarlılık, %77 özgüllük, 3,40 pozitif olasılık oranı ve 0,30 negatif olasılık oranıyla nasıl optimalin altında olduğunun altını çizdi (18). Doğal olarak loko-bölgesel nodal metastazların varlığı TME'yi zorunlu kılmaktadır çünkü rektum koruyucu bir yaklaşım hastayı lokal nüks veya uzak



metastaz açısından yüksek risk altına sokacaktır. nKRT sonrası lokal ilerlemiş rektal kanser’de mezorektum içindeki nodal metastazların tespiti için DAG sekansları da önerilmiştir (19).

### ***3.1. Geleceğin Görüntüleme Trendleri***

Kombine [18F] FDG PET/MRI yakın zamanda rektal kanser hastaları için yüksek çözünürlüklü anatomik ve fonksiyonel veriler üretebilen etkili bir görüntüleme yöntemi olarak önerilmiştir. Bu kombine görüntüleme yöntemi aynı zamanda hastaları PET/BT’nin BT bileşeniyle ilişkili radyasyona maruz kalmaktan da kurtarabilir. PET/MRI, lokal tümör boyutunun belirlenmesinde yararlı olan yüksek bir yumuşak doku kontrastı sağlar ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) gibi ‘fonksiyonel’ MR sekanslarıyla uygulanabilir (20).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde kolorektal hastalarda T evrelemesi, N evrelemesi ve M evrelemesinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95/%79, %81/%88 ve %97/%93 idi (21). Rektal kansere odaklanan PET/MRG’nin, T ve N evrelemesindeki yüksek doğruluğu sayesinde, nKRT sonrası yeniden evreleme için iyi bir araç olduğu ve hastaları rektum koruyucu tekniklere yönlendirdiği gösterilmiştir (22).

Bir başka ilginç alan ise nKRT’ye verilecek yanıtın tahmininde radyomik ve doku analizinin uygulanmasıdır. Pek çok çalışma, umut verici sonuçlarla, farklı dokusal T2 ağırlıklı, DAG ve kontrastla güçlendirilmiş parametrelerin nKRT sonrası tam patolojik yanıtı belirleme yeteneğini test etmiştir (23). Radyomik özellik ile önerilen tahmin modelleri, tam yanıt tanımlaması için ROC eğrilerinin altında 0,71 ile 0,93 arasında değişen bir alan gösterdi (23). Son zamanlarda bazı araştırma grupları hem radyomik özellikleri hem de klinik/MRG verilerini birleştiren ve çok iyi sonuçlar elde eden modeller önermiştir (24, 25). Bazı durumlarda MR görüntülerinin radyomik analizinin, tam yanıt tespiti için arzu edilen doğruluğu göstermediğinin altını çizmek gerekir (26). Doku analizi, hem MR hem de PET dokusal özelliklerini birleştirerek PET/MR görüntülerine de uygulandı ve çalışmanın örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen (50 hasta) rapor edilen modelin doğruluğu %74 oldu (27).

## **4. Kardiyak Görüntüleme**

Kardiyovasküler hastalıklar küresel ölümlerin önde gelen nedenini oluşturur ve yaşam kalitesinin düşmesine önemli bir katkıda bulunur. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve tedavisi büyük ölçüde tanısal görüntülemeye bağlıdır.

Kardiyak görüntülemenin ilk günlerinin floroskopi, ortodiografi ve radyografiye dayandığı 1920'den bu yana, edinilmiş ve konjenital kalp hastalığının (KKH) tanı ve tedavisinde transtorasik ekokardiyografi (TTE), stres ekosu (SE), transözofajiyalekokardiyografi (TEE) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi yeni teknolojiler sayesinde giderek devrim yaratılmıştır. Son yıllarda TTE, SE ve TEE kullanım oranlarında 2010 yılından bu yana %3 oranında azalma görülürken, miyokard perfüzyon sintigrafisinde ise %36 oranında azalma görüldü. Bu veriler muhtemelen aynı dönemde kardiyak BT ve MR teknolojisinde öne çıkan ilerlemeleri de yansıtıyor. Koroner BT anjiyografinin kullanımı %84, kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı ise %125 arttı (28).

#### ***4.1. Geleceğin Görüntüleme Trendleri***

Yenilikçi kantitatif kardiyak BT ve MR yaklaşımlarının teknolojik transferi yoluyla, verimlilikte daha fazla gelişme mümkün olacak, ayrıca farklı merkezler arasında kardiyak BT ve MR görüntü analizi için biyomühendisler ile dışarıdan firmaların donanım, yazılım geliştirmeleri yoluyla ulusal ve uluslararası ağlar yeni teknolojilerin yaratılmasına yol açacaktır. Uzmanlar arasında uzaktan konsültasyona ve klinik-tanısal protokollerin paylaşılmasına olanak tanıyan bir karşılaştırma ve iletişim aracı olarak niceliksel bir görüntüleme ağının oluşturulması, araştırma, bilgi, teknolojik yenilik ve hastaya yüksek kalitede bakımın üretildiği yeni girişimleri ve yan projeleri teşvik edebilir. Ayrıca, büyük, ulusal ve yüksek kaliteli veri tabanlarının geliştirilmesi ve analizi, bilimsel topluluklar adına yapay zekâ tekniklerinin uygulanmasına temel oluşturacaktır.

Bu nedenle, ileri bilgi ve becerilerin araştırma ve klinik amaçlar için uygulanması, kantitatif kardiyak BT ve MRG görüntüleme protokolleri aracılığıyla yenilikçi hassas tedavi stratejilerini test etmek için multidisipliner projeler ve iş birlikleri uygulayabilir. Burada kardiyak görüntüleme ile ilgilenen radyologlara önemli sorumluluklar düşmektedir.

Kalp hastalığı olan hastaların tedavisinde yer alan diğer doktorlar (kardiyologlar, kalp cerrahları, kalbi içeren sistemik hastalıklar için konsültan doktorlar ve nükleer tıp doktorları) arasındaki yakın etkileşim çok önemlidir çünkü spesifik bilgi ve yetkinliğin paylaşımı, yönetim seçimi, medikal tedavi, müdahaleler ve cerrahi planlama için son derece önemlidir (29). Multidisipliner tümör konseylerinin gelişimiyle uyumlu olarak kalp ekibi, optimize edilmiş hasta merkezi tabanlı yönetimde klinik bir gereklilik haline geldi.

Multidisipliner ekip içinde özel kardiyak radyologların yer alması, multimodalite bilgisi, 2D ve 3D görüntü yorumlama uzmanlığı, radyasyona maruz kalma/kontrol ve güvenli prosedürler hakkında ayrıntılı bilgi ve kalp dışı bulguların yorumlanmasında uzmanlık gibi birçok avantaj sağlar (29). Nöro radyolojide ve kardiyak radyolojide izlenen yol modeli konusunda özel eğitim almış ve deneyimli tanınan, kendini işine adanmış kardiyak radyologlar, kardiyak görüntüleme geleceği planlamada çok önemli konumdadırlar.

### 5. Vasküler Görüntüleme

Damar görüntüleme, anjiyografinin tercih edildiği 1950'li yıllara dayanan eski bir disiplindir. 1970'lerin sonlarında bilgisayarlı tomografinin (BT) gelişmesi, giderek anjiyografinin yerini aldı ve vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi haline geldi (30).

EKG ile tetiklenen görüntülemenin kullanılmaya başlanmasıyla, nabız artefaktları nedeniyle ek taramalara ihtiyaç kalmadı ve 1990'lı yıllarda aort ve aorttan çıkan damarların görüntülenmesinde yüksek doğruluk elde edildi (31).

Dual enerjili BT (DEBT) ve foton emülsiyonlu BT (FEBT) gibi yeni BT sistemlerinin kullanımı son yıllarda arttı. DEBT, farklı enerji spektrumlarından elde edilen görüntüleri işleyerek geleneksel BT taramalarının önüne geçer (32). Bu yeni yöntem, iyot konsantrasyonlarının ayarlanmasını ve miktarının belirlenmesini kolaylaştırarak doku perfüzyonunun daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Özellikle akut ekstremitasyon, intramural hematoma ve endosizinti konvansiyonel BT ile doğru bir şekilde tespit etmenin zor olduğu aort sendromu gibi durumlarda (33). FEBT, doğrudan dönüşüm tekniklerini kullanır. Gelen X ışını yarı iletken dedektörler tarafından emilir. Oysa DEBT de görüntüler işlenerek sanal veriler elde edilir. PSBT hastaların minimum radyasyon dozlarına maruz kalmasını, gürültüyü ve artefaktları azaltmasını sağlar. Hastalık süreçleri ve optimum doz verimliliğini değerlendirmek için kullanılır. Bu, üstün bir BT anjiyografik inceleme sağlar ve hasta güvenliğini artırır (34). FEBT, DEBT'de kullanılan kontrastsız ve kontrastlı çekimlerin yerine tek seferde kontrast verilmesiyle kaliteli görüntü oluşumunu sağlar. Kontrast maddesinin intravenöz enjeksiyonuyla endosizinti dinamiklerini yakalayabilir ve endosizintileri intra-anevrizmatik kalsifikasyonlardan tek bir taramada ayırt ederek radyasyona maruz kalmayı azaltabilir. Aynı zamanda stent yerleşiminin daha iyi görüntülenmesine olanak sağlar (35). FEBT'nin sınırlamaları foton akışından bağımsız ve foton akışına bağlı olarak ayrılabilir.

Foton darbesi birikmesi gibi akışa bağlı etkiler ve K-florasans çıkışı yük akışı gibi foton akışından bağımsız etkileri vardır. Sınırlı bir görüş alanı vardır ancak bu çözülebilir bir sınırlamadır (36).

4D akışlı MRG'nin klinik kullanımı ancak yakın zamanda mümkün hale geldi. EKG tetiklemeli zaman çözümlenmeli edinim ile, artık üç uzaysal yönün tamamındaki kan akışının 3 boyutlu bir görüntüsü yakalanabilir ve bu, beyinden alt ekstremitelere kadar uzanan damarlardaki kan akışının görselleştirilmesine olanak tanır (37). Ek olarak, kan akışı tahminlerinin yanı sıra damar duvarı elastikiyeti, nabız-dalga hızı ve basınç gradyanlarının değerlendirmeleri de yapılabilir (38). 4D akışlı MRG ile birleştirilmiş MRA, radyasyon yükü olmadan tüm aortun görüntülenmesinde dinamik CTA'ya göre bir avantaj sunar. Ancak endosizinti tespitindeki hassasiyeti henüz belirlenmemiştir ve optimal kullanımını belirlemek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, 4D akış, uzaysal çözünürlük sınırlamaları nedeniyle damar duvarı elastikiyetini olduğundan düşük tahmin edebilir (39).

Özetle, birden fazla merkezde standartlaştırılmış BT ve MRG protokollerinin uygulanması ve bilgisayar destekli yazılımların kullanılması, vasküler sistemlerin görselleştirme kalitesini artırmak ve BT'de radyasyon dozajını ve operatör değişkenliğini azaltmak için çok önemli adımlardır.

## 6. Sonuç

Sonuç olarak, tıbbi radyolojide güncel gelişmeler açısından protokoller ve modeller arasında sonuçların genellenebilirliğini zorlaştıran farklılıklar olsa da literatürde mevcut veriler cesaret vericidir.

## KAYNAKÇA

1. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(1):60-78.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, representative EGB, Panel m. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89.
3. Schwartz FR, Ashton J, Wildman-Tobriner B, et al. Liver fat quantification in photon counting CT in head to head comparison with clinical MRI - First experience. *Eur J Radiol.* 2023;161:110734.

4. Vernuccio F, Cannella R, Bartolotta TV, Galia M, Tang A, Brancatelli G. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. *Eur Radiol Exp*. 2021;5(1):52.

5. Positano V, Meloni A, Santarelli MF, et al. Deep Learning Staging of Liver Iron Content From Multiecho MR Images. *J Magn Reson Imaging*. 2023;57(2):472-84.

6. Vernuccio F, Ronot M, Dioguardi Burgio M, et al. Long-term Evolution of Hepatocellular Adenomas at MRI Follow-up. *Radiology*. 2020;295(2):361-72.

7. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. 2017;152(4):880-94 e6.

8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.

9. Vernuccio F, Ronot M, Dioguardi Burgio M, et al. Uncommon evolutions and complications of common benign liver lesions. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(8):2075-96.

10. Pahwa S, Liu H, Chen Y, et al. Quantitative perfusion imaging of neoplastic liver lesions: A multi-institution study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4990.

11. Ren L, Huber N, Rajendran K, Fletcher JG, McCollough CH, Yu L. Dual-Contrast Biphasic Liver Imaging With Iodine and Gadolinium Using Photon-Counting Detector Computed Tomography: An Exploratory Animal Study. *Invest Radiol*. 2022;57(2):122-9.

12. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):501-13.

13. Pucciarelli S, Giandomenico F, De Paoli A, et al. Bowel function and quality of life after local excision or total mesorectal excision following chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2017;104(1):138-47.

14. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1465-75.

15. Horvat N, El Homsy M, Miranda J, Mazaheri Y, Gollub MJ, Paroder V. Rectal MRI Interpretation After Neoadjuvant Therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2023;57(2):353-69.

16. Xu Q, Xu Y, Sun H, et al. MRI Evaluation of Complete Response of Locally Advanced Rectal Cancer After Neoadjuvant Therapy: Current Status and Future Trends. *Cancer Manag Res.* 2021;13:4317-28.
17. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics.* 2019;39(2):367-87.
18. Wei MZ, Zhao ZH, Wang JY. The Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Restaging of Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Comput Assist Tomogr.* 2020;44(1):102-10.
19. van Heeswijk MM, Lambregts DM, Palm WM, et al. DWI for Assessment of Rectal Cancer Nodes After Chemoradiotherapy: Is the Absence of Nodes at DWI Proof of a Negative Nodal Status? *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(3):W79-W84.
20. Jayaprakasam VS, Ince S, Suman G, et al. PET/MRI in colorectal and anal cancers: an update. *Abdom Radiol (NY).* 2023.
21. Mirshahvalad SA, Hinzpeter R, Kohan A, et al. Diagnostic performance of [(18)F]-FDG PET/MR in evaluating colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(12):4205-17.
22. Crimi F, Vallengia S, Baffoni L, et al. [18F]FDG PET/MRI in rectal cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35(3):281-90.
23. Stanzone A, Verde F, Romeo V, Boccadifuoco F, Mainenti PP, Maurea S. Radiomics and machine learning applications in rectal cancer: Current update and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2021;27(32):5306-21.
24. Cui Y, Yang X, Shi Z, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1211-20.
25. Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics Analysis for Evaluation of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7253-62.
26. Crimi F, Capelli G, Spolverato G, et al. MRI T2-weighted sequences-based texture analysis (TA) as a predictor of response to neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). *Radiol Med.* 2020;125(12):1216-24.
27. Capelli G, Campi C, Bao QR, et al. 18F-FDG-PET/MRI texture analysis in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun.* 2022;43(7):815-22.

28. Reeves RA, Halpern EJ, Rao VM. Cardiac Imaging Trends from 2010 to 2019 in the Medicare Population. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(5):e210156.

29. Natale L, Vliegenthart R, Salgado R, et al. Cardiac radiology in Europe: status and vision by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Society of Radiology (ESR). *Eur Radiol*. 2023;33(8):5489-97.

30. Hansen KL, Carlsen JF. New Trends in Vascular Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1).

31. Wielandner A, Beitzke D, Scherthaner R, et al. Is ECG triggering for motion artefact reduction in dual-source CT angiography of the ascending aorta still required with high-pitch scanning? The role of ECG-gating in high-pitch dual-source CT of the ascending aorta. *Br J Radiol*. 2016;89(1064):20160174.

32. So A, Hsieh J, Narayanan S, et al. Dual-energy CT and its potential use for quantitative myocardial CT perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6(5):308-17.

33. Jacobsen MC, Thrower SL, Ger RB, et al. Multi-energy computed tomography and material quantification: Current barriers and opportunities for advancement. *Med Phys*. 2020;47(8):3752-71.

34. Counseller Q, Aboelkassem Y. Recent technologies in cardiac imaging. *Front Med Technol*. 2022;4:984492.

35. Meloni A, Frijia F, Panetta D, et al. Photon-Counting Computed Tomography (PCCT): Technical Background and Cardio-Vascular Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4).

36. Leng S, Bruesewitz M, Tao S, et al. Photon-counting Detector CT: System Design and Clinical Applications of an Emerging Technology. *Radiographics*. 2019;39(3):729-43.

37. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):72.

38. Takehara Y. Clinical Application of 4D Flow MR Imaging for the Abdominal Aorta. *Magn Reson Med Sci*. 2022;21(2):354-64.

39. Qin JJ, Obeidy P, Gok M, Gholipour A, Grieve SM. 4D-flow MRI derived wall shear stress for the risk stratification of bicuspid aortic valve aortopathy: A systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1075833.

## BÖLÜM XVII

# VİTAMİN A VE OBEZİTE İLİŞKİSİ

### *Relationship between Vitamin A and Obesity*

**Başak GÖKÇE<sup>1</sup> & Gülşen GÖNEY<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr. Öğretim Üyesi ), Süleyman Demirel  
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Biyokimya ABD, 32260, Isparta, Türkiye  
ORCID: 0000-0001-8548-9703

<sup>2</sup>(Dr. Öğretim Üyesi ), Süleyman  
Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji ABD, 32260, Isparta, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-5236-1241

### 1. Giriş

**S**on on beş yılda literatürde A vitamininin metabolik hastalıkların önlenmesinde ve nedenselliğinde rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt birikmiştir. Bilimsel literatür, A vitamininin obezite gelişimini ve insülin direnci, tip 2 diyabet, hepatik siroz ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) ve aldehit dehidrojenaz 1A1 (ALDH1A1, alternatif olarak retinaldehit dehidrojenaz 1 veya RALDH1 olarak da bilinir) dahil olmak üzere A vitamini metabolizmasında yer alan bir dizi proteinin de metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Tanım gereği A vitamini all-trans-retinoldür. Ancak normal bilimsel kullanıldığında, A vitamini sadece bu bileşiği değil aynı zamanda all-trans-retinolün doğal metabolitlerini de ifade edecek şekilde alınır. A vitamininin doğal metabolitleri arasında retinaldehit (retinal), retinoik asit, retinil esterler, retinol ve retinoik asidin oksitlenmiş formları ve retinol ve retinoik asit konjugatları bulunur. Sunulan inceleme boyunca A vitamini, toplu olarak retinol ve onun tüm doğal metabolitlerini ifade etmek için kullanılacaktır.



### ***2.1. A Vitamini Biyolojisine Genel Bakış***

A vitamininin metabolik hastalıktaki rolünü değerlendirmek için öncelikle A vitamini biyolojisi ve A vitamininin doku ve hücrelerdeki etkileri hakkında genel bir anlayışa sahip olmak gerekir. Bunun nedeni büyük ölçüde, A vitamininin metabolizması ve eylemlerinin, A vitaminine özgü bir dizi protein ve süreci içermesidir. Ayrıca, bu özel proteinlerin ve süreçlerin bir kısmının, metabolik hastalık nedenselliğinde anahtar rollere sahip olduğu öne sürülmektedir. Sonuç olarak, bu konulara ilişkin genel bir bakış sunulmaktadır.

A vitamini ve metabolitleri lipit yapıdadır ve dolayısıyla vücudun sulu ortamında çözünmez. Sonuç olarak, hücrelerin içinde ve hücre dışı alanda, A vitamini ya bir dizi farklı, fakat spesifik A vitamini bağlayıcı proteinlerden birine bağlı olarak bulunur ya da hücre içi lipit damlacıkları içinde bulunur. Ya hücre içi ya da hücre dışı olarak işlev görürler ancak genellikle her iki kompartmanda da bulunmazlar. A-bağlayıcı proteinler, metabolizmasına ve/veya depolanmasına izin vermek için hücre içinde çözünmeyen bir A vitamini formunu taşırlar. Genellikle A vitamini formunun bir proteinden/konumdan diğerine metabolik olarak kanalize edilmesinde rol oynadıkları öne sürülmektedir (1). Hücre dışı bağlayıcı proteinler, A vitamininin bir hücre tipinden diğerine veya bir dokudan diğerine taşınması için gereklidir. A vitamini bağlayıcı proteinlerin birçoğunun obezite, diyabet ve karaciğer hastalıklarında önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.

### ***2.2. A vitamini metabolizması ve depolanması***

Diyetle alınan A vitamininin bağırsakta işlenmesi ve şilomikronların bir bileşeni olarak yemek sonrası vücuda alınması, başta trigliseritler ve kolesterol olmak üzere diğer nötr lipitlerle ortak özellikler taşır. Bununla birlikte, vücuda emildikten sonra, A vitamini metabolizması ve depolanmasının çoğu yönü A vitaminine özgüdür.

A vitamini vücutta birden fazla gen ve sinyal iletim yolunu içeren birçok fizyolojik açıdan önemli sürece aracılık etmek için gereklidir. Dahası, A vitamininin metabolizması ve depolanmasına ilişkin bazı süreçler, düzensiz olduklarında hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan lipitle ilişkili parametrelerle (kolesterol ve trigliserit metabolizmasıyla ilişkili) örtüşür. Sonuç olarak, literatürde A vitamini ve/veya A vitamini ile ilişkili parametrelerin (A vitamini bağlayıcı proteinler ve A vitamini metabolizmasında yer alan enzimler) metabolik hastalık gelişiminde bir rolü olduğunu veya aslında birden fazla farklı rolü olduğunu belirtmektedir.

Sunulan çalışma; obezite, A vitamini ve A vitamini ile ilişkili parametrelerin rolüne odaklanmıştır. Bu hastalıklar birbiriyle ilişkilidir ve bir hastalığı diğerlerinden ayrı ele almak mümkün değildir. Bu konulara ilişkin literatür öncelikle A vitamini sinyallemesi ve diğer A vitamini ile ilgili proteinlerin hastalık nedenselliğindeki etkilerine odaklanmıştır.

### 3. Vitamin A ve Obezite

Obezite, düşük seviye sistemik inflamasyon ve mikro besin eksiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar ile obez bireylerin normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük A vitamini düzeylerine sahip olduğu ve daha düşük A vitamini alımına sahip olduğu bulunmuştur. A vitamini, doğuştan gelen bağışıklık, hücre aracılı bağışıklık ve humoral antikor bağışıklık dahil olmak üzere, immün sistemde önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda vitamin A'nın önemli düzenleyici işlevlere sahip olduğu ortaya çıkartılmıştır. Vitamin A düzeyinin kronik inflamatuvar yanıt üzerine etkisi vardır. Vitamin A eksikliği, T-yardımcı tip 1 (Th1) yanıtını artırmakta, proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini yükseltmekte, leptin, resistin ve eşleşmeyen proteinlerin ekspresyonunu artırmakta ve adipogenezi teşvik etmektedir. Vitamin A eksikliğinin obezite üzerine etkisi yağ birikimi ve obezite ile ilişkili kronik inflamasyon riskinde artış ile ilişkili olabilmektedir. *In vitro* çalışmalar ve hayvan deneylerinde vitamin A takviyesinin leptin, resistin gibi adipositokin konsantrasyonlarında düşüğe neden olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak obezite varlığında vitamin A eksikliği Th1 yanıtını arttırarak kronik inflamasyon ve yağ birikimini içeren inflamatuvar süreci arttırmaktadır (2).

Normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında obez bireylerde mikro besin eksikliği prevalansının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum, yağ birikmesi ve kronik hastalık riskini arttırmaktadır (3). 6139 obez ve obez olmayan çocukta serum alfa tokoferol ve beta karoten konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Normal kilolulara göre obez çocuklarda alfa tokoferol ve beta karoten düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (4).

39 Afrikan-Amerikan kadın üzerine yapılan araştırma sonuçları alfa ve beta-karoten ve beta-kriptoksantin, BKİ (Beden kitle indeksi)  $\geq 30$  olduğunda anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır. Karotenoidlerin aksine, hem gama tokoferol hem de lipide göre ayarlanmış gama tokoferol plazma seviyeleri, BMI<30 olanlarla karşılaştırıldığında obez bireylerde anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (5).

Aşırı kilolu 16 erkek ve 56 kadının ( $BKİ \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ ) ağırlık, boy, vücut kitle indeksi ( $BKİ$ ), bel/kalça oranı, serum retinol ve alfa-tokoferol ve lipid profillerinin (Kolesterol, LDL-C, LDL-C/HDL-C) incelendiği araştırma sonuçlarına göre; aşırı kilolu ve obez erkek ve kadın deneklerde yaş, kolesterol, LDL-C ve serum alfa-tokoferol arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Hem aşırı kilolu hem de obez bireylerde ağırlık,  $BKİ$ , kol genişliği, kol ortası genişliği, kalça çevresi ve serum retinol arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Hem aşırı kilolu hem de obez bireylerde ağırlık,  $BKİ$ , kol ortası genişliği, bel, kalça çevresi ve serum alfa-tokoferol arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (6). Morbid obezitesi ( $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) olan 145 yetişkinde serum retinol beta karoten ve retinol düzeyleri incelendiğinde Retinol ve beta-karoten ile insülin direnci arasındaki anlamlı ilişki bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Çalışma sonuçları A vitamininin insülin direnci patogenezinde koruyucu etkiye sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir (7). 18 yaşından büyük 60 kadın ve 32 erkek toplamda 92 yetişkin (%83'ü obez,  $BKİ \geq 27$ ) üzerine yapılan beslenme davranışları ve antropometrik ölçümlerin ( $BKİ$ , bel kalça oranı) kıyaslandığı çalışma sonuçlarına göre çalışma grubunun yetersiz miktarda A vitamini aldığı ortaya çıkartılmıştır Ayrıca diyetle düşük A vitamini alımı, insan popülasyonlarında yüksek obezite insidansı ile ilişkilendirilmiştir (8). Konuya yönelik yapılmış olan bilimsel çalışmalar değerlendirildiğinde yaştan bağımsız olarak aşırı kilolu ve obez bireylerde düşük retinol konsantrasyonları bulunduğu tespit edilmiştir.

### 3.1. Vitamin A ve Adipoz Doku

A vitamini, adiposit metabolizmasına aktif olarak katılmaktadır. Toplam retinoidlerin %15-20'sinin yağ dokusunda bulunduğu tahmin edilmektedir Son zamanlarda yağ dokusunun retinol depolanmasında ve retinol bağlayıcı protein (RBP) sentezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Veriler yağ dokusundaki RBP ekspresyonunun, adiposit farklılaşmasının durumuna bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu duruma ek olarak RBP ve hücresel retinol bağlayıcı protein gen ekspresyonunun, adiposit farklılaşması sırasında modüle edilen bir gen paketinin parçası olduğu öne sürülmektedir (9). Obezite sırasında yağ dokusu, adiposit olgunlaşmasının yanı sıra önemli bir hücre genişlemesi ve hücre farklılaşmasına da uğrar. PPAR $\gamma$ , adipogenezin ana düzenleyicisidir ve ekspresyonuna, biri retinoidleri içeren çeşitli yollar aracılığıyla aracılık edilir. A vitamini, retinaldehit ve RA'nın tümü adipositte bulunmakta ve hücre farklılaşmasının yanı sıra PPAR $\gamma$ 'nın transkripsiyonunda aktif olarak rol oynamaktadır (10).

Retinoik asit, aldehit dehidrojenaz-1 enzim ailesi (Aldh1) tarafından yağ dokusundaki retinaldehitten üretilmektedir. Aldh1 enzimlerinin adipogenez sırasında retinoik asit üretimindeki rolünü, PPAR $\gamma$ 'nın transkripsiyonel ağının yağ deposuna özgü bir şekilde düzenlenmesindeki rolünü ve bu otokrin yolunun adipogenez gelişimindeki önemli katkısını araştıran çalışma sonuçlarına göre aldehit dehidrojenaz-1 enzim ailesinin, yağ deposuna özgü bir şekilde transkripsiyonel ağın düzenlenmesinde ve iç organ obezitesinin gelişimindeki rolü olduğu ortaya çıkartılmıştır (10).

Beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu, retinoid metabolizmasını düzenler ve beyaz ile kahverengi yağ doku arasındaki farklılaşma, hücre içi retinoidlerin miktarıyla ilişkilidir. RA'ya ek olarak retinaldehit de benzer şekilde nükleer reseptörler yoluyla gen ekspresyonunda önemli bir rol oynayabilmektedir. Hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak adipogenezin retinaldehit metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca diyetle obez hale getirilmiş kemirgenlerde retinaldehitin adipogenezini inhibe ettiğini ve PPAR ve RXR tepkisini baskıladığını gösterilmiştir (8).

Obezitede gözlenen yağ dokusu artışı, leptin gibi adipositokinlerin salgılanmasında artışa neden olarak inflamatuvar bir tepkiye neden olabilmektedir. Obeziteye sahip bireylerde A vitamini eksikliği oldukça yaygın görülmekte ve bu durum, yetersiz Th1:Th2 oranına, artan leptin konsantrasyonlarına ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yükselmesine neden olabilmektedir (8). A vitamini eksikliği sadece RA seviyelerini değil aynı zamanda retinaldehiti de azaltabilmekte ve bu durum nedeniyle de yağ birikmesine katkıda bulunabilmektedir (2). Fareler üzerinde yapılan deney sonuçlarına göre, A vitamini eksikliğinin, UCP-1 mRNA ve UCP-2 mRNA ifadelerinin ekspresyonunu arttırarak, kahverengi yağ dokuda termojenezin azalmasına, vücut ağırlığının artmasına ve leptin konsantrasyonlarının artmasına neden olabildiği ortaya çıkartılmıştır (3). Ayrıca, A vitamini eksikliği adipogenez, PPAR yoluyla adiposit farklılaşmasına ve preadiposit hayatta kalma süresinin artmasına neden olabilmektedir (2).

Vitamin A metabolitleri aynı zamanda birçok kanser türünün tedavisinde de kullanılmaktadır (11, 12). Vitamin A yönünden eksik bir diyetle beslenen deney hayvanlarında doku vitamin A düzeyi ve retinoik asit sinyallerinin azaldığı bu durumun bir sonucu olarak da bazı kanser türlerinin ortaya çıktığı (13), bağışıklık fonksiyonunun değiştiği (Smith ve ark., 1987) ve bilişsel gerilemeye yol açtığını gösteren yayınlanmış veriler bulunmaktadır. Vitamin A sinyalleri hepatic lipit metabolizması (14), pankreas endokrin fonksiyonları (15), adipojenez,

bağışıklık fonksiyonları(2) gibi obezite durumunda advers etki görülen yolları düzenleyebilmektedir. Kemirgenlerde diyetle alınan vitamin A miktarının azalması ya da vitamin A sinyal yollarının genetik manipülasyonu nedeniyle oluşabilen vitamin A sinyalindeki bozulmalar adioöz dokuda artışa neden olarak obeziteye neden olabilmektedir (16). Diyetle ya da farmakolojik olarak vitamin A ya da retinoik asit uygulaması ise obez farelerde enerji kullanımını arttırarak obeziteyi azaltabilir (17). Diyet ile yeterli miktarda vitamin A alınması obezite durumunda vitamin A seviyesinde ve majör organlardaki sinyallerde önemli ölçüde azalışa neden olabilmektedir. Obezite serum vitamin A düzeyinde fark edilemeyecek “sessiz” bir vitamin A eksikliğine neden olabilmektedir. Bu durum farelerde vitamin A seviyesinde ve organlarda sinyalin azalmasıyla düşüşü ile ortaya çıkabilmektedir (18).

Vücut yağlanması artan metabolik riskle ilişkilidir ve kanıtlar A vitamininin vücut yağının düzenlenmesinde önemli olduğunu göstermektedir. A vitamini eksikliği, kadınlarda aşırı vücut yağlanmasıyla ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile vücut yağlanmasında artış, iç organ yağlanmasında artış ile serum A vitamini konsantrasyonunun azalması ilişkilendirilmiştir (19, 20).

#### 4. Sonuç

Özetle literatür, A vitamini ve ilgili proteinlerin obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların gelişiminde ve önlenmesinde rolleri olduğuna ikna edicidir. Retinoik asidin metabolik hastalığıdaki etkilerine ilişkin literatür güçlüdür ve hastalığın önlenmesi için normal retinoik asit sinyalleşmesinin gerekli olduğu sonucuna işaret etmektedir. Bununla birlikte literatür, bu etkilerin retinoik asit sinyalini içeren ortak bir mekanik yolu mu yoksa birden fazla farklı yolu mu içerdiğine ilişkin kesin sonuçlara varılmasına izin verecek kadar olgun değildir. A vitamini ve ilgili proteinlerin metabolik hastalıkların gelişimi ve önlenmesinde nasıl etki ettiğini anlaşılması için, gelecekteki daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynakça

1. Napoli, J. L. (2017). Cellular retinoid-binding proteins, CRBP, CRABP, FABP5: Effects on retinoid metabolism, function and related diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 173, 19–33.
2. García, O. P. (2012). Effect of vitamin A deficiency on the immune response in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 290-297.

3. García, O. P., Long, K. Z., & Rosado, J. L. (2009). Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition reviews*, 67(10), 559-572.

4. Strauss, R. S. (1999). Comparison of serum concentrations of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *The Journal of pediatrics*, 134(2), 160-165.

5. Switzer, B. R., Atwood, J. R., Stark, A. H., Hatch, J. W., Travis, R., Ullrich, F., ... & Smith, J. L. (2005). Plasma carotenoid and vitamins A and E concentrations in older African American women after wheat bran supplementation: effects of age, body mass and smoking history. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(3), 217-226.

6. Tungtrongchitr, R., Changbumrung, S., Tungtrongchitr, A., & Schelp, F. P. (2003). The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia Pacific J Clin Nutr*, 12(1), 73-9.

7. Chaves, V.G., Pereira, S. E., Saboya, C. J., & Ramalho, A. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. *Obesity surgery*, 18, 378-385.

8. Vaughan, L. A., Benyshek, D. C., & Martin, J. F. (1997). Food acquisition habits, nutrient intakes, and anthropometric data of Havasupai adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(11), 1275-1282.

9. Zovich, D. C., Orologa, A., Okuno, M., Kong, L. W., Talmage, D. A., Piantedosi, R., ... & Blaner, W. S. (1992). Differentiation-dependent expression of retinoid-binding proteins in BFC-1 beta adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 267(20), 13884-13889.

10. Yasmeen, R., Jeyakumar, S. M., Reichert, B., Yang, F., & Ziouzenkova, O. (2012). The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(1), 190-197.

11. Hunsu, V. O., Facey, C. O., Fields, J. Z., & Boman, B. M. (2021). Retinoids as chemo-preventive and molecular-targeted anti-cancer therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7731.

12. Gurunathan, S., Jeyaraj, M., Kang, M. H., & Kim, J. H. (2020). Anticancer properties of platinum nanoparticles and retinoic acid: combination therapy for the treatment of human neuroblastoma cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6792.

13. Tang, X. H., & Gudas, L. J. (2011). Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 345-364.

14. Trasino, S. E., Tang, X. H., Jessurun, J., & Gudas, L. J. (2015). Obesity leads to tissue, but not serum vitamin A deficiency. *Scientific reports*, 5(1), 15893.

15. Trasino, S. E., Benoit, Y. D., & Gudas, L. J. (2015). Vitamin A deficiency causes hyperglycemia and loss of pancreatic  $\beta$ -cell mass. *Journal of biological chemistry*, 290(3), 1456-1473.

16. Schupp, M., Lefterova, M. I., Janke, J., Leitner, K., Cristancho, A. G., Mullican, S. E., & Lazar, M. A. (2009). Retinol saturase promotes adipogenesis and is downregulated in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1105-1110.

17. Schwarz, E. J., Reginato, M. J., Shao, D., Krakow, S. L., & Lazar, M. A. (1997). Retinoic acid blocks adipogenesis by inhibiting C/EBP $\beta$ -mediated transcription. *Molecular and cellular biology*, 17(3), 1552-1561

18. Ziouzenkova, O., Orasanu, G., Sharlach, M., Akiyama, T. E., Berger, J. P., Viereck, J., & Plutzky, J. (2007). Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. *Nature medicine*, 13(6), 695-702.

19. Jeyakumar, S. M., Vajreswari, A., & Giridharan, N. V. (2006). Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. *Obesity*, 14(1), 52-59.

20. Góes, É., Cordeiro, A., Bento, C., & Ramalho, A. (2023). Vitamin A Deficiency and Its Association with Visceral Adiposity in Women. *Biomedicines*, 11(3), 991.

## BÖLÜM XVIII

# BİYOKİMYASAL VE TOKSİKOLOJİK AÇIDAN D VİTAMİNİ

### *Biochemicals and Toxicological Aspects of Vitamin D*

**Gülşen GÖNEY<sup>1</sup> & Başak GÖKÇE<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr. Öğretim Üyesi ), Süleyman Demirel Üniversitesi,  
Eczacılık Fakültesi, Farmasötik  
Toksikoloji ABD, 32260, Isparta, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-5236-1241

<sup>2</sup>(Dr. Öğretim Üyesi ), Süleyman Demirel Üniversitesi,  
Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, 32260, Isparta, Türkiye  
ORCID: 0000-0001-8548-9703

### 1. Giriş

Vitaminler, organik moleküller ya da vitamerler gibi kimyasal bileşikleridir. Vitaminler, organizmanın sınırlı miktarda gereksinim duyduğu en önemli mikro besinlerdir. Bilimsel raporlar kolin dahil 14 vitamini listelemekte, fakat büyük sağlık otoriteleri 13 vitaminin bulunduğunu rapor etmektedirler. Bu vitaminler B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, A, D, E ve K olarak sıralanmıştır. Vitaminler suda ya da yağda çözünebilirler. Birçok vitamin özgün moleküller olarak bulunmamakla birlikte, vitamerler olarak bilinen kimyasal bileşik sınıfına ait de olabilmektedirler. Örneğin, Vitamin E; 4 tokoferol ve 4 tokotrienol içermektedir. İnsanlarda on üç vitamin bulunmakta olup: dört tanesi (A, D, E ve K) yağda çözünmekte ve dokuz tanesi (B vitamini kompleksi ve C vitamini) ise suda çözünmektedir. Suda çözünen vitaminler, suda hızla çözünerek vücut tarafından kolayca atılmaktadır. Bu nedenle; suda çözünen vitaminlerin düzenli alınımı insan vücudu için oldukça önemlidir. Yağda çözünen vitaminler ise lipitler kullanılarak bağırsakta işlenmektedirler. Vücudumuz A ve D vitaminlerini biriktirebilmekte, bu durum da hipervitaminoz



olarak adlandırılan tehlikeli sonuçlara neden olabilen hipervitaminozise yol açabilmektedir. Yağda çözünür vitaminlerin malabsorpsiyonu, ve vitamin eksikliği özellikle kistik liflerde önem kazanmaktadır (1).

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 2015 yılında yayınlanan Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) içerisinde beslenme davranışlarının cinsiyet, fiziksel aktivite, yaş grupları için yeterlilik düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre D vitamini değeri hem kadınlar hem de erkekler için 2-70 yaş arasında 15 mcg, 70 yaş ve üzeri için 20 mcg olarak tespit edilmiştir. TÜBER 2015 önerilerine temel oluşturan Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması 2010 veri tabanına dayanan analizlere göre tahmini olarak; ortalama gereksinim miktarı/ortalama gereksinim miktarı oranı da toplumdaki D vitamini alım durumunun yeterliliği konusunda fikir sağlamak, diğer bir deyişle yetersiz alım sıklığını tahmin etmek üzere incelenmiştir. Sonuçta D vitamini %99,1 ile tahmini ortalama gereksinim miktarı altında kalmıştır. Bu sonuca göre eksik tüketilen besin öğeleri arasında ilk sırada D vitamini gelmektedir. Bu durum besinlerin D vitamini kaynağı olmadığına bir göstergesi olarak yorumlanmış olup D vitamini yaş gruplarına göre ayrıntılı olarak incelendiğinde D vitamininin yiyeceklerde doğal olarak yeterli miktarda bulunmadığının altı çizilmiştir. Türkiye’de gıda maddelerine D vitamini ilave edilmesi hakkında da kamu kurumlarında bir düzenleme bulunmamaktadır. Bu nedenle TÜBER 2015 çalışma sonuçlarında Türkiye’de tüm yaş gruplarında eksikliği en yüksek olan besin öğesinin D vitamini olduğu ortaya çıkartılmıştır (2).

Sunulan bölümde yağda çözünen vitaminler arasında yer alan; D vitamininin biyokimyasal ve toksikolojik açıdan incelenmiştir. Ayrıca D vitamininin terapötik amaçlı kullanımı ya da takviye edici gıda olarak alınımı durumlarında dikkat edilmesi gereken özellikler, alınması gereken önlem ve tedbirler de öneriler şeklinde sunulmuştur.

### ***1.1. Vitamin D Tarihçesi***

D vitamininin tarihçesi ile ilgili ilk veriler 17. yüzyıl başında tespit edilmiştir. D vitamininin insanlarda eksikliği hastalığının ilk tanımları çocuklarda raşitizm ve yetişkinlerde osteomalazi olarak belirlenmiştir. Vitaminin tanımlanması ise 250 yıl daha sürmüştür. 1900–1920 döneminde doktorlar ve biyokimya uzmanları D vitamini eksikliğini nedeni ile güneş ışığı arasındaki rolü açıklayarak, D vitamini molekülünün ana formları olan D2 vitamini ve D3 vitamini kimyasal yapısını belirlemişlerdir. Bu tarihten yaklaşık 50 yıl sonra aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D) keşfedilmiştir (3).

## 1.2. Vitamin D Hedef Genleri

Son yıllarda, D vitamini hedef genlerinin açıklanması üzerine çalışmalar literatürde yer almıştır. D vitamini metaboliti 1 $\alpha$ ,25-dihidroksivitamin D3, transkripsiyon faktörü vitamin D reseptörünün (VDR) doğal, yüksek afiniteli ligandına sahiptir. Birçok doku ve hücre tipinde, VDR binlerce genomik lokusa ligand bağımlı şekilde bağlanır ve yerel kromatin değişiklikleri yoluyla ve yüzlerce birincil hedef genin ifadesi ile modüle eder (4). Çok sayıda çalışma, 1,25-D3 ve VDR sinyalinin çeşitli biyolojik süreçler ve ilişkili patolojilerde önemli rolünü göstermiştir. VDR komplekslerinin yapısal analizi ile ligand tanıma ve etki mekanizması hakkında zengin bilgiler de mevcuttur (5).

## 2. Vitamin D Biyokimyası

Diyet ile alınan D vitamini biyolojik olarak aktif olmayıp, deride gerçekleşen kimyasal reaksiyon sonucu aktif hale geçebilmektedir. Vitamin D eksikliği; kemik mineralizasyonunun azalmasına ve kemik bozulmasına yol açarak, kemik yumuşama bozukluklarına ve böylece nedeniyle çocukluk raşitizmi ve yetişkin osteomalazisi gibi dahil olmak üzere birçok hastalığa neden olabilmektedir (1). Paratiroid hormonu ve D vitamini (25-OHD) kalsiyum metabolizmasında anahtar rol oynamaktadırlar. Doğrudan kemik dokusu ve böbrekler üzerinde etki ederek, kalsiyumun kan dolaşımına akışını artırırken, böbreklerde 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-OH<sub>2</sub>D) sentezini uyurarak, dolaylı olarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır (6). Kalsiyum homeostazi ve kemik mineralizasyonunda önemli roller oynamanın yanı sıra, D vitamini artık bağışıklık sisteminde, kardiyovasküler sağlıkta ve kanserin önlenmesinde rol oynadığı kabul edilmektedir (7,8).

## 3. Vitamin D'nin Toksik Etkileri

D vitamini özellikle önemli bir sterol hormonudur ve yararlı etkilerinin kemik dokunun da çok ötesinde ortaya çıktığına dair, bilimsel kanıtlar vardır. Ayrıca popülasyonda; D vitamini eksikliğinin öneminin küresel boyutta olarak artmasının bir sonucu olarak, D vitamini kullanımında hızlı bir ilgi artış olmuştur. Bununla birlikte, D vitamini tedavilerinin yararlı kullanımının yanı sıra kullanımında, 2010'dan bu yana yayınlanan raporların çoğunluğunda (%75), D vitamini zehirlenmesi raporlarının sayısında da önemli bir artış görülmüştür. Bu zehirlenme vakalarının büyük bir kısmının uygunsuz reçete yazılması, reçetesiz satılan yüksek dozlu ürünlerin müstahzarların kullanılması

veya ruhsatsız ürünlerin müstahzarların kullanılmasının bir sonucu olduğu tespit edilmiştir. D vitamini hakkındaki bilimsel yayınlarının yıllık sıklığı 2001 yılı 2016 yılları arasında 4,1 kat artmıştır ve en büyük artış 2009'dan sonra görülmüştür. D vitamini kullanımına yönelik ortaya çıkan sorunlar en çok; pediatrik ve yaşlı hastalarda görülmektedir (9). Son yirmi yılda D vitaminine olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. D vitamini eksikliğinin neden olabileceği sağlık sorunları konusundaki halk arasındaki endişe, 10.000 IU/birim doz (400 IU = 10 µg)'a kadar vitamin içeren reçetesiz D vitamini (D3 veya D2) takviyelerinin yaygın şekilde kullanılmasına yol açmıştır. Bu tür takviyelerin bilinçsiz kullanımı, D vitamini toksisitesine bağlı olarak hiperkalsemiye neden olabilmektedir. Reçetesiz satılan ürünler FDA'nın kalite kontrol düzenlemelerine tabi değildir bu nedenle piyasadaki reçetesiz haplardaki D vitamini içeriğinde yüksek derecede değişkenlik olduğu kanıtlanmıştır (10). Hipervitaminoz D, Vitamin D intoksikasyonundan farklılık göstermektedir. Bu farklılığa vitamin D maruziyeti sonrasında serum vitamin D düzeyi neden olabilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisine göre serum vitamin D seviyesi 100 ng/ml (250 nmol/L) ve daha yüksek tespit edildiğinde hipervitaminoz D, 150 ng/ml (375 nmol/L) ve daha yüksek tespit edildiğinde ise vitamin D intoksikasyonu olarak tanımlanmaktadır (11).

### **3.1. Dünyada Vitamin D İntoksikasyonları**

Vitamin D, kalsiyum homeostazı ve kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini takviyelerinin uygunsuz kullanımı toksisiteye ve hayatı tehdit eden hiperkalsemiye yol açabilmektedir. Geniş terapötik etkileri nedeniyle, D vitamini toksisitesi son derece nadir görülmekle birlikte; ancak aşırı yüksek dozlarda maruziyetinde ortaya çıkabilmektedir. Olumsuz etki riski oluşturmayacak en yüksek günlük D vitamini alımı değeri bilinmemektedir. Uzun süreli takviye için mevcut izin verilen D vitamini üst alımı 2000 IU/gün'dür. Literatürde; vakalarda bildirilen D vitamini dozları 50.000 IU/gün ile 2.604.000 IU/gün arasında değişmekte olup, belirgin hiperkalsemiye (toplam kalsiyum 11.1 ve 23.08 mg/dL arasında) serum 25(OH)D konsantrasyonlarının 150 ng/mL'den fazla olmasının yol açtığı bildirilmiştir. Bu vakalarda bildirilen D vitamini toksisitesinin klinik belirtileri, hiperkalseminin bir sonucu olup mide bulantısı, kusma, halsizlik, poliüri, nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliğini içermektedir. Bu durum, 150 ng/mL'nin üzerindeki 25(OH)D seviyelerinin toksisite ile ilişkili olabileceğini ve ne pahasına olursa olsun kaçınılması gerektiğini göstermektedir. D vitamini zehirlenmesi ve doz aşımı bildiren olgular için PubMed'de yapılan

literatür taramasını içeren araştırmanın sonuçlarına göre; D vitamini zehirlenmesi bildirilen vakalarda zehirlenmenin şiddetli olduğu hastaların 150 ile 1220 ng/mL arasında değişen serum D vitamini konsantrasyonları ve 11.1 ile 23.1 mg/dL arasında değişen serum kalsiyum konsantrasyonları ile hastaneye başvurduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. D vitamini zehirlenmesi teşhisi konulan hastaların çoğu, kusma, dehidrasyon, ağrı ve iştahsızlık gibi D vitamini toksisitesi semptomlarını gösterdikleri kaydedilmiştir. Zehirlenmesinin altta yatan nedenleri arasında üretim hataları, hastalar veya reçete yazanların aşırı doz uygulaması ve bu faktörlerin kombinasyonlarının yer aldığı bildirilmiştir. Literatür araştırması sonucunda, D vitamini zehirlenmesinin nadir de olmasına rağmen meydana geldiğini ve bu nedenle hastaların ve reçete yazan kişilerin D vitamini doz aşımının potansiyel tehlikelerinin daha fazla farkında olması gerektiğini vurgulanmıştır (12).

Son yıllarda vitamin D intoksikasyonuna yönelik çocuklarla ilgili olgu sunumlarının da sayısı artmıştır (13, 14). 2012 yılında 1.5 aylık bir kız bebek aşırı miktarda D3 vitamini maruziyeti nedeniyle hastaneye kaldırılmıştır. Doğumdan itibaren sadece anne sütü ile beslenen bebeğin fazla miktarda maruziyetinin nedeninin anne ve pediatrist arasındaki vitaminin kullanımına yönelik bilgilendirmede yanlış anlaşılardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Birinci ayın ortasında ve ikinci ayın ortasında D vitaminine maruz kalan bebeğin laboratuvar test sonuçlarında yüksek miktarda 25(OH)D, hafif hiperkalsemi (2.72 mmol/L), ve düşük serum paratiroid hormon düzeyi (6.6 pg/ml) ile anlamlı düzeyde hiperkalsiüri tespit edilmiştir. Sonuç olarak, D vitamini intoksikasyonunda prednizolon, fenobarbiton ve furosemid üçlü tedavisi ile olası komplikasyonlar önlenebilmiştir (13). Vitamin D intoksikasyonuna yönelik bir başka olgu sunumunda ise önemli ölçüde düşük kilolu ve susuz kalmış dört aylık kız bebek kusma, ishal, uyuşukluk ve dehidratasyon öyküsü ile hastaneye başvurusunda kaydedilmiştir. İlk laboratuvar değerlendirmesinde ciddi hiperkalsemi (serum kalsiyum (Ca) = 18.7 mg/dL), baskılanmış paratiroid hormon <6 pg/mL) saptanmıştır. D3 vitamini eksikliği ile ilgili halkın sağlık endişeleri ve 25(OH) D3'ün yüksek serum konsantrasyonunun olası sağlık yararları hakkındaki düşünceler, reçetesiz D3 vitamini takviyelerinin kullanımını yaygın hale getirmiştir. Yüksek doz reçetesiz D3 vitamini takviyesi alan bebeklerin, D3 vitamini toksisitesine karşı savunmasız olduğuna dikkat çekilmiştir. Özellikle uzun süreli takviye kullanım durumunda vitamin D maruziyetine yönelik güvenlik parametreleri oluşturulmalıdır (14).

18 yıldır hipertansiyon, 4 yıldır tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı bulunan 70 yaşında Kaukasyan kökenli erkek hastaya, 2 yıl önce prostat kanseri nedeniyle konformasyonel radyasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastanın D vitamini takviyesinden önceki değerleri; kan üre azotu = 70 mg/dL; kreatinin = 1,6 mg/dL; hemoglobin = 15,0 g/dL; kalsiyum = 10.2 mg/dL; fosfat = 4,2 mg/dL; paratiroid hormonu (PTH) = 93 pg/mL; proteinüri yok şeklinde kaydedilmiş iken kırk beş gün süreyle, 0.25 mcg kalsitriol ile birlikte günde 2000 IU D3 vitamini (önceki 25-OHD dozu 16 ng/mL idi) kullanımıyla birlikte kötüleşen böbrek fonksiyonuyla (üre = 142 mg/dL; kreatinin 5,7 mg/dL) ilişkili zayıflık, mide bulantısı ve halsizlik kaydedilmiştir. Test sonuçlarına göre toplam kalsiyum = 13,4 mg/mL; iyonize kalsiyum = 1,69 mmol/L; 1,25-dihidroksikolekalsiferol = 59 pg/mL (normal aralık 18-72 pg/mL); ve paratiroid hormon = 15,3 pg/mL olup kapsamlı testlerden sonra değişen tek test sonucunun, hastanın aşırı derecede yüksek olan 25-OHD düzeyi (20 ng/mL'deki normal düzeyin 7,5 katı; veya normal düzeyi olan 30 ng/mL'nin beş katı) olduğuna dikkat çekilmiştir. Çalışma sonucunda hastaya 25-OHD ve kalsitriol uygulamasının kesildiği bildirilmiştir (15).

Hindistanda 2011 ve 2013 yılları arasında yaşları 42 ve 86 arasında değişen bir grup hastada vitamin D toksisitesi bulgularına rastlanmıştır. Hastalarda medyan serum 25(OH)D düzeyi ve medyan serum toplam serum kalsiyum düzeyi sırasıyla 371 (175–1161) ng/ml ve 13.0 (11.1–15.7) mg/dl olarak kaydedilmiştir. D vitamininin mega dozlarının reçete edilmesinden kaynaklanan aşırı dozda D vitamini maruziyeti, tüm vakalarda D vitamini toksisitesinin nedeni olarak belirtilmiş olup. Medyan kümülatif D vitamini dozu 3 600 000 (2 220 000–6 360 000) IU olarak tespit edilmiştir (16).

Literatürde yer alan vitamin D toksisitesine yönelik bir başka olgu sunumunda 56 yaşında kadın hastanın 3 hafta süren bulantı, kusma ve kas güçsüzlüğü şikâyeti ile hastaneye başvurusuyla kaydedilmiştir. Hastanın, multipl skleroz tedavisi için geleneksel olmayan bir protokol ile (Coimbra protokolü) 20 aydır çok yüksek dozda kolkalsiferol kullandığı not edilmiştir (kümülatif 78.000.000UI, ortalama günlük 130.000UI). Hastanın maruz kaldığı doz tavsiye edilen maksimum dozun 65 kat daha üzerinde olup D vitamini entegrasyonuna başlamadan önce serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri normal iken, 25OH-D vitamini seviyeleri çok düşük olarak not edilmiştir (12.25 nmol/L). MS tedavisinden sonra laboratuvar test sonuçlarında, yüksek konsantrasyonlarda 25OH-D vitamini (920 nmol/L) ile ilişkili hiperkalsemi (3.23 mmol/L) ve akut böbrek hasarı (eGFR 20 mL/dak) saptanmış olup bu durum D

vitamini zehirlenmesi şüphesini doğrulamıştır. Hastaya D vitamini entegrasyonu durdurulduktan bir hafta sonra hiperkalsemi normal düzeye gelmiştir. Böbrek fonksiyonlarının düzelmesi yaklaşık 6 ay, D vitamini değerlerinin normale dönmesinin ise 18 ay sürdüğü belirtilmiştir (17).

Gıdaların vitaminler ya da minerallerle zenginleştirilmesi de son yıllarda artış göstermiştir. Önemli bir besin maddesi olan sütün D vitamini ile aşırı zenginleştirilmesinin, ciddi hastalık ve ölümlerle kendini gösteren hipervitaminoz D'ye yol açabileceğine yönelik araştırma mevcuttur. Konuya yönelik yapılan bilimsel araştırmada, gıdaların zenginleştirilmesi nedeniyle vitamin D maruziyetine sahip kişilerde serum 25(OH)D seviyesinin 90 ng/mL veya daha yüksek bulunmuş olup, bireylere hipervitaminozis D teşhisi konulmuştur. Araştırma sonuçları sütün zenginleştirme sürecinin izlenmesi ve süte D vitamini ilavesi için üst sınırın uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır (18).

### **3.2. Türkiye'de Vitamin D İntoksikasyonları**

Türkiyede'de D vitamini intoksikasyonuna bağlı olgu sunumları artış göstermiştir. Türkiye'de 75 yaşında idrar yolu enfeksiyonuna ikincil hipoaktif deliryum tanısı ile serviste yatırılarak tedavi almış olan kadın hastaya tedavide kullanılan farmasötiklerin yanı sıra kolekalsiferol damla (50.000 IU/15mL) 35 damla/hafta olacak şekilde uygulanmıştır. Hastanın ampul formda D vitamininin (300,000 IU kolekalsiferol/1mL/ampul) 14 gün süreyle oral yoldan kullandığı öğrenilmiştir. Hastanın serum 25-OH D Vitamini düzeyi >150 ng/ml saptanmış olup paratiroid hormon düzeyinin normal sınırlarda olduğu kaydedilmiştir. Sunulan geriatric olguda D vitamini intoksikasyonuna bağlı gelişen akut mental değişiklik literatürde yer bulmuştur (19). Türkiye'deki bir başka olgu sunumu ise 79 yaşındaki kadın hastanın acil servise yaygın vücut ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleri ile başvurması ile kayıt altına alınmıştır. Hastanın yapılan biyokimya tetkiklerinde Ca:13.8 mg/dL tespit edilmesi üzerine yapılan değerlendirilmesinde hastanın 1 ayda toplam 12 adet vitamin D-3 ampul Toplam 12x300.000 IU D vitaminini oral olarak kullandığı öğrenilmiştir. Hasta akut böbrek yetmezliği, pankreatit, D vitamini intoksikasyonu ve hiperkalsemi ön tanıları ile hastaneye yatırılmıştır (20).

Türkiye'de erişkinlerde görülen D vitaminini intoksikasyonlarına ek olarak pediatrik vitamin D intoksikasyonları ile ilgili olgu sunumlarında da literatürde dikkat çekici bir artış olduğu görülmektedir. Beş aylık kız hasta, yeterli beslenmeme ve huzursuzluk şikayetleri ile hastaneye getirilmiştir. Biyokimyasal test sonuçlarında serum Ca düzeyinin 16.4 mg/dl olarak belirlenmesi nedeniyle

ayrıntılı anamnez alınmıştır. Kız bebeğin bir ay önce kilo alamama nedeniyle doktor önerisi 1 kez 300 000 U D vitamini ampülü oral yolla kullandığı ve günde 1 kez 3 damla D vitamini kullanmaya devam ettiği öğrenilmiştir. D hipervitaminozuna bağlı hiperkalsemi tanısıyla yatırılan hastanın yapılan tetkiklerinde serum paratiroid hormon düzeyi: 3 pg/ml (normal aralık: 15-68 pg/ml), 25 OH D vitamini: 248.5 ng/ml (normal aralık: 25-80 ng/ml, muhtemel toksisite > 150 ng/ml) belirlenmiş olup hastada ciddi hiperkalsemi ve nefrokalsinozis (evre 2) kaydedilmiştir (21). Pediatrik bir başka olgu sunumunda ise 36 günlük kız hastanın 20 gün süre ile 3 çay kaşığı D vitamini oral yoldan alması sonrası hastaneye başvurduğu rapor edilmiştir. Son 20 gün içerisinde günde 12500 U(1 çay kaşığı 1,25ml, 15ml=50000 IU=1,25 mg) toplamda 250000 IU vitamin D maruziyeti tespit edilmiştir. Laboratuvar testlerinde Paratiroid hormon: 60,02 pg /ml, Serum Ca: 11,2 mg/dl (8,0- 10,2), 25(OH) Vit D: 112,2 ng/ml olarak kaydedilmiştir. Öyküde, pediatrik hastaya annesi tarafından günde 3 damla (450 Ünite) yerine bir yanlış anlama sonucu 20 gün boyunca 3 çay kaşığı D vitamini verilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda kız çocuğuna günde 12500 IU vitamin D'nin 20 gün boyunca verildiği ortaya çıkartılmıştır (22). Literatürde yer alan pediatrik intoksikasyonlara yönelik bir başka olgu sunumunda ise 13 aylık erkek hastanın 15 gün boyunca süren çok su içme, kabızlık, 15 gün içerisinde yarım kilo kaybı ve iştahsızlık şikayetleri ile çocuk acil polikliniğine başvurduğu rapor edilmiştir. Hastanın başvuruda kalsiyum düzeyi 16 mg/dl olan hastaya ilaç tedavisi verilmesine rağmen kalsiyum düzeyinde yeterli düşme olmamıştır. Annenin 1 ay öncesine kadar 3 damla/gün düzenli D vitamini profilaksisi aldığı, çocuğun anne sütü ile beslendiği ve 6 aylık iken ek gıdalara başladığı öğrenilmiştir. Bebeğinin kemik gelişimini hızlandırmak ve erken yürümesini sağlamak amacı ile annenin 15 gün önce 1 adet D vit3 ampülü kırarak çocuğuna içirdiği kaydedilmiş olup parathormon düzeyi 7.9 (15-75) pg/ml, fosfor=4 mg/dl, kalsiyum= 15.1 mg/dl, spot idrarda kalsiyum/kreatinin=2.25, alkalen fosfataz= 206 IU/L, OH vitamin D düzeyi 150 (30-100) ng/mL olarak tespit edilmiştir (23).

#### 4. Sonuç ve Öneriler

Son yıllarda vitamin D toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar verileri semptomatik hiperkalseminin giderek yaygınlaşan bir nedeni olarak D vitamini toksisitesinin ortaya çıktığını göstermekte olup D vitamininin mega dozlarda irrasyonel kullanımının tüm vakalarda D vitamini toksisitesi ile sonuçlandığını göstermiştir. Yüksek doz D vitamininin toksik potansiyeli ve D vitamini takviyelerinin dikkatli kullanımı konusunda sağlık hizmeti sağlayıcıları



arasında farkındalık oluşturulması vitamin D intoksikasyonlarını önlemenin anahtarı olarak sunulmuştur (16). Bu duruma ek olarak, hem hastalar hem de klinisyenler aşırı dozda D vitamininin potansiyel tehlikelerinin daha fazla farkında olmalı ve ultra yüksek doz D vitamini takviyesi kullanım durumunda hastanın serum kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon ve kreatinin değerleri düzenli olarak izlenmelidir (17). D vitamini birçok sistem üzerinde önemli sağlık etkilerine sahip olmakla birlikte toplam replasman dozuna dikkat edilmesinin, en az eksikliğin giderilmesi kadar önemli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (24).

D vitamini eksikliğinin toplumun her yaş grubunda sık görüldüğü ülkemizde ise, bebeklere verilen D vitamini profilaksisi D vitamini eksikliği/ raşitizm önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte uygunsuz ve yüksek doz D vitamininin ağır ve dirençli hiperkalsemi oluşturarak önemli morbidite ve hatta mortalite nedeni olabilmektedir. Özellikle sağlık çalışanlarının, aileleri bu konuda bilgilendirmesi gerekmektedir. Gereksiz vitamin kullanımının, her zaman masum olmayabileceği hatta yüksek doz D vitamininin yarar yerine zarar verebileceği vurgulanmalıdır (23).

25(OH)D düzeylerinde hızlı artışlara yönelik acil bir ihtiyaç olmadıkça tıp enstitüleri ve diğer yayınlanmış kılavuzlar doğrultusunda D vitamini takviyelerinin daha geleneksel dozlarını tavsiye edilmelidir. Vitamin D'nin tedavide yüksek dozlu kullanımı durumunda ise, hastalara doğru kullanım konusunda talimat verirken ekstra özen gösterilmeli; ek reçetesiz D vitamini takviyelerinden kaçınmaları talimatı verilmeli ve reçete edilen yüksek dozların sayısı sınırlandırılarak hastaların 25(OH)D seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Reçetesiz satılan takviyelerle ilgili olarak, hastalara mevcut doz önerileri, özellikle de bir doktora önceden danışmadan uzun vadede 2000 IU/gün maruziyet sınırının aşılması gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Ayrıca hiperkalsemi semptomları konusunda kişiler bilgilendirilmeli ve bu semptomlar ortaya çıkarsa takviye almayı bırakmaları ve takviyeye devam etmeden önce serum kalsiyum, fosfat ve 25(OH)D düzeylerini ölçtürmeleri gerektiği önerilmelidir. Son olarak, yaygın olmamakla birlikte, hiperkalsemili hastaları değerlendirirken D vitamini zehirlenmesi her zaman ayırıcı tanı olarak düşünülmalıdır (25).

### KAYNAKÇA

1. Rafeeq H, Ahmad S, Tareen M B K, Shahzad K A, Bashir A, Jabeen R, et al. Biochemistry of fat soluble vitamins, sources, biochemical functions and toxicity. *Haya: The Saudi Journal of Life Sciences*. 2020; 188-196.



2. Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme Rehberi Editörler: Prof. Dr. Sevil Başoğlu Prof. Dr. Nilüfer Acar Tek, Artı6 Medya Tanıtım Reklam Matbaa Ltd. Şti. Kızılay, Ankara, 2015: 1-294.

3. Jones G. 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections*, 2022; 11(4).

4. Carlberg C. Vitamin D and its target genes. *Nutrients*. 2022; 14(7), 1354.

5. Rochel N. Vitamin D and its receptor from a structural perspective. *Nutrients*. 2022; 14(14), 2847.

6. Guerra V, Vieira Neto OM, Laurindo A F, Paula FJAD, Moysés Neto M. Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2016; 38, 466-469.

7. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*, 2010; 10(4), 482-496.

8. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews cancer*, 2007; 7(9), 684-700.

9. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *British journal of clinical pharmacology*. 2018; 84(6), 1121-1127.

10. Ketha H, Wadams H, Lteif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant—a case report and review of literature. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015; 148, 14-18

11. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P F, Kappy M., Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2):398–417.

12. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. *Nutrients*. 2018; 10(8), 953.

13. Radlović N, Leković Z, Ristić D, Radlović V, Đuričić G, Dimitrijević A, Vuletić B. Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2014; 142(11-12), 736-739.

14. Ketha H, Wadams H, Lteif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant—a case report and review of literature. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015; 148, 14-18.

15. Lim K, Thadhani R. Vitamin D Toxicity, J. Bras. Nefrol. 2020; 42(2):238-244

16. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clinical endocrinology*. 2015; 83(3), 327-331.
17. De Vincentis S, Russo A, Milazzo M, Lonardo A, De Santis MC, Rochira V, Madeo B. How much vitamin D is too much? A case report and review of the literature. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2020; 21(9), 1653.
18. Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, Lett S, Falk H. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *American Journal of Public Health*. 1995; 85(5), 656-659.
19. Aydın A. E. , Dokuzlar Ö. Geriatrik Bir Olguda D Vitamini İntoksikasyonuna Bağlı Gelişen Akut Mental Değişiklik. *GBD*. 2018; 1(2): 73-78.
20. Uğur K, Artaş H, Balin M, Aykut E, Demircan S, Orhan B, Gözel N. Hiperkalsemiye neden olan D vitamini intoksikasyonu: Olgu sunumu. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2016; 30, 139-41.
21. Sarı E, Bülbül L, Benzer M, Akçay T, Sağlam NÖ, Hatipoğlu S. Yüksek doz D vitamini alımı sonucu hiperkalsemi gelişen olguda pamidronat tedavisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2014; 48(4), 322-324.
22. Yılmaz R, Ali, GÜL, Çakan N, Aydın, A. 36 Günlük Sütçocuğunda Hipervitaminoz D: Olgu Sunumu. *Pediatric Practice and Research*. 2014; 2(1), 1-4.
23. Buluş D, İnan Y, Demet E, Andıran ND Vitamini İntoksikasyonuna Bağlı Hiperkalsemi: Olgu Sunumu. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016; 10(4).
24. Bozacı İ, Avcı T, Nalbant S, Vasi İ, Soydan M. Oral D Vitamin Replasmanına Bağlı Gelişen Hiperkalsemi ve Akut Böbrek Hasarı Hypercalcemia and Acute Kidney Injury Due to Oral Vitamin D Replacement.
25. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. *Nutrients*, 2018; 10(8), 953.



## BÖLÜM XIX

# ISI ŞOK PROTEİNLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

### *Properties of Heat Shock Proteins and Their Relationship with Diseases*

Demet KIVANÇ İZGİ<sup>1</sup> & Ayşe EROL<sup>2</sup>

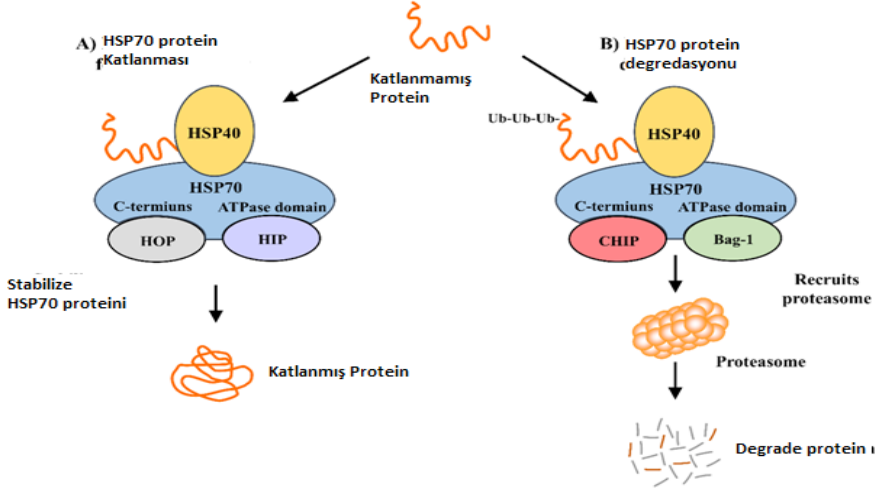
<sup>1</sup>(Arş. Gör.), İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı  
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Programı  
E-mail: demet.kivanc@istanbul.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-2451-5709

<sup>2</sup>(Öğr. Gör.), İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı  
E-mail: biyoayseerol@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-4454-4651

### 1. Giriş

Isı şok proteinleri (HSP), hücrenin moleküler şaperon (protein katlama) sisteminin bir parçasını oluşturur. HSP'ler her yerde bulunur ve tüm hücreli organizmalarda bulunur ve türler arasında yüksek düzeyde koruma gösterirler. HSP'lerin tamamı olmasa da bazıları stresle tetiklenebilir. HSP'ler, aralarında protein katlanması, protein trafiği ve protein kompleksinin birleştirilmesi/demontajı da bulunan çeşitli işlemlerde yer alır (1,2). Bu nedenle HSP'ler proteostazda merkezi bir rol oynar. Bazı HSP'ler yeni oluşan proteinlerin katlanmasını kolaylaştırırken, diğerleri stresin neden olduğu protein yanlış katlanmasının ekstra yükünü yönetmek için özellikle fizyolojik stres sırasında uyarılır. Buna ek olarak HSP'ler, yanlış katlanmış proteinlerin kaderinin, onları

yeniden katlayarak veya bozunma için ubikuitin proteoliz yoluna kanalize ederek belirlenmesinde de rol oynar (3).



**Şekil 1:** Protein trafiğinde HSP'nin rolü (4)

Genel olarak HSP'lerin çoğu hücre içi olarak ifade edilir. Bununla birlikte, bazı HSP'ler özellikle fizyolojik strese yanıt olarak hücre yüzeyine eksprese edilir (5). Ayrıca konak dolaşım sisteminde parazit kökenli bazı HSP'ler ve bunları tanıyan antikorlar tespit edilmiştir. Böylece, konakçının dolaşım sistemine giren konakçı ve parazit kökenli HSP'ler, sonuçta bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek ikincisinin fonksiyonunu modüle eder. Yüksek korumaları göz önüne alındığında, HSP'lerin yalnızca konakçı immün modülasyonunda rol oynamadığı aynı zamanda otoimmün durumların gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Ek olarak bazı HSP'ler antijen işleme ve sunumunda rol oynar. Bu nedenle, HSP'lerin, moleküler şaperonlar olarak birincil fonksiyonlarının dışındaki ikincil rolleri ışığında, ikinci bir rolleri olduğu düşünülmektedir. İmmün düzenleyici maddeler olarak artan ilgileri ışığında, HSP'lerin çeşitli patolojilerde rol oynadığı düşünülmektedir (6,7).

HSP'lerin sınıflandırılması temel olarak moleküler boyutlarına dayanmaktadır. Genellikle yedi alt grupta ayrılırlar: HSP110, HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 ve küçük HSP'ler (yaklaşık 15-30 kDa). Isı şoku kökenli (HSc), HSP'lerin yapısal olarak ifade edilen formlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Öte yandan çoğu HSP, strese tepki olarak uyarılır ve bu da onları önemli hastalık biyobelirteçleri haline getirir (8-10).

Homeostaziyi sürdürmek için hücresel düzeyde genelleştirilmiş bir stres tepkisi meydana gelir. Hücresel stres reaksiyonu proteinlerin bütünlüğüne ve

rolüne bağlıdır. Hücrenin yaşamını tehdit eden stres faktörlerine yanıt olarak HSP'lerin üretimi, hücrel stres yanıtının en yaygın özelliklerinden biridir. Isı şoku proteinleri fizyolojik stres tepkisini derinden değiştirir ve stres toleransını teşvik eder (11).

HSP70, protein katlanmasında HSP40 ve NEF olmak üzere iki yardımcı şaperonla birlikte hareket eder. HSP40 ailesi çok çeşitlidir. HSP40'ın, HSP70 için birincil substrat toplayıcı olarak görev yaptığı ve HSP70 ATPaz'ı uyardığı düşünülmektedir. Spesifik olmayan protein katlanmasını ve yeniden katlanmasını içeren yollar için genel HSP40, HSP70 ATPaz'ı alanlar arası bağlayıcıya veya yakınına bağlanarak aktive eden karakteristik, sarmal J alanını içeren uzun, V şeklinde bir dimerdir. J alanını, düzensiz, Gly-Phe açısından zengin bir bölge, iki tandem  $\beta$ -alt alanı ve bir dimerizasyon alanı takip eder.  $\beta$ -alt alanlarından biri, yüzeye açık bir substrat bağlanma bölgesi içerir. Bir substrat polipeptidinin hidrofobik bölümlerinin, HSP40'ın sığ, erişilebilir bağlanma bölgelerine ilk alımını takiben, polipeptit omurgası yoluyla bağlanma için HSP70'in daha derin kanalına iletilmesi ve J alanının ATPase'yi uarması muhtemel görünmektedir. Böylece J proteinleri, ATPaz'ı uyaran ve bağlı polipeptidi ileten esnek şekilde bağlı bölgeler ile HSP70'in hem nükleotid hem de substrat bağlama alanları ile etkileşime girer. E. coli GrpE veya ökaryotik HSP110 gibi NEF'ler, nükleotit yarığının girişine yakın bir yerde etkileşime girerek HSP70 alt alanı IIB'yi hareket ettirir ve yarığı nükleotid değişimi için açar. Bu etkileşimler ayrı ayrı gözlemlenmiş olsa da dinamik kompleksin bir bütün olarak nasıl işlediği henüz gösterilmemiştir (12).

HSP'lerin transkripsiyonu esas olarak Isı Şoku Faktörü 1 (HSF1) tarafından düzenlenir. Stresiz koşullar sırasında HSF1, aktif olmayan bir monomer olarak bulunur. Isıya veya diğer hücrel stres türlerine maruz kaldığında HSF1, trimerik ve transkripsiyonel olarak aktif bir duruma dönüştürülmek üzere işlenir. Bu, HSF1'in aşağı yöndeki hedef genlerin destekleyicilerine bağlanmasına izin vererek transkripsiyonu başlatır. HSF1, stresli durumlardaki rolünün yanı sıra gametogenezde, embriyonik gelişimde, immün yanıtta ve koku alma sisteminin nörojenezinde de rol oynar (13). HSF1, hücrel sitoplazmada gizli bir monomer molekülü olarak bulunur. Sitotoksik etkiler, fizyolojik olarak işlevsel konformasyonlara uygun şekilde katlanmamış yeni sentezlenen protein öncüllerinin hücre içi seviyelerini artırır. Bu tür "katlanmamış" moleküller, üç boyutlu HSF1 yapısının oluşumuyla mitojenle aktive edilen protein kinaz yoluyla HSF1 fosforilasyonunu uyarır. Bu trimer çekirdeğe yer değiştirir, HSP gen promotörünün DNA'sına bağlanır ve karşılık gelen proteinin transkripsiyonunu sağlar (14).

## 2. Isı Şok Proteinlerinin Hastalıklarla İlişkisi

### 2.1. Kanser

Birçok malignitede HSP'ler sıklıkla aşırı eksprese edilmekte olup akciğer kanserleri, mide kanserleri, meme kanserleri, glioblastoma, prostat kanseri gibi pek çok kanser türünde kötü prognozla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda HSP'lerin kanser hücresi çoğalması, metastaz ve istila ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve kanser tedavisi için etkili biyobelirteçler olabileceği ifade edilmiştir.

Lösemi, kan ve kemik iliğini etkileyen hematolojik bir neoplazmdir. Hem akut miyeloid lösemi (AML) hem de akut lenfoblastik lösemi (ALL) hücrelerinin yüksek düzeyde HSP ifade ettiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda daha düşük HSP ekspresyonuna sahip hastaların genellikle daha yüksek oranda tam remisyona ulaştığı ve bu hastaların genel sağ kalımlarının önemli ölçüde daha uzun olduğu bildirilmiştir (15). FLT3 geni AML'de en sık mutasyona uğrayan genidir ve HSP70, FLT3-ITD-pozitif AML'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İndüklenebilir HSP70'in yıkılmasının, FLT3-ITD proteininin dengesini bozmak ve FLT3-ITD-pozitif AML hücrelerinde hücre çoğalmasını ve tümör büyümesini engellemekte etkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla FLT3-ITD-pozitif AML için HSP70'i hedeflemenin uygun bir tedavi stratejisi olabileceği düşünülmektedir (16,17). 119p210(BCR-ABL) veya p185(BCR-ABL) füzyonu, kronik miyeloid lösemide (KML) onkogenik bir itici güçtür. ABL tirozin kinaz, KML'nin gelişiminde rol oynayan HSP90 ile etkileşim halindedir. BCR-ABL ve HSP90 arasındaki etkileşim bozulduğunda, BCR-ABL proteininin hücresel seviyesi azalmakta ve böylece BCR-ABL1-STAT5 sinyal yolu inhibe olmaktadır (18).

Prostat kanseri erkeklerde dünyada en sık görülen ikinci malignitedir. HSP27'nin, prostat kanserinde Hippo yolunun ana düzenleyicisi olduğu bildirilmiştir ve HSP27'nin yukarı regülasyonu, YAP transkripsiyon faktörünün nükleer lokalizasyonunu artırarak onkogenik ve metastatik yolları aktive etmektedir. Ayrıca HSP 27,  $\beta$ -katenin/slug sinyal yolu üzerinden EGF aracılı epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) için de gereklidir (19). Az farklılaşmış prostat kanseri hücrelerinde, HSP 60 proteininin sıklıkla aşırı eksprese edildiği gösterilmiş ve bu lenf nodu metastazı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (20). HSP 60 ekspresyonunun artan seviyesi, prostat kanseri hastalarının hayatta kalma oranının kötü olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kastrasyona dirençli prostat kanserinin, orta derecede mitokondriyal yedek solunum kapasitesi yoluyla HSP60'a bağımlı olduğu bildirilmiştir (21).

Glioblastoma multiforme (GBM), yetişkinlerde agresif ve ölümcül bir beyin tümürüdür (22). HSP60'ın aşağı regülasyonu, ROS oluşumunu artırarak AMPK yolu aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Aktive edilmiş AMPK, mTORC1 aracılı S6K ve 4EBP1 fosforilasyonunu baskılayarak protein translayonunu azaltmakta ve kanser hücresi proliferasyonunu inhibe etmektedir (23). HSP47'nin GBM'de yüksek oranda aşırı eksprese edildiği ve bunun tümör evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. HSP47, tümör gelişimi, istilası ve anjiyogenezde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda HSP47'nin GBM hücre hatlarındaki yüksek ekspresyonunun, CD44+ hücrelerde artışa yol açarak, tümör mikro ortamının hücre dışı matrisini TGF yolu üzerinden değiştirdiği ve GBM kök hücre benzeri hücrelerin hayatta kalmasını desteklediği bildirilmiştir (24).

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında kanserden ölümlerin başlıca nedenidir. Meme kanseri modellerinde yüksek HSP70 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (25). EMT, hücre metastazını teşvik etmede önemli bir rol oynamaktadır (26). Yapılan çalışmalarda HSP70 inhibisyonunun N-Cadherin, P-Cadherin, Vimentin gibi EMT'de yer alan proteinlerin ekspresyonunu modüle ederek EMT yolunu aşağı doğru düzenlediği bu yolla istila ve göçü azalttığı gösterilmiştir (27). Ayrıca HSP70, HSP90 ile matris metaloproteinaz 2'yi (MMP-2) aktive etmekte ve böylece meme kanseri hücrelerinin göçünü ve istilasını arttırmaktadır (28).

Kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedeni kolorektal kanserdir (KRK) ve metastaz, KRK hastalarında başlıca ölüm nedenidir (29). HSP90 proteini, KRK'lerde EMT geçişinin, göçünün ve istilasının desteklenmesiyle ilişkilendirilmiştir (30). Ek olarak anjiyogenez, tümörün ilerlemesinde de önemli bir rol oynamaktadır (31). CD24'ün aşırı ekspresyonu kolorektal malignitelerde yaygındır ve HSP90, STAT3 aracılı VEGF transkripsiyonunu arttırmak ve KRK anjiyogenezini başlatmak için gereklidir (32). Yapılan bir çalışmada HSP90'ın inhibe edilmesinin, CD24 aracılı KRK anjiyogenezinin bloke edilmesinde büyük etki gösterdiği bildirilmiştir (33).

## **2.2. Nörodejeneratif Hastalıklar:**

Alzheimer hastalığı (AD), beyin hücrelerinde hiperfosforile tau proteininin anormal birikimleri ile karakterize edilen, nörofibriler yumaklara (NFT'ler) ve amiloid peptitlerin (A $\beta$ ) hatalı katlanmasına neden olan en yaygın nörodejeneratif hastalıktır (34). Yapılan araştırmalarda HSP'nin, yalnızca tau proteini birikimi/bozunmasında hayati bir işlev oynamakla kalmadığı, aynı zamanda A $\beta$  ile ilişkili toksisiteyi de önlediği gösterilmiştir. HSP90/HSP70'ın,



Tau proteininin normal fizyolojik durumunu korumanın yanı sıra Tau proteininin anormal fosforilasyonunu ve birikimini bloke etmede de önemli olduğu ve AD ile ilişkili Tau proteini ve A $\beta$ 'nin patolojik sürecine dahil olduğu gösterilmiştir (35-37). Birçok çalışma, HSP 90'ın inhibe edilmesinin, proteozomal bozunma yoluyla Tau'nun fosforilasyonunu azaltabileceğini göstermiştir (38). HSP70, tau ve A $\beta$  homeostazisini korumak için; tau ve A $\beta$  agregasyonunu inhibe etmek, tau'nun mikrotübüllere geri dönüşüne aracılık etmek ve A $\beta$  temizlenmesini hızlandırmak gibi üç mekanizmayı kullanmaktadır (39). AD, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi birçok nörodejeneratif bozukluk, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (40). HSP60'ın AD'de nöroprotektif bir role sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen birçok çalışma, HSP60 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun, inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek ve TLR4'e bağlanarak nöronal hücre ölümünü hızlandırabileceğini ve bu yolla hastalığı kötüleştirebileceğini göstermektedir (41).

### **2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar:**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH); hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, aritmiler, kalp yetmezliği ve idiyopatik LV kalp fonksiyon bozukluğu gibi kalpte veya kan damarlarında meydana gelen bir grup karmaşık patofizyolojik süreçtir. Mevcut olan çeşitli ileri tedavilere rağmen, KVH'lar dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (42,43). Protein sentezi, katlanması ve bozulması arasındaki fizyolojik dengenin bozulması nedeniyle yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi nedeniyle çeşitli KVH'lar meydana gelebilmektedir. KVH'larda HSP'ler hem koruyucu hem de indükleyici olmak üzere çift yönlü etki göstermektedir (44). HSP'ler; başlangıçta stres uyaranları tarafından indüklenmekte, apoptozu inhibe ederek kardiyoprotektif bir rol oynamaktadır (45). Çok sayıda çalışma, HSP'lerin hafif stresle önceden uyarılmasının, indüklenen HSP miktarıyla ilişkili olan daha şiddetli stres üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (46). Ek olarak, çalışmalarda HSP'lerin kültürlenmiş kardiyomiyositlerde, transgenik hayvanlarda veya viral vektörler kullanılarak sağlam kalplerde aşırı ekspresyonunun da koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (47). Öte yandan HSP'ler ve onlara karşı yönlendirilen otoimmün yanıtlar aterosklerozun patogeneğinde rol oynayabilmektedir. Örneğin, konakçı tarafından korunan HSP60'ın (hHSP60) vasküler endotelial hücreler üzerinde ekspresyonunun, çapraz reaktif otoimmün yanıtların hedefi olabileceği ve insan ve mikrobiyal HSP'ler arasındaki yüksek dizi tutarlılığı nedeniyle enfeksiyon sırasında

bakteriyel HSP'lerin immün tepkisine çapraz reaksiyon meydana gelebileceği düşünülmektedir. GroEL yüksek immünojeniteye sahiptir ve endotel hücrelerinde eksprese edilen hHSP60 ile çapraz reaksiyona girerek endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroza yol açmaktadır. Bu, inflamatuvar bir kademeyi tetiklemekte ve aterosklerozun ilerlemesini hızlandırmaktadır. Normal fizyolojik koşullar altında, HSP'ler arter duvarında koruyucu bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yüksek oranda korunmuş sekansları nedeniyle, vasküler endotelial hücre yüzeyinde eksprese edilen HSP'ler, hastalık durumlarında zararlı otoimmünite için hedefler olarak hareket edebilmektedir (47). HSPB1, HSPB2, HSPB3, HSPB5, HSPB6, HSPB7 ve HSPB8 dahil olmak üzere çeşitli HSPB'ler kalp ve iskelet kası hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bu aile üyeleri genellikle KVH araştırmalarının odak noktası olarak kabul edilir ve en son çalışmalar, bunların kardiyovasküler korumadaki rollerini vurgulamaktadır. HSPB1 yaygın olarak eksprese edilen çok işlevli bir protein şaperondur. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında insan aterosklerotik plaklarında HSPB1 sekresyonunun ve plazmada HSPB1 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. HSPB2'nin kalpte yüksek ekspresyonu, kalp hipertrofisi ve iskemi gibi bazı kalp hastalıklarında koruyucu rol oynamaktadır (48). HSP70 hipertansiyon gelişiminde de rol oynar. HSP70'in genetik polimorfizmleri ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki nedeniyle, hipertansif hastaların dolaşımında ve böbreklerinde HSP70 düzeyi yükselmektedir (49).

#### **2.4. Otoimmün Hastalıklar:**

HSP27'nin anormal fosforilasyonunun, pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus gibi otoimmün cilt hastalıkları (50) ve myastenia gravis (MG) gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda sıklıkla arttığı bildirilmiştir (51). Anti-HSP27 antikör seviyelerinin, bronşiyolit obliteranslı (BOS) hastalarda bronko-alveoler lavajda (BAL), BOS olmayan akciğer nakli alıcılarına kıyasla oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (52). HSP27 serum otoantikörlerinin aynı zamanda Glokom (53) ve Guillain Barret sendromlarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). HSP27, lupus fenotip gelişiminde önemli bir role sahip olan mesangial hücre aktivasyonunu da indükleyebilmektedir (55). Bununla birlikte, HSP27'nin azalması, lipaz ile muamele edilen monositlerde pro-IL-1 $\beta$ 'nin daha yüksek ekspresyonuna ve önemli ölçüde daha fazla IL-1 $\beta$  salınımına yol açtığından, HSP27 aynı zamanda anti-inflamatuvar etki de gösterebilmektedir (56). İskemik akut böbrek hasarı (AKI) fare modelinde, HSP27'nin böbrek hasarında ve nötrofil infiltrasyonunda da koruyucu bir rol oynadığı bildirilmiştir (57). HSP40, sıklıkla otoimmün

hastalıklarda proinflamatuvar bir fonksiyon göstermektedir. Çalışmalarda HSP40'ın, amiloid olmayan fibrillerin hücre dışı birikmesiyle karakterize edilen bir otoimmün hastalık olan fibriler glomerülonefritin biyobelirteçlerinden biri olduğu bildirilmiştir (58). Aterosklerozda, E. coli'de bulunan insan HSP40'ının homoloğu olan HDJ-2'nin, ateromatöz lezyonlarda yüksek oranda ifade edildiği gösterilmiş olup bu bulgu HSP40'ın ateroskleroz gelişiminde T-hücre aktivasyonunda önemli bir rol oynayabileceği yönünde değerlendirilmiştir (59). Büllöz bir otoimmün hastalık olan büllöz pemfigoid, dermal-epidermal bileşke bileşenlerine karşı otoantikörlerin varlığı ile karakterize edilmektedir. Sağlıklı kontrole karşılaştırıldığında bu hastalarda dolaşımdaki anti-HSP40 otoantikörlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (60). Ayrıca literatürde yer alan bir çalışmada HSP40'ın, PI3K/JNK sinyalini ve inflamasyonu indükleyerek RAW264.7 hücrelerini IL-6 salgılaması için uyarabildiği bildirilmiştir (61). HSP60/65, HLA-DR bağlayıcılarıdır ve peptidleri antijen sunan hücrelere kolayca sunabilmektedir. Self HSP60, ASH'ler içinde tam bir antijen işlemine tabi tutulmakta ve Th2 yanıtlarını ve tolerojeniteyi indüklemektedir. Diğer taraftan, self olmayan HSP65, ASH'ler içinde eksik bir antijen işlemine tabi tutulmakta ve Th1 yanıtlarını ve otoimmüniteyi indüklemektedir (62,63). İnsan HSP60 ve HSP65 arasındaki moleküler taklit otoimmün fenomenlere neden olabilmektedir. Bu nedenle, anti-HSP60/65 otoantikörleri SLE, Sjögren sendromu, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı, romatoid artrit ve otoimmün hepatit dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarda paralel olarak tespit edilmiştir (64-69). HSP70 bazen ASH'leri IL-12, TNF $\alpha$  ve IL1 $\beta$  gibi daha fazla pro-enflamatuvar sitokin salgılamaları için uyararak ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin olgunlaşmasını kolaylaştırarak otoimmün hastalıklarda immünostimülasyon bir yanıtı neden olabilmektedir (70-72). Çalışmalarda HSP70 serum otoantikörlerinin tirodit, iç kulak hastalığı ve diyabetik mikroanjyopati hastalarında yükselmiş olduğu ve böylece immün yanıt modülasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (73-75). HSP90, farklı reseptörlerin ve sinyal yollarının bir araya gelmesi üzerine immüno-regülasyon veya immünostimülasyon etkileri gösterebilmektedir. HSP90, ASH'ler üzerinde yer alan CD36, CD91 ve TLR2/4 gibi belirli reseptörlerle bağlandığında, CTL (CD8+ T) genişlemesini engeller ve T hücresi yanıtlarını aşağı doğru düzenlerken CD25 ve P2  $\times$  7R gibi diğer reseptörlerle bağlandığında, HSP90 otoimmüniteyi teşvik edebilmektedir (76). Yapılan çalışmalarda HSP90 otoantikörleri sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklarda tespit edilmiştir (77). Otoimmün ekzokrinopati ve anti-kollajen VII otoimmünite fare modellerinde, HSP90'ın inflamatuvar

hücrelerin infiltrasyonunu indükleyebildiği ve otoimmüniteyi teşvik edebildiği gösterilmişken (78,79), Deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE), Tip I diyabet (T1D) ve deri hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalık fare modellerinde, HSP90 ile bağışıklık kazandırmanın otoimmüniteyi azaltabildiği gösterilmiştir (80-82).

### 3. Sonuç

HSP'ler, farklı yapı ve az çok farklı işlevlere sahip proteinlerden oluşan beş ailede sınıflandırılır. İşlevsel olarak, proteostazdaki rolleri bakımından benzerdirler. Yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasına ve protein yıkımının kolaylaştırılmasına yardımcı olurlar, böylece normal hücresel işlevler sırasında protein homeostazının korunmasında önemli rolleri vardır. Stres koşulları altında, artan katlanmamış protein seviyesi ve artan membran akışkanlığı, stres sinyali yolunu aktive edebilir ve nihayetinde HSP'lerin yüksek bir ifadesine yol açabilir. Buna karşılık, HSP'ler protein agregasyonunu önleyebildikleri, membran stabilitesini koruyabildikleri, apoptotik yolun belirli adımlarını inhibe edebildikleri ve oksidatif stresi azaltabildikleri için farklı hücre bileşenlerini strese karşı korur. Bu nedenle, dokuları koruyan farklı hastalıklarda HSP'lerin seviyelerinin artması şaşırtıcı değildir. Diğer hastalıklarda ise HSP'ler az eksprese edilir, bu da dokuların stres ve hasara karşı savunmasız kalmasına neden olur. HSP'lerin modülasyonu, daha önce tedavi edilemeyen hastalıkları tedavi etmek için geniş terapötik fırsatlar yaratabilir.

### KAYNAKÇA

1. Zininga T, Ramatsui L, Shonhai A. Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules*. 2018; 23(11):2846.
2. Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell* 2016; 125:443–451.
3. Kriegenburg F, Ellgaard L, Hartmann-Petersen R. Molecular chaperones in targeting misfolded proteins for ubiquitin-dependent degradation. *FEBS J*. 2012; 279: 532–542.
4. Kim JY, Barua S, Huang MY, Park J, Yenari MA, Lee JE. Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury. *Cells*. 2020; 2;9(9):2020.
5. Calderwood SK, Gong J, Murshid A. Extracellular HSPs: The complicated roles of extracellular HSPs in immunity. *Front. Immunol*. 2016; 7:159.

6. Multhoff G, Hightower LE. Distinguishing integral and receptor-bound heat shock protein 70 (Hsp70) on the cell surface by Hsp70-specific antibodies. *Cell Stress Chaperones* 2011; 16:251–255.

7. Murshid A, Gong J, Calderwood SK. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front. Immunol.* 2012; 3: 63.

8. Rappa F, Farina F, Zummo G, et al. HSP-molecular chaperones in cancer biogenesis and tumor therapy: An overview. *Anticancer Res.* 2012; 32:5139–5150.

9. Khalil AA, Kabapy NF, Deraz SF, Smith C. Heat shock proteins in oncology: Diagnostic biomarkers or therapeutic targets? *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 1816: 89–104.

10. Caruso Bavisotto C, Cappello F, Macario A.J, et al. Exosomal HSP60: A potentially useful biomarker for diagnosis, assessing prognosis, and monitoring response to treatment. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017; 17: 815–822.

11. Balakrishnan KN, Ramiah SK, Zulkifli I. Heat Shock Protein Response to Stress in Poultry: A Review. *Animals (Basel).* 2023;13(2):317.

12. Saibil H. Chaperone machines for protein folding, unfolding and disaggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(10):630-42.

13. Gupta A, Bansal A, Hashimoto-Torii K. HSP70 and HSP90 in neurodegenerative diseases. *Neurosci Lett.* 2020;716:134678.

14. Chebotareva N, Bobkova I, Shilov E. Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy. *Cell Stress Chaperones.* 2017;22(3): 319-343.

15. Thomas X, Campos L, Le QH, Guyotat D. Heat shock proteins and acute leukemias. *Hematology.* 2005; 10(3): 225-235

16. Smith CC. Disease diversity and FLT3 mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(52): 20860-20861.

17. Hu C, Zou F, Wang A, et al. Targeting chaperon protein HSP70 as a novel therapeutic strategy for FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 334

18. Tong WG, Estrov Z, Wang Y, et al. The synthetic heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitor EC141 induces degradation of Bcr-Abl p190 protein and apoptosis of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Invest New Drugs.* 2011; 29(6): 1206-1212

19. Vahid S, Thaper D, Gibson KF, Bishop JL, Zoubeidi A. Molecular chaperone Hsp27 regulates the Hippo tumor suppressor pathway in cancer. *Sci Rep.* 2016; 6:31842

20. Castilla C, Congregado B, Conde JM, et al. Immunohistochemical expression of Hsp60 correlates with tumor progression and hormone resistance in prostate cancer. *Urology*. 2010; 76(4):1017 e1-1017 e6
21. Shkedi A, Taylor IR, Echtenkamp F, et al. Selective vulnerabilities in the proteostasis network of castration-resistant prostate cancer. *Cell Chem Biol*. 2022; 29(3):490-501 e4
22. Legler JM, Ries LA, Smith MA, et al. Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(16): 1382-1390
23. Tang H, Li J, Liu X, Wang G, Luo M, Deng H. Down-regulation of HSP60 suppresses the proliferation of glioblastoma cells via the ROS/AMPK/mTOR pathway. *Sci Rep*. 2016; 6:28388
24. Jiang X, Zhou T, Wang Z, Qi B, Xia H. HSP47 Promotes glioblastoma stemlike cell survival by modulating tumor microenvironment extracellular matrix through TGF-beta pathway. *ACS Chem Neurosci*. 2017; 8(1): 128-134
25. Kluger HM, Chelouche Lev D, Kluger Y, et al. Using a xenograft model of human breast cancer metastasis to find genes associated with clinically aggressive disease. *Cancer Res*. 2005; 65(13): 5578-5587
26. Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annu Rev Pathol*. 2018; 13: 395-412
27. Jagadish N, Agarwal S, Gupta N, et al. Heat shock protein 70–2 (HSP70-2) overexpression in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016; 35(1): 150
28. Li Y, Kang X, Wang Q. HSP70 decreases receptor-dependent phosphorylation of Smad2 and blocks TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Genet Genomics*. 2011; 38(3): 111-116
29. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100(1): 57-70
30. Nagaraju GP, Long TE, Park W, et al. Heat shock protein 90 promotes epithelial to mesenchymal transition, invasion, and migration in colorectal cancer. *Mol Carcinog*. 2015; 54(10): 1147-1158
31. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*. 2017; 5(2): 34
32. Salnikov AV, Bretz NP, Perne C, et al. Antibody targeting of CD24 efficiently retards growth and influences cytokine milieu in experimental carcinomas. *Br J Cancer*. 2013; 108(7): 1449-1459

33. Wang X, Zhang Y, Zhao Y, et al. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(34): 55663-55676

34. Archibald JM, Cavalier-Smith T, Maier U, Douglas S. Molecular chaperones encoded by a reduced nucleus: the cryptomonad nucleomorph. *J Mol Evol*. 2001; 52(6): 490-501

35. Jinwal UK, O'Leary JC 3rd, Borysov SI, et al. Hsc70 rapidly engages tau after microtubule destabilization. *J Biol Chem*. 2010; 285(22): 16798-16805.

36. Miyata Y, Koren J, Kiray J, Dickey CA, Gestwicki JE. Molecular chaperones and regulation of tau quality control: strategies for drug discovery in tauopathies. *Future Med Chem*. 2011; 3(12): 1523-1537.

37. Salminen A, Ojala J, Kaarniranta K, Hiltunen M, Soininen H. Hsp90 regulates tau pathology through co-chaperone complexes in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2011; 93(1): 99-110.

38. Koren J 3rd, Jinwal UK, Lee DC, et al. Chaperone signalling complexes in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(4): 619-630

39. Kundel F, De S, Flagmeier P, et al. Hsp70 inhibits the nucleation and elongation of tau and sequesters tau aggregates with high affinity. *ACS Chem Biol*. 2018; 13(3): 636-646

40. Bross P, Magnoni R, Bie AS. Molecular chaperone disorders: defective Hsp60 in neurodegeneration. *Curr Top Med Chem*. 2012; 12(22): 2491-2503

41. Sun Y, Zheng J, Xu Y, Zhang X. Paraquat-induced inflammatory response of microglia through HSP60/TLR4 signaling. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37(11): 1161-1168

42. Vasan RS, Benjamin EJ. The future of cardiovascular epidemiology. *Circulation*. 2016; 133(25): 2626-2633.

43. Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): 2982-3021

44. Leishman SJ, Ford PJ, West MJ. Heat shock proteins: a double-edged sword linking periodontal and cardiovascular diseases. *Future Cardiol*. 2017; 13(6): 515-519

45. Geraldine J, Mala S, Takeuchi S. Heat shock proteins in cardiovascular stress. *Clin Med Cardiol*. 2008; 2: 245-256

46. Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc Res*. 2001; 51: 637-646

47. Kilic A, Mandal K. Heat shock proteins: pathogenic role in atherosclerosis and potential therapeutic implications. *Autoimmune Dis*. 2012; 2012: 1-9



48. Zanconato F, Battilana G, Forcato M, et al. Transcriptional addiction in cancer cells is mediated by YAP/TAZ through BRD4. *Nat Med.* 2018; 24(10): 1599-1610
49. Rodriguez-Iturbe B, Lanasma MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol.* 2019; 176: 1829-1838
50. Kostenko S, Johannessen M, Moens U. PKA-induced F-actin rearrangement requires phosphorylation of Hsp27 by the MAPKAP kinase MK5. *Cell Signal.* 2009; 21(5): 712-718
51. Thanner J, Bekos C, Veraar C, et al. Heat shock protein 90alpha in thymic epithelial tumors and non-thymomatous myasthenia gravis. *Oncoimmunology.* 2020; 9(1):1756130.
52. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38(5): 493-503
53. Yonekura K, Yokota S, Tanaka S, et al. Prevalence of anti-heat shock protein antibodies in cerebrospinal fluids of patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 2004; 156(1-2): 204-209
54. Agius MA, Kirvan CA, Schafer AL, Gudipati E, Zhu S. High prevalence of anti-alpha-crystallin antibodies in multiple sclerosis: correlation with severity and activity of disease. *Acta Neurol Scand.* 1999; 100(3): 139-147
55. Ben-Ami Shor D, Blank M, Reuter S, et al. Anti-ribosomal-P antibodies accelerate lupus glomerulonephritis and induce lupus nephritis in naive mice. *J Autoimmun.* 2014; 54: 118-126
56. Hadadi E, Zhang B, Baidzajevs K, et al. Differential IL-1beta secretion by monocyte subsets is regulated by Hsp27 through modulating mRNA stability. *Sci Rep.* 2016; 6:39035
57. Skrzeczynska-Moncznik J, Bzowska M, Nogiec A, et al. Rapid externalization of 27-kDa heat shock protein (HSP27) and atypical cell death in neutrophils treated with the sphingolipid analog drug FTY720. *J Leukoc Biol.* 2015; 98(4): 591-599
58. Nasr SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2019; 96(3): 581-592
59. Nguyen TQ, Jaramillo A, Thompson RW, et al. Increased expression of HDJ-2 (hsp40) in carotid artery atherosclerosis: a novel heat shock protein



associated with luminal stenosis and plaque ulceration. *J Vasc Surg.* 2001; 33(5): 1065-1071

60. Kasperkiewicz M, Tukaj S, Gembicki AJ, et al. Evidence for a role of autoantibodies to heat shock protein 60, 70, and 90 in patients with dermatitis herpetiformis. *Cell Stress Chaperones.* 2014; 19(6): 837-843

61. Cui J, Ma C, Ye G, et al. DnaJ (hsp40) of *Streptococcus pneumoniae* is involved in bacterial virulence and elicits a strong natural immune reaction via PI3K/JNK. *Mol Immunol.* 2017; 83: 137-146

62. Puga Yung GL, Fidler M, Albani E, et al. Heat shock protein-derived T-cell epitopes contribute to autoimmune inflammation in pediatric Crohn's disease. *PLoS One.* 2009; 4(11):e7714.

63. van der Zee R, Anderton SM, Prakken AB, Liesbeth Paul AG, van Eden W. T cell responses to conserved bacterial heat-shock-protein epitopes induce resistance in experimental autoimmunity. *Semin Immunol.* 1998; 10(1): 35-41

64. Yokota SI, Hirata D, Minota S, et al. Autoantibodies against chaperonin CCT in human sera with rheumatic autoimmune diseases: comparison with antibodies against other Hsp60 family proteins. *Cell Stress Chaperones.* 2000; 5(4): 337-346.

65. Horvath L, Czirjak L, Fekete B, et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2001; 75(2): 103-109.

66. Menge T, Rzepka R, Melchers I. Monoclonal autoantibodies from patients with autoimmune diseases: specificity, affinity and crossreactivity of MAbs binding to cytoskeletal and nucleolar epitopes, cartilage antigens and mycobacterial heat-shock protein 60. *Immunobiology.* 2002; 205(1): 1-16.

67. Yoshida Y, Zhang XM, Wang H, et al. Elevated levels of autoantibodies against DNAJC2 in sera of patients with atherosclerotic diseases. *Heliyon.* 2020; 6(8):e04661.

68. Conroy SE, Faulds GB, Williams W, Latchman DS, Isenberg DA. Detection of autoantibodies to the 90 kDa heat shock protein in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Br J Rheumatol.* 1994; 33(10): 923-926.

69. Verma S, Goyal S, Jamal S, Singh A, Grover A. Hsp90: friends, clients and natural foes. *Biochimie.* 2016; 127: 227-240).

70. Niu L, Lou F, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Sci Adv.* 2020; 6(21):eaaz2059.

71. Elson CJ, Thompson SJ. Immunity, autoimmunity and immunotherapy: new frontiers in heat shock protein research. *Clin Exp Immunol.* 1994; 98(2): 175-177.
72. Millar DG, Garza KM, Odermatt B, et al. Hsp70 promotes antigen-presenting cell function and converts T-cell tolerance to autoimmunity in vivo. *Nat Med.* 2003; 9(12): 1469-1476
73. Paggi A, Di Prima MA, Paparo BS, et al. Anti 70 kDa heat shock protein antibodies in sera of patients affected by autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *Endocr Res.* 1995; 21(3): 555-567.
74. Tebo AE, Szankasi P, Hillman TA, Litwin CM, Hill HR. Antibody reactivity to heat shock protein 70 and inner ear-specific proteins in patients with idiopathic sensorineural hearing loss. *Clin Exp Immunol.* 2006; 146(3): 427-432
75. Moin ASM, Nandakumar M, Diane A, Dehbi M, Butler AE. The role of heat shock proteins in type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2020; 11:612584
76. Androvitsanea A, Stylianou K, Drosotaki E, Petrakis I. The pathophysiological role of heat shock response in autoimmunity: a literature review. *Cells.* 2021; 10(10): 2626
77. Niu L, Lou F, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Sci Adv.* 2020; 6(21):eaaz2059
78. Khalafalla MG, Woods LT, Camden JM, et al. P2X7 receptor antagonism prevents IL-1beta release from salivary epithelial cells and reduces inflammation in a mouse model of autoimmune exocrinopathy. *J Biol Chem.* 2017; 292(40): 16626-16637.
79. Kasperkiewicz M, Muller R, Manz R, et al. Heat-shock protein 90 inhibition in autoimmunity to type VII collagen: evidence that nonmalignant plasma cells are not therapeutic targets. *Blood.* 2011; 117(23): 6135-6142
80. Chandawarkar RY, Wagh MS, Kovalchin JT, Srivastava P. Immune modulation with high-dose heat-shock protein gp96: therapy of murine autoimmune diabetes and encephalomyelitis. *Int Immunol.* 2004; 16(4): 615-624
81. Ye BX, Deng X, Shao LD, et al. Vibsanin B preferentially targets HSP90beta, inhibits interstitial leukocyte migration, and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2015; 194(9): 4489-4497
82. Tukaj S, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Heat shock protein 90: a pathophysiological factor and novel treatment target in autoimmune bullous skin diseases. *Exp Dermatol.* 2015; 24(8): 567-571.



## BÖLÜM XX

# METAVERSE’DE SPOR: YENİ MEDYANIN ETKİLERİ, FIRSATLAR VE ETİK DÜŞÜNCELER

### *Sports in the Metaverse: Impacts of the New Media, Opportunities and Ethical Considerations*

Geylan BOSTAN<sup>1</sup> & Mustafa GÜMÜŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Dr.Öğr.Üyesi) Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, BESYO,  
Antrenörlük Eğitimi Bölümü.,  
E-mail: geylanibostan@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-8386-8248

<sup>2</sup>(Doç. Dr.) Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, BESYO,  
Antrenörlük Eğitimi Bölümü.,  
E-mail: mustgumus@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0666-9237

### 1. Giriş

“Metaverse” konsepti, bilim kurgu yazarı Neal Stephenson’ın romanı “Snow Crash” ile akademik literatüre giriş yapmıştır. Bu yeni oluşum, çeşitli terminolojiyle anılmakta: Ayna dünyası, AR bulutu, uzamsal internet, sosyal internet, somutlaştırılmış internet ve hatta büyü evreni. Ancak, metaverse’in tam bir tanımını sağlamak karmaşık bir işlem olarak karşımıza çıkmaktadır. COVID-19 pandemisi sürecinde, bu yeni konseptin ilk aşamalarını, muhtemelen çoğumuzun farkında olmadan yaşamaya başladık. Karantina ve izolasyon koşulları, bireyleri çevrimiçi ortamlarda topluluk oluşturmaya yönlendirdi. Video oyun serisi olan Animal Crossing’de organize edilen düğünler, cenazeler ve siyasi kampanyalar; Minecraft’ta gerçekleştirilen mezuniyet törenleri; Netflix üzerinden düzenlenen pijama partileri ve Zoom üzerinden yapılan aile buluşmaları, bu trendin örnekleridir.

Bu çevrimiçi platformlar, zamanla, yalnızca oyun veya yayın alanları olmaktan çıkıp, fiziksel yaşamın bir uzantısı haline geldi (1, 2).

Teknoloji topluluğu içinde metaverse'in ne olduğu ve ne olabileceği konusunda çokça tartışma bulunmaktadır. Ancak, genel olarak kabul gören bir fikir, metaverse'in fiziksel, artırılmış ve sanal gerçekliklerin birleşiminden oluşan bir çevrimiçi alana işaret ettiği yönündedir. İnternetin muhtemel bir sonraki evresi olarak kabul edilen metaverse, insanların sosyal etkileşimlerde bulunmak, uzaktan çalışma toplantılarına katılmak, konser, konferans veya oyun gibi etkinliklere katılmak için bir araya geldiği bir platform olarak düşünülüyor. Ayrıca, kullanıcıları temsil eden bireysel dijital avatarları barındırma potansiyeli de bulunmaktadır (3, 4).

Günümüzde, metaverse daha çok bir felsefi konsept olarak algılanmaktadır. Kavramın karmaşıklığı ve belirsizliği, planlama ve modelleme aşamalarını zorlaştırmaktadır. Her ne kadar bugün metaverse'in bazı temel özelliklerini gözlemleyebiliyor olsak da bu kavramın gelecekte tam olarak hayal edildiği şekliyle gelişip gelişmeyeceği konusunda kesin bir tahminde bulunmak güçtür.

## 2. Metaverse Tanımı, Kavramsal Çerçeve ve Geleceği

### 2.1. Metaverse Kavramının Anlaşılması ve Tanımlanması

Teknoloji sektörünün önde gelen figürleri, metaverse olarak adlandırılan, paylaşılan deneyimlere ve dijital ürün odaklı internet evrenine yönelik vizyonlarını yeniden şekillendirmektedir. Bu bağlamda, Facebook'un CEO'su Mark Zuckerberg, metaverse kavramını "kişilerin dijital düzlemlerde birliktelik kurabileceği bir sanal ortam" şeklinde nitelendirmekte ve 2021 yılında Facebook'un ana şirketinin isminin "Meta" olarak revize edildiği duyurusu, bu yeni vizyonun somutlaştırılması hedefini göstermektedir (5).

Metaverse, genel bir bakış açısıyla, kişilerin iş, oyun ve sosyal etkileşimlerini sürdürdüğü alternatif dijital gerçekliklere referans oluşturur. Ancak, bu kavramın, sadece bir "sanal ekonomi", "kullanıcı tarafından oluşturulan içerik platformu", "oyun" ya da "sanal dünya" olarak indirgenmemesi gerektiğini belirtmek önemlidir. Metaverse, mevcut durumumuzun her yönünü etkileyebilecek, iş yapma, oyun oynama ve öğrenme süreçlerimizi dönüştürebilecek geleceğin evreni olarak tanımlanabilir (6).

Matthew Ball'ın değerlendirmeleri doğrultusunda, metaverse'in bir oyun, donanım ya da çevrimiçi bir deneyim olmadığına altını çizmek gerekmektedir. Bu çerçevede, metaverse'in bir dizi protokol, teknoloji, aksesuar ve üzerinde

içerik ve iletişim deneyimlerinin oluştuğu geniş bir yapı olduğunu kabul edebiliriz. Bu bakış açısıyla, metaverse'in tam vizyonuyla birlikte, dijital deneyimlere kapıları açan, fiziksel deneyimlerin önemli bir bileşeni ve bir sonraki büyük iş platformu haline gelme potansiyeli söz konusudur (4).

## *2.2. Metaverse'in Evrimi ve Gelecekteki Olası Yönleri*

Metaverse kavramı, kökenini bilim kurgu literatüründen almasına rağmen, teknolojik ilerlemelere dayalı bir evrim geçirmiştir. Bu kavram, özellikle 1990'ların başındaki teknolojik ilerlemelerden belirgin bir şekilde etkilenmiştir. Sanal (VR) ve Artırılmış Gerçeklik (AR) teknolojileri, bu evrimin büyük bir parçasını oluşturur ve Metaverse vizyonunun temelini atar. Metaverse'in taahhütü, 1968 yılından beri araştırma ve uygulamalarla karşımıza çıkan teknolojilerin sonucu olarak ortaya çıkmıştır (7).

Metaverse terimi, ilk olarak 1992'de Neal Stephenson'ın "Snow Crash" adlı eserinde kullanılmıştır. Stephenson, büyük kuruluşlara işlevlerini devreden bir toplum tasvir eder ve halkın büyük bir bölümünün düşük seviye işlerde çalıştığı, geri kalan zamanlarını ise avatarları aracılığıyla temsil edildikleri bir paralel sanal dünya olan Metaverse'de geçirdiği bir toplumda yaşadığımızı gösterir (8, 9).

2007 yılında yayımlanan önemli bir çalışma olan "Metaverse Roadmap", bu dönemin önemli bir olayı olan Second Life'ı ele alarak Metaverse kavramını tanımlamıştır. Bu çalışmada, Metaverse "gerçek dünyanın sanal olarak genişletilmiş bir versiyonu ve fiziksel kalıcılığı olan sanal alanların birleşimi" olarak tarif edilmiştir. Bu tanım, Metaverse'in hem Artırılmış Gerçeklik (AR) hem de Sanal Gerçeklik (VR) teknolojileri kapsamında incelenebileceğini ve bu iki kavram arasındaki sınırların belirsiz olduğunu kabul etmektedir. Bu durum, AR ve VR teknolojilerinin birbirlerini tamamlayıcı bir şekilde Metaverse'in gelişimine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu kavramsal çerçeve, Metaverse'in gelecekteki yönünü ve olası evrimini daha iyi anlamamızı sağlar (10, 11).

Metaverse'in evrimi, bir dizi teknolojik ve sosyal faktörün etkileşimine bağlı olarak dinamik bir şekilde ilerlemektedir. Bu faktörlerin başında; internet hızı, bilgisayar işlem gücü, kullanıcı arayüzleri ve genel teknolojik altyapı gibi temel teknolojik unsurlar gelir. Ancak, teknolojik faktörlerin ötesinde, Metaverse'in gelecekteki potansiyel yönlerini belirleyen diğer önemli unsurlar arasında kullanıcı deneyimi, çevrimiçi etkileşimler ve yeni teknolojilerin adaptasyon hızı gibi sosyal ve davranışsal faktörler de bulunmaktadır. Bu çok

boyutlu etkenlerin birleşimi, Metaverse'in gelecekte nasıl şekilleneceği üzerinde belirleyici bir rol oynar (12).

Gelecekteki Metaverse, daha karmaşık ve gelişmiş kullanıcı deneyimlerine kapı aralayacaktır. Özellikle kullanıcı arayüzleri ve etkileşim mekanizmalarındaki teknolojik ilerlemeler, kullanıcıların sanal bir ortamda daha doğal ve sezgisel bir şekilde hareket etmelerini sağlayacak önemli faktörlerdir. Bu, hem bireysel kullanıcıların kendileri ve çevreleriyle olan etkileşimini iyileştirir, hem de toplulukların ve sosyal ağların sanal ortamda daha etkili bir şekilde işlev görmesini sağlar.

Buna ek olarak, teknolojik yeniliklerin hızlı adaptasyonu ve geliştirilmesi, kullanıcılar arasında daha doğal ve zengin etkileşimleri mümkün kılacaktır. Örneğin, gelişmiş Artırılmış Gerçeklik (AR) ve Sanal Gerçeklik (VR) teknolojileri, daha gerçekçi ve etkileşimli sanal deneyimler yaratmak için kullanılabilir. Ayrıca, yapay zekâ, makine öğrenmesi ve blockchain gibi teknolojiler de Metaverse'in gelecekteki gelişiminde önemli bir rol oynayacaktır. Bu teknolojiler, Metaverse içindeki sosyal ve ekonomik etkileşimleri derinleştirebilir ve genişletebilir, böylece daha karmaşık ve ilerlemiş bir kullanıcı deneyimi yaratabilir.

Ayrıca, Metaverse'in geleceği açısından bir diğer önemli yönü olarak, farklı platformlar arasındaki entegrasyon ve uyumu içermektedir. Kullanıcılar, çeşitli Metaverse ortamları arasında sorunsuz bir şekilde geçiş yapabilmeli ve her birinde tutarlı bir deneyim yaşamalıdır. Bu, birçok farklı platform ve teknoloji sağlayıcının ortak bir amaç etrafında iş birliği yapmasını gerektirir. Bu tür bir iş birliği, belirli standartların ve protokollerin oluşturulmasını gerektirecektir. Bu standartlar ve protokoller, Metaverse deneyimlerinin tutarlılığını sağlamak için gereklidir ve aynı zamanda teknolojik gelişmelerin ve yeniliklerin sürekli entegrasyonunu sağlar. Bu, sanal dünyalar arasında sorunsuz gezinmeyi mümkün kılar ve kullanıcıların farklı platformlar ve hizmetler arasında deneyimlerini ve varlıklarını taşımasını sağlar (13, 14).

Sonuç olarak, Metaverse'in evriminin gelecekteki yönleri; ilerlemiş kullanıcı deneyimleri, teknolojik yeniliklerin hızlı adaptasyonu ve gelişmesi ve çeşitli platformlar arasında uyum ve entegrasyon sağlama kapasitesi gibi faktörlere bağlı olacaktır. Bu yönler bir araya geldiğinde, Metaverse'ı daha çekici, kullanıcı odaklı ve genel anlamda daha işlevsel bir platforma dönüştürecek etkenlerdir.

### ***2.3. Metaverse ve Sanal/Artırılmış Gerçeklik Teknolojileri***

Sanal Gerçeklik (VR) ve Artırılmış Gerçeklik (AR) teknolojileri, sanal dünyaya ait evrenin kilit unsurlarıdır ve metaverse'in evrimine ve genişlemesine önemli ölçüde katkı sağlarlar (15).

Sanal Gerçeklik, kullanıcının fiziksel çevresinden tamamen koparılmasını ve dijital bir ortama yerleştirilmesini sağlar, böylece bambaşka bir dünyada olduğu illüzyonunu yaratır (16). Öte yandan, Artırılmış Gerçeklik, dijital ve fiziksel dünyaları birleştirerek, kullanıcının çevresini dijital verilerle zenginleştirir (17). Metaverse, bu iki teknolojinin birleşimi ile gerçek ve sanal dünyalar arasında sorunsuz bir geçiş sunarak, kullanıcıların çeşitli deneyimlere ve etkileşimlere katılmasına olanak sağlar (18).

Teknolojik gelişmeler, toplumun işleyişini ve tüketicilerin birbiriyle olan etkileşimlerini önemli ölçüde dönüştürmüştür. Bilgi tüketme ve işleme hızının artışı, hızlı bir yaşam tarzını beraberinde getirmiştir. Ancak bu hızlı yaşam tarzı, fiziksel ve zihinsel sağlık sorunlarına yol açmış ve bu durum, birçok bireyin sanal dünyalara kaçış ihtiyacı hissetmesine neden olmuştur (19-21).

Sanal Gerçeklik, bu kaçışı mümkün kılan önemli bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Kullanıcılara yoğun ve etkileşimli bir sanal deneyim sunarak, bir alternatif gerçeklik illüzyonu yaratır. Bu illüzyon, tüketici deneyimini artırmakta ve davranış niyetlerini olumlu yönde etkileme potansiyeline sahiptir (23).

Ancak, VR ve diğer ilgili teknolojilerin (AR ve Karışık Gerçeklik - MR) olası olumsuz etkileri, genellikle retrospektif bir bakış açısıyla ele alınmaktadır. Bu teknolojilerin tüketici sağlığı ve toplumsal refah üzerinde potansiyel olarak olumsuz etkileri olabileceği vurgulanmalıdır. Bu noktada, VR deneyimlerinin tüketicilerin refahı üzerindeki olası etkilerini araştırmak ve VR deneyimi tasarımı optimal bir tüketici merkezli yaklaşım geliştirmek kritik bir öneme sahiptir. (22).

Bu noktada, Karışık Gerçeklik (Mixed Reality) başlığı olan Apple Vision Pro'yu dikkate almak ilginç olabilir. 5 Haziran 2023 tarihinde Apple tarafından duyurulan bu cihaz, Sanal Gerçeklik (VR) ve Artırılmış Gerçeklik (AR) teknolojilerinin en yeni ve en ileri uygulamalarından biri olarak karşımıza çıkıyor. Apple Vision Pro, gelişmiş bir kullanıcı deneyimi sunarak, geleneksel bilgisayar ekranlarına bir alternatif oluşturur. Bu cihaz, her bir göz için 4K çözünürlüğünde ekranlar ve 5000 nit parlaklık ile kullanıcıya doğrudan görsel bir sunum sağlar. Ürünün ana kullanıcı arayüzü, göz takibi, el hareketleri ve kamera ile sensör teknolojileri gibi ileri düzey interaktif özellikler üzerine inşa edilmiştir. Bu özellikler, kullanıcının doğrudan, fiziksel kontrol cihazlarına ihtiyaç duymadan sanal dünya ile etkileşim kurmasını mümkün kılar. Bu durum, gelecekteki Metaverse uygulamalarında da kullanıcı deneyimini dönüştürme potansiyeline sahiptir (24).



Özellikle sağlık sektöründe AR ve VR teknolojilerinin son gelişmeleri, Apple Vision Pro'nun büyük bir potansiyeli olduğunu göstermektedir. Bu teknolojik aygıtın ileri özellikleri, tıbbi ve cerrahi eğitimden, uzaktan sağlık danışmanlığına kadar çeşitli amaçlar için kullanılabilir. Örneğin, cerrahlar, kontrollü ve güvenli bir ortamda sanal gerçeklik ortamlarını kullanarak cerrahi becerilerini geliştirebilirler. Bu, potansiyel olarak daha olumlu hasta sonuçlarını teşvik eder. (24, 25).

VR teknolojisi daha önce, fiziksel ve psikolojik rehabilitasyonda kullanılmıştır ve ağrı, depresyon, anksiyete, duygusal gerginlik, stres, hastane anksiyete depresyon ölçeği ve hastanede kalış süresinin azaltılmasında potansiyel bir yarar sağladığı belirlenmiştir. Sanal gerçeklik, felçten diyabet acil durumlarına kadar geniş bir uygulama yelpazesinde, klinik bakım ve tıbbi eğitimi iyileştirmek için de kullanılmıştır (25-27).

Tüm bu analizler ve uygulamaların ışığında, VR, AR ve MR teknolojilerinin hem metaverse dünyasının oluşturulmasında hem de tıbbi uygulamalar gibi geniş çaplı alanlarda devrim niteliğinde değişiklikler yapabileceği sonucuna varabiliriz. Apple Vision Pro gibi gelişmiş ürünlerin piyasaya sürülmesi, bu teknolojilerin hızla gelişimini ve potansiyel kullanım alanlarını genişletme potansiyeli taşıyor. Ancak bu hızlı ilerleme, tüketici merkezli bir yaklaşım ve teknolojilerin olası olumsuz etkileri üzerinde daha derin bir kavrayış gerektiriyor. Bu, VR deneyimlerinin tüketici refahı üzerindeki olası etkilerini araştırmak ve tüketici deneyimini optimize etmek için kapsamlı bir strateji geliştirmeyi zorunlu kılmaktadır. Bu süreçte, AR ve VR teknolojilerinin sağlık sektöründeki potansiyel uygulamaları ve etkileri üzerine odaklanmaya devam etmek, bu teknolojilerin tıbbi ve toplumsal refahı nasıl iyileştirebileceğine dair daha fazla bilgi sağlayacaktır.

### **3. Metaverse ve Spor**

#### ***3.1. Spor ve Metaverse Arasındaki Kesişim: Yeni Perspektifler***

Spor, insan hayatının ve toplumun ayrılmaz bir parçası olup en az 3,000 yıl öncesine dayanan bir geçmişi bulunmaktadır. Fiziksel aktivite ve beceri gerektiren spor, genellikle belirlenmiş kurallarla yönetilen takımlar veya bireyler arasındaki yarışmalardan oluşur. Sporun kökenlerini incelerken, en eski formlarının genellikle güreş, boks ve koşu gibi disiplinler olduğunu görürüz. Bu aktivitelerin öncelikli olarak savaş veya avcılık gibi hayatta kalma becerilerinin geliştirilmesine yönelik olduğunu belirtmek önemlidir. Bu bağlamda, sporların

kökeninin yalnızca rekabetçi eğlence veya fiziksel kondisyonun artırılması olmadığı, aynı zamanda daha geniş bir toplumsal ve hayatta kalma bağlamında da anlam kazandığı görülebilir.

Antik Yunanlılar, 776 MÖ'de düzenledikleri ilk Olimpiyat Oyunları ile çeşitli atletik etkinlikleri içeren düzenli spor etkinliklerinin popülerleşmesine büyük katkı sağlamışlardır. Günümüzde spor, atletler, atletik direktörler ve antrenörler gibi çeşitli rolleri içeren önemli bir kariyer alanına dönüşmüştür. Ancak, COVID-19 pandemisi spor dünyasını büyük ölçüde etkilemiş, pek çok spor tesisi kapatılmıştır. Sonuç olarak, daha fazla insan evde mahsur kaldıkça video oyunları ve elektronik sporların popülaritesi tavan yapmıştır (28, 29).

Bu durum, spor ve metaverse arasında yeni ve heyecan verici kesişim noktalarının oluşmasına yol açmıştır. Metaverse, dijital ve fiziksel dünyaların bir araya geldiği, sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) teknolojilerinin kullanıldığı bir ortamdır. Spor, özellikle bu teknolojik evrende, tıpkı gerçek dünyadaki gibi popüler ve aktif bir rol oynamaktadır. Elektronik sporlar (e-sporlar), dijital platformlarda gerçekleştirilen rekabetçi oyun etkinliklerini ifade eder ve bu alan, son yıllarda önemli bir büyüme göstermiştir. Hatta bazı analistler, e-sporların geleneksel sporları geçme potansiyeline sahip olduğunu öne sürmüştür (30).

E-sporlar hem bireysel hem de takım tabanlı oyunlar aracılığıyla dünya çapında milyonlarca oyuncuya hitap etmektedir. Bu oyunlar hem oyuncuların beceri seviyelerini ölçen hem de yüksek derecede rekabetçi bir ortam sunan bir platform sağlar. Örneğin, League of Legends, DOTA 2 ve Counter-Strike: Global Offensive gibi oyunlar, dünya genelinde büyük turnuvalara ve milyonlarca dolarlık ödül havuzlarına ev sahipliği yapmaktadır (31).

Bu gelişmelere ek olarak, VR ve AR teknolojileri, spor ve e-spor deneyimini daha da genişletmek için kullanılmaktadır. Bu teknolojiler, kullanıcıların fiziksel ve dijital spor etkinliklerine daha önce hiç olmadığı kadar dahil olmasını sağlar. Örneğin, VR, kullanıcıların evlerinin konforundan spor etkinliklerine katılmalarına, hatta oyunları birinci kişi perspektifinden izlemelerine olanak sağlar. AR ise, kullanıcıların gerçek dünyadaki mekanları ve nesnelere, dijital verilerle zenginleştirilmesini ve böylelikle spor etkinliklerini daha interaktif ve eğlenceli hale getirebilmesini sağlar (32-34).

Bu kesişim noktaları, spor ve metaverse arasında karşılıklı bir evrim süreci başlatmıştır. Spor, teknoloji sayesinde daha geniş kitlelere ulaşabilmekte ve tüketicilerin etkinliklere daha aktif bir şekilde katılmasını sağlamaktadır. Öte yandan metaverse, spor etkinliklerinin popülarlığından yararlanarak daha

fazla kullanıcı çekmekte ve dijital dünyada daha geniş bir deneyim yelpazesi sunmaktadır. Bununla birlikte, spor ve metaverse arasındaki bu yeni kesişim noktaları, aynı zamanda yeni zorlukları ve soruları da beraberinde getirmiştir. Özellikle teknolojinin hızla ilerlediği ve dünya genelinde daha fazla insanın metaverse'a katıldığı bu dönemde, bu durum dikkat çekmektedir. Bu bağlamda, metaverse ile ilgili araştırmaların ve politikaların, bu yeni dinamiklerin anlaşılması ve yönetilmesi konusunda büyük bir öneme sahip olduğunu ifade edebiliriz.

### ***3.2. Sanal Stadyumlar: Yeni Nesil Spor Deneyimleri***

Sanal stadyumlar, yalnızca bir spor etkinliğini izlemeyi değil, aynı zamanda etkinliğe aktif olarak katılmayı da yeniden tanımlar. Bu, özellikle futbol, basketbol ve Amerikan futbolu gibi takım sporlarında dikkate değerdir. Takım sporları genellikle, oyuncular arasında stratejik koordinasyon ve iş birliği gerektirir. Sanal stadyumlar, bu deneyimi yeniden oluşturmak için e-sporlarla birlikte çalışır. Örneğin, e-sporlarla ilgilenen bir taraftar, favori takımının stratejilerini anlamak ve takip etmek için sanal stadyumları kullanabilir (35).

Sanal stadyumlar ayrıca, taraftarların bir spor etkinliğini izleme şeklini de değiştirebilir. Geleneksel olarak, bir spor etkinliğini izlemek genellikle pasif bir deneyimdir. Ancak sanal stadyumlar, taraftarların etkinliğe daha aktif bir şekilde katılmasına olanak sağlar. Örneğin, taraftarlar, bir oyunun gidişatı üzerinde etkisi olabilecek stratejik kararlar verme fırsatına sahip olabilirler. Ayrıca, taraftarlar sanal stadyumlarda, takımların ve oyuncuların performansı hakkında daha fazla bilgi edinme ve bu bilgileri diğer taraftarlarla paylaşma olanağına sahip olabilirler (36).

Sanal stadyumların popüleritesinin artması, spor organizasyonları ve ligler için de yeni fırsatlar yaratmaktadır. Sanal stadyumlar, spor organizasyonlarının taraftarlarına yeni ve heyecan verici deneyimler sunmalarını sağlar. Ayrıca, bu teknolojiler, taraftarlar arasında daha güçlü bir topluluk hissi yaratmaya yardımcı olabilir. Örneğin, bir spor etkinliği sırasında taraftarlar arasında canlı sohbet odaları oluşturulabilir. Bu, taraftarların etkinlikleri birlikte izlemelerini ve deneyimlerini paylaşmalarını sağlar (37).

Ancak, sanal stadyumlar aynı zamanda bazı zorlukları da beraberinde getirir. Bu teknolojilerin hızla gelişmesi, gizlilik, veri güvenliği ve erişilebilirlik gibi konuları ön plana çıkarır. Ayrıca, sanal stadyum deneyimleri, bazı taraftarlar için daha az tatmin edici olabilir. Örneğin, bir stadyumda bir etkinliği canlı olarak izlemenin sunduğu enerji ve heyecanı tam olarak yeniden oluşturmak zor

olabilir. Bu nedenle, sanal stadyum deneyimlerinin herkes için uygun olduğunu söylemek yanıltıcı olabilir (38, 39).

Sonuç olarak, sanal stadyumlar ve e-sporlar, spor etkinliklerinin nasıl tüketildiğini ve nasıl deneyimlendiğini önemli ölçüde değiştiriyor. Bu teknolojiler, taraftarların spor etkinliklerini daha interaktif, kişiselleştirilmiş ve erişilebilir bir şekilde deneyimlemelerine olanak sağlar. Ancak, bu teknolojilerin de kendine özgü zorlukları ve beraberinde getirdiği birtakım endişeler vardır. Dolayısıyla, sanal stadyumların geleceği, büyük ölçüde teknolojik gelişmelere ve taraftarların bu yeni deneyimlere verdiği yanıtlara bağlı olacaktır.

#### 4. Metaverse'deki Spor Yayıncılığının Analizi

Metaverse, bireylerin çeşitli etkinlikleri ve deneyimleri dijital bir ortamda yaşamalarını mümkün kılan kapsamlı bir platformdur ve spor etkinlikleri de bu kapsamın bir parçasıdır. Spor yayıncılığı, metaverse'in yaygınlaşması ve gelişmesi ile genişleyen ve evrilen bir alan haline dönüşmüştür. Gelişen teknolojiler ve yenilikçi uygulamalar, spor yayıncılığının metaverse içinde yeni ve heyecan verici bir deneyim boyutu kazanmasını sağlamıştır (40). Örneğin, Unity Metacast ve MetaHuman karakterler gibi ileri teknoloji platformlar, gelişmiş üç boyutlu modelleme ve gerçek zamanlı görselleştirme imkanları sunmaktadır. Bu teknolojiler, oyun motorlarının sadece video oyunu sektörüne özgü olmadığını, aksine filmlerden canlı performanslara, mimari modellemelerden ürün ve eğitim simülasyonlarına kadar çok geniş bir alanda üç boyutlu animasyonların oluşturulması ve işlenmesi için kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu yenilikler gerçek zamanlı olarak değişen açılardan görüntüleme ve daha fazlasını yakalama yeteneği sunar, bu da metaverse spor yayıncılığına önemli bir katkı sağlar. Teknolojinin sunduğu bu geniş açılı görüş imkanları, geleneksel yayın deneyimlerini genişleterek izleyicilere spor etkinliklerini tek bir açıyla sınırlı kalmadan, farklı perspektiflerden, hatta oyuncuların bakış açısından izleme fırsatı verir. Bu durum, izleyicinin oyun hakkında daha derinlemesine bir anlayışa sahip olmasını ve daha fazla katılım göstermesini sağlar. Bu nihayetinde izleyici deneyimini zenginleştirir ve spor yayıncılığını daha etkileyici hale getirir (41).

Teknolojik gelişmeler, özellikle metaverse kavramının uygulanabilirliğini artırmaktadır. Facebook gibi teknoloji devleri, bu trendi takip ederek metaverse vizyonlarına yön vermektedir. Facebook CEO'su Mark Zuckerberg'in, Facebook'un Oculus başlıklarını kullanarak sanal ortamlarda insanların sosyalleşmesini ve birlikte çalışmasını sağlayacak bir "metaverse şirketi"

oluşturma planları, bu vizyonun bir parçasıdır. Ayrıca, Epic Games ve Roblox gibi oyun şirketleri, oyun motorlarını eşzamanlı çok kullanıcı etkileşim platformları oluşturmak için kullanmayı planlamaktadır. Bu şirketlerin metaverse vizyonu, oyun hizmetlerinin ötesine geçerek “kimlik, nesnelere, tarih, ödemeler ve hakların sürekliliğini destekleyen, gerçek zamanlı olarak render edilen geniş bir 3D dünya ve simülasyon ağı” oluşturma fikrini kapsamaktadır. Bu gelişmeler, metaverse’ın sadece bir sanal dünya olmaktan çıkarak, gerçek dünyayla dinamik bir etkileşim içinde olan, sürekli değişen ve gelişen bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir (41, 42)

Bunun yanı sıra, metaverse spor yayıncılığı, izleyicilere kişiselleştirilmiş bir deneyim sunma potansiyeline sahiptir. İzleyiciler, ilgilendikleri sporları, takımları ve oyuncuları izlemek için kendi yayın programlarını oluşturabilirler (43). Bu, izleyicilere kontrol hissi verir ve spor yayıncılığını daha çekici hale getirir.

Ancak, metaverse’deki spor yayıncılığı aynı zamanda bazı zorlukları ve soruları da beraberinde getirir. Gizlilik, veri güvenliği ve erişilebilirlik gibi konular, teknolojik gelişmelerle birlikte daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca, teknolojik barikatlar ve geleneksel spor yayıncılığına olan bağlılık, metaverse yayıncılığının geniş çapta benimsenmesini engelleyebilir (44-46).

Sonuç olarak, metaverse’in spor dünyası üzerindeki etkileri, hızla büyüyen ve sürekli gelişen bir alan olup, bu da her birimizin daha fazla araştırma ve anlama ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bu yeni alanın, spor olaylarını nasıl deneyimlediğimizden, taraftarların birbirleriyle ve sporla nasıl etkileşime girdiğine kadar çok çeşitli boyutlarda etkileri olabilir. Ayrıca, metaverse’deki spor deneyimlerinin tasarlanması ve uygulanması sırasında dikkate alınması gereken etik ve sosyal meseleler vardır. Bu yeni teknoloji ve deneyimlerin, herkes için eşit, erişilebilir ve adaletli olmasını sağlamak, özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur. Gelecek yıllarda, metaverse’in spor dünyasındaki yeri ve etkisi konusunda daha fazla bilgi edinirken, bu ve diğer meseleler üzerine daha fazla düşünmek ve tartışmak gerekecektir. Her birimizin bu konuda kendi rolünü ve sorumluluğunu anlaması, sporun metaverse’deki geleceğini şekillendirmek için hayati öneme sahip olacaktır.

## 5. Sonuç

Metaverse’de sporun yükselmesi, çok katmanlı bir fenomen olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle, yeni medyanın sunduğu etkiler, fırsatlar ve etik düşüncelerle çeşitlenen bu alanda, giderek artan bir ilgi ve araştırma gereksinimi

doğmaktadır. Metaverse, sadece bir oyun veya sanal bir topluluk mekânı olmanın ötesine geçerek, sosyal, kültürel ve ekonomik etkileşimler için yeni bir platform oluşturmuştur. Spor etkinlikleri, artık sadece fiziksel alanlarda değil, sanal dünyalarda da kendine yer bulmaktadır. Bu, sporun tanımını, kapsamını ve etkisini genişletme potansiyeli taşımaktadır.

Teknolojik ilerlemeler sayesinde, metaverse'in sporla ilgili etkinlikler için sunduğu fırsatlar giderek çeşitlenmektedir. Ancak bu yeni ortamın, özellikle genç nesiller üzerindeki psikolojik, sosyal ve etik etkileri de dikkatle ele alınmalıdır. Sporun metaverse ortamında nasıl bir etik kodoksa sahip olacağı, hangi kuralların geçerli olacağı veya sporcuların ve izleyicilerin haklarının nasıl korunacağı gibi sorular, akademik ve toplumsal tartışmaların merkezini oluşturmaktadır.

Son olarak, metaverse'in tam anlamıyla ne olduğu ve ne olabileceği konusunda birçok belirsizlik ve tartışma olsa da, bu konseptin sporun geleceğini şekillendirmede önemli bir rol oynayacağı kesindir. Ancak bu potansiyelin tam olarak nasıl hayata geçirileceği, multidisipliner bir yaklaşım ve kapsamlı bir araştırma gerektirmektedir. Ancak bu şekilde, metaverse ve sporun kesiştiği noktada, sürdürülebilir ve etik bir yol haritası çizilebilir.

## KAYNAKÇA

1. Tally Jr RT. Snow Crash. Dystopian States of America: Apocalyptic Visions and Warnings in Literature and Film. 2022: 281.
2. Rillig MC, Gould KA, Maeder M, et al. Opportunities and risks of the “Metaverse” for biodiversity and the environment. Environmental science & technology. 2022; 56: 4721-23.
3. Mystakidis S. Metaverse. Encyclopedia... 2022; 2: 486-97.
4. Ball M. The Metaverse: What It Is. Where to Find It, Who Will Build It, and Fortnite. 2020; 13.
5. Büyükçelikok Dtö. Metaverse Ve Yeni Medya: Facebook'un Metalaşma Süreci Ve Kullanıcı Veri Güvenliğine Etkisi. Metaverse Evreninde Bütünleşik Pazarlama İletişimi. 2022.
6. Sparkes M. What is a metaverse. Elsevier, 2021.
7. Oppermann L, Prinz W. Introduction to this special issue on smart glasses. i-com. 2016; 15: 123-32.
8. Wedemeyer AE. Technology, cognition, and narrative: Literary explorations in Neuromancer, Snow Crash, Galatea 2.2, Accelerando, and Embassytown. University of Colorado at Boulder, 2014.

9. Tokgöz Mm, Karabatak S. Metaverse Ve Eğitim Teknolojisi. Eğitim & Bilim 2022-III. 2022: 9.

10. Rauschnabel PA, Felix R, Hinsch C, et al. What is XR? Towards a framework for augmented and virtual reality. Computers in human behavior. 2022; 133: 107289.

11. Melo M, Coelho H, Gonçalves G, et al. Immersive multisensory virtual reality technologies for virtual tourism: A study of the user's sense of presence, satisfaction, emotions, and attitudes. Multimedia Systems. 2022; 28: 1027-37.

12. Lee J, Kwon KH. Future value and direction of cosmetics in the era of metaverse. Journal of cosmetic dermatology. 2022; 21: 4176-83.

13. Buchholz F, Oppermann L, Prinz W. There's more than one metaverse. i-com. 2022; 21: 313-24.

14. Gadekallu TR, Huynh-The T, Wang W, et al. Blockchain for the metaverse: A review. arXiv preprint arXiv:220309738. 2022.

15. Speicher M, Hall BD, Nebeling M. What is mixed reality?, Proceedings of the 2019 CHI conference on human factors in computing systems, 2019.

16. Slater M, Sanchez-Vives MV. Enhancing our lives with immersive virtual reality. Frontiers in Robotics and AI. 2016; 3: 74.

17. Ibáñez M-B, Delgado-Kloos C. Augmented reality for STEM learning: A systematic review. Computers & Education. 2018; 123: 109-23.

18. Atsikpasi P, Fokides E. A scoping review of the educational uses of 6DoF HMDs. Virtual reality. 2022; 26: 205-22.

19. El Beheiry M, Doutreligne S, Caporal C, et al. Virtual reality: beyond visualization. Journal of molecular biology. 2019; 431: 1315-21.

20. Mishra A, Shukla A, Rana NP, et al. From "touch" to a "multisensory" experience: The impact of technology interface and product type on consumer responses. Psychology & marketing. 2021; 38: 385-96.

21. Thoits PA. Stress and health: Major findings and policy implications. Journal of health and social behavior. 2010; 51: S41-S53.

22. Han D-ID, tom Dieck MC. Calling for user-centric VR design research in hospitality and tourism. Hospitality & Society. 2019; 9: 237-46.

23. Loureiro SMC, Guerreiro J, Japutra A. How escapism leads to behavioral intention in a virtual reality store with background music? Journal of Business Research. 2021; 134: 288-300.

24. Waisberg E, Ong J, Masalkhi M, et al. Apple Vision Pro and why extended reality will revolutionize the future of medicine. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2023: 1-2.



25. Masalkhi M, Waisberg E, Ong J, et al. Apple Vision Pro for Ophthalmology and Medicine. *Annals of Biomedical Engineering*. 2023: 1-4.
26. Nichols S, Patel H. Health and safety implications of virtual reality: a review of empirical evidence. *Applied ergonomics*. 2002; 33: 251-71.
27. Bouraghi H, Mohammadpour A, Khodaveisi T, et al. Virtual reality and cardiac diseases: a systematic review of applications and effects. *Journal of Healthcare Engineering*. 2023; 2023.
28. Mohamad MDA. Sports in the Metaverse. *Metaverse Applications for New Business Models and Disruptive Innovation*: IGI Global, 2023.
29. McComb DG. Sports in world history. Psychology Press, 2004.
30. Cheng S. Metaverse. *Metaverse: Concept, Content and Context*: Springer, 2023.
31. Biggar B, Zendle D, Wardle H. Targeting the next generation of gamblers? Gambling sponsorship of esports teams. *Journal of Public Health*. 2023: fdac167.
32. Putranto JS, Heriyanto J, Achmad S, et al. Implementation of virtual reality technology for sports education and training: Systematic literature review. *Procedia Computer Science*. 2023; 216: 293-300.
33. Malachi EG, Tunggara R, Cahyadi Y, et al. A Systematic Literature Review of Virtual Reality Implementation in Sports. 2023 International Conference on Artificial Intelligence in Information and Communication (ICAIIIC): IEEE, 2023.
34. Pastel S, Petri K, Chen C, et al. Training in virtual reality enables learning of a complex sports movement. *Virtual Reality*. 2023; 27: 523-40.
35. Hamari J, Sjöblom M. What is eSports and why do people watch it? *Internet research*. 2017; 27: 211-32.
36. Jenny SE, Manning RD, Keiper MC, et al. Virtual (ly) athletes: where eSports fit within the definition of “Sport”. *Quest*. 2017; 69: 1-18.
37. Kaplan AM, Haenlein M. Higher education and the digital revolution: About MOOCs, SPOCs, social media, and the Cookie Monster. *Business horizons*. 2016; 59: 441-50.
38. Griffiths MD. Is the buying of loot boxes in video games a form of gambling or gaming? *Gaming Law Review*. 2018; 22: 52-54.
39. Ratten V, Thompson A-J. Digital transformation from COVID-19 in small business and sport entities. *COVID-19 and Entrepreneurship: Challenges and Opportunities for Small Business*. 2021: 54-70.



40. METE MH. Dijital Oyunların Geleceğinde Metaverse Etkisi. TRT Akademi. 2023; 8: 294-317.

41. Chia A. The metaverse, but not the way you think: Game engines and automation beyond game development. *Critical Studies in Media Communication*. 2022; 39: 191-200.

42. López-Díez J. Metaverse: Year One. Mark Zuckerberg's video keynote on Meta (October 2021) in the context of previous and prospective studies on metaverses. *Pensar Public*. 2021; 15: 299-303.

43. Kunkel T, Baker BJ, Baker III TA, et al. There is no nil in NIL: Examining the social media value of student-athletes' names, images, and likeness. *Sport Management Review*. 2021; 24: 839-61.

44. Crusto MF. Boycott the Games: Show Me the Money! *J Legal Aspects Sport*. 2022; 32: 153.

45. Baker BJ. Impact Analysis of a Virtual Stadium: Measuring Sport in the Metaverse. *Journal of Applied Sport Management*. 2022; 14: 7.

46. Ning H, Wang H, Lin Y, et al. A Survey on the Metaverse: The State-of-the-Art, Technologies, Applications, and Challenges. *IEEE Internet of Things Journal*. 2023.

## BÖLÜM XXI

### E-SPOR: OYUN VE ÖTESİ

#### *E-Sports: Gaming and Beyond*

Geylan BOSTAN<sup>1</sup> & Mustafa GÜMÜŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Dr.Öğr.Üyesi) Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, BESYO,  
Antrenörlük Eğitimi Bölümü.,  
E-mail: geylanibostan@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-8386-8248

<sup>2</sup>(Doç. Dr.) Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, BESYO,  
Antrenörlük Eğitimi Bölümü.,  
E-mail: mustgumus@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0666-9237

#### 1. Giriş

E-spor içerisinde organizasyon ve rekabet unsurları içeren oyun dünyası olarak bilinmektedir. E-sporlar, birçok yönden geleneksel sporlarla benzerlikler gösterir. Her iki durumda da, sporcular belirli becerileri ve yetenekleri sınamak ve genellikle bir tür rekabetçi format içinde diğerleriyle yarışmak için antrenman yapar (1, 2).

E-sporlar, geleneksel sporlarda olduğu gibi, çeşitli türleri bünyesinde barındırır. Oyuncuların birbirleriyle rekabet ettiği çok sayıda farklı oyun bulunmaktadır. Bu oyunlar arasında Fortnite, League of Legends (LoL), Counter-Strike (CS), Call of Duty (COD), Overwatch, Madden NFL ve benzeri oyunlar bulunmaktadır (3).

Günümüzde e-spor da özellikle futbol branşında olduğu gibi Cristiano Ronaldo, Lionel Messi ve Tom Brady gibi ünlü sporcuların popülaritesine benzer bir durum, e-spor dünyasında da kendini göstermeye başlamıştır. Ancak e-sporun süper yıldızları olan Lee Sang-Hyeok 'Faker', Luka Perković 'Perkz' ve Kim Tae-sang 'Doinb' henüz geleneksel sporlardaki muadilleri kadar dünya çapında tanınmış olmasalar da kendilerine özgü büyük bir

izleyici kitlesine sahip olmuşlardır. Bu oyuncuların maçları ve performansları, canlı etkinliklerde ya da Twitch gibi platformlar aracılığıyla gerçek zamanlı çevrimiçi yayınlarla izleyiciler tarafından takip edilebilmekte ve aynı zamanda izleyiciler bu platformlar sayesinde oyuncularla etkileşim kurma şansına sahip olabilmektedirler (4).

E-sporlar, gün geçtikçe özellikle genç ve genç yetişkinler arasında artan bir popülerlik kazanmaktadır. Bu durum, büyük ölçüde gençlerin dijital teknolojilere olan aşinalıkları ve online oyunları genellikle sosyal etkileşim ve eğlence amacıyla kullanma eğilimlerinden kaynaklanmaktadır (5). Bununla birlikte, e-sporların popülaritesi ve kabulü, geniş çapta anlaşmazlıklara ve tartışmalara neden olmuştur. Örneğin, bazı eleştirmenler e-sporları ‘gerçek’ spor olarak kabul etmek konusunda tereddüt ederken, diğerleri ise e-sporların geleneksel sporların ayrılmaz bir parçası olduğunu savunmaktadırlar (6).

E-sporların hızlı büyümesi ve artan popülaritesi, bu sektörde yapılan akademik araştırmaların sayısında bir artışa yol açmıştır. Araştırmacılar, e-sporların psikolojik, sosyal ve ekonomik etkilerini incelemeye yönelmişlerdir. Bu tür çalışmalar, e-sporların hem oyuncular üzerindeki hem de genel toplum üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamızda önemli bir rol oynamaktadır (7).

### *1.1. E-Sporun Tanımı ve Tarihsel Gelişimi*

E-spor, oyuncu ve takım girişlerinin, insan-bilgisayar arayüzleri tarafından yönetilen bir spor formatıdır (8). E-sporun kökenleri, 1970’lerin sonlarına dayanmaktadır. E-sporun tarihi sahnede ilk belirişi, 1972 yılında Stanford Üniversitesi öğrencileri tarafından düzenlenen ve Spacewar video oyununun oynandığı bir etkinlikle gerçekleşmiştir. Kazanan, popüler müzik ve kültür dergisi Rolling Stones’un bir yıllık aboneliğine hak kazanmıştır. Ancak, e-sporun daha geniş çaplı bir etkinlik olarak kabul görmesi 1980’lerin başlarına denk gelmiştir. Bu dönem, “Space Invaders Championship” adında ilk büyük ölçekli video oyun yarışmasının düzenlendiği dönemdir ve bu turnuva 10.000’den fazla katılımcıyı çekmiştir. Bu geniş katılımın temel nedeni, Space Invaders oyununun yaygın bir ev ismi haline gelmiş olmasıdır. Bu geniş ilgi ve katılım, e-sporun bugünkü popülarliğinin temelini atmıştır (9). Bununla birlikte, e-sporun ilk önemli adımları 1990’ların başında atılmıştır ve bu dönem boyunca çeşitli oyunlar ve turnuvalar geliştirilmiştir (10). İlk turnuvalar genellikle yerel etkinliklerdi ve çoğunlukla öğrenciler ve genç yetişkinler tarafından düzenlenmekteydi (11). Ancak, bu turnuvaların popülaritesi arttıkça, daha büyük ve daha profesyonel organizasyonlar da dahil olmaya başlamışlardır (12).

E-sporların hızlı büyümesi ve genişlemesi, 1990'lar ve 2000'lerin başında bilgisayar ve İnternet teknolojilerinde yaşanan gelişmeler ile ivme kazanmıştır. İnternet'in yaygınlaşması, oyuncuların farklı coğrafyalardan rakiplerle mücadele etmelerine ve bu karşılaşmaların dünya çapında izlenmesine olanak sağlamıştır (13). Bu dönemde, Quake, Counter-Strike, Dota ve League of Legends gibi oyunlar, e-spor sahnesinde popüler hale gelmiştir.

Bu süre zarfında, birçok e-spor ligi ve turnuvası düzenlenmiştir. Bu turnuvalardan biri olan 2008 Dünya Siber Oyunları (WCG), 78 farklı ülkeden yaklaşık 800 oyuncunun katılımı ile Köln, Almanya'da düzenlenmiştir (7).

Başlangıçta, genellikle amatörler tarafından düzenlenen ve nispeten küçük ödülleri olan bu turnuvalar, 2000'li yılların başında İnternet'in yaygınlaşması ve teknolojinin ilerlemesi ile büyümeye başlamıştır. Artan ödül miktarları ve rekabetin yoğunlaşması, e-sporları daha ciddi bir şekilde ele almaya teşvik eden oyuncuları çekmiştir ve bu da profesyonelleşme sürecini hızlandırmıştır (5).

2000'lerin başından itibaren, e-sporlar daha organize ve düzenli bir yapıya kavuşmuştur. Dünya genelinde milyonlarca insan tarafından izlenen ve prestijli ödüllerin verildiği büyük e-spor turnuvaları düzenlenmiştir. Dünya Siber Oyunları (WCG) gibi önemli turnuvaların düzenlenmesi, e-sporların büyümesinde önemli bir rol oynamıştır. Bu büyüme ve gelişim süreci, son on yılda özellikle belirginleşmiştir. Bu dönemde, Warcraft 3: Reign of Chaos oyununun bir modifikasyonu olan Defense of Ancients (DOTA), büyük bir popülerite kazanmıştır. Bu oyun, çok oyunculu online savaş arenası (MOBA) türünün başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu iki gelişme, birbirini tamamlayan bir sürecin parçaları olarak, e-sporların mevcut statüsüne ulaşmasında belirleyici olmuştur (3).

2011 yılında, DOTA'nın ilk açık uluslararası turnuvası düzenlenmiştir. Dünyanın en iyi 16 takımının katıldığı bu turnuva, dört farklı dilde yayınlanmıştır ve birincilik ödülü 1 milyon dolar olmuştur. 2012 yılında da aynı miktarda ödül verilirken, 2014 yılından itibaren her yıl ödül havuzu kendi rekorunu kırmıştır. 2014 yılında ödül havuzu 5.028.308 dolar, 2015'te 6.616.014 dolar, 2016'da 9.139.002 dolar, 2017'de 10.862.683 dolar ve 2018'de 11.234.158 dolar olmuştur. Bu rakamlar, DOTA'nın dünyanın en büyük e-spor ödülleri sahip olduğunu belgelemektedir. Ödül havuzlarının büyüklüğü genellikle bu rakamların iki katından daha fazla olmaktadır (14, 15).

2016 yılına gelindiğinde, LoL Dünya Şampiyonası etkinliği, aynı anda 14,7 milyon izleyici ile doruğa ulaşmıştır ve toplam izleyici sayısı 43 milyon olmuştur. Bu sayılar, 2017 yılında 60 milyondan fazla izleyiciye ulaşarak bir önceki rekoru

geçmiştir. Bu, Amerika Birleşik Devletleri'nin en popüler spor ligleri olan MLB ve NBA'nin şampiyonluk etkinliklerinin toplam izleyici sayısını aşmaktadır. LoL, izleyici açısından e-sporun büyümesinin bir kanıtı olsa da Dota 2 turnuvaları e-sporun finansal olarak ne kadar büyük bir seviyeye ulaştığının göstergesidir (6). 2017 yılından itibaren, [esportsearnings.com](http://esportsearnings.com) tarafından toplanan verilere göre, e-spor için düzenlenen 3765 turnuvada toplam ödül miktarı 110,6 milyon dolara ulaşmıştır. Aynı yıl içerisinde gerçekleştirilen The International turnuvası, tek bir turnuvada 24,6 milyon dolarlık bir ödül havuzu sağlamıştır. 2017 yılından itibaren, Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC), e-sporun global büyüklüğünü ve popülaritesini göz önünde bulundurarak, bir gün Olimpik bir spor olabileceği ihtimaline dair ifadelerde bulunmuştur (16, 17).

E-sporların dünya çapında kabul görmesi ve düzenlenmesi için çeşitli ulusal ve uluslararası federasyonlar kurulmuştur. Bunların başında, 2008 yılında kurulan Uluslararası E-Spor Federasyonu (International Esports Federation - IESF) gelmektedir. IESF, e-sporun dünya genelinde tanınmasını ve düzenlenmesini sağlamak amacıyla ulusal e-spor federasyonlarını bir çatı altında toplar ve dünya çapında etkinlikler düzenler. Bölgesel düzeyde ise, çeşitli federasyonlar ve organizasyonlar bulunmaktadır (18, 19).

Türkiye'de ise, e-spor faaliyetlerini yürütmek ve geliştirmek amacıyla Türkiye E-spor Federasyonu (TESFED) 2018 yılında kurulmuştur. Federasyonun ilk başkanı Alper Afşin ÖZDEMİR' dir.

Günümüzde, e-sporlar çok çeşitli oyunları içermekte ve milyonlarca oyuncusu ve geniş bir izleyici kitlesi bulunmaktadır. Bu geniş yelpaze, e-sporların popülarliğinin önemli bir faktörü olup oyunculara ve izleyicilere çeşitli deneyimler sunmaktadır (20). E-sporların bu hızlı büyümesi, dijital oyunların popülarlığı, internetin yaygınlaşması ve rekabetçi oyunların çekiciliği ile birlikte geniş kitlelerin dikkatini çekmiştir (21).

Sonuç olarak, e-sporun tarihsel gelişimi, bilgisayar oyunlarının popülarliğinin hızlı artışı ve internetin yaygınlaşması ile gerçekleşmiştir. Gelecekte, e-sporların daha da büyüyeceği ve kitlelerin ilgisini çekeceği beklenmektedir. E-sporun bu hızlı evrimi, dijital teknolojilerin ve İnternet'in toplum üzerindeki etkisinin net bir göstergesidir (10).

## 2. E-Spor ve Oyun Tasarımı

### 2.1. E-Spor Oyunlarının Temel Özellikleri

E-spor oyunlarının belirgin temel özellikleri bulunmaktadır ve bu özellikler, oyunların bu popüler sektörün gerekliliklerini karşılamaktadır.

İlk olarak, adil ve dengeli bir rekabet ortamı oluşturma hedefi, bu oyunların öncelikleri arasında yer almaktadır. Bu, oyunun belirli bir çerçevesi içinde, her oyuncunun aynı potansiyel kazanma olanağına sahip olduğu anlamına gelmektedir. E-spor oyunları ideal olarak, bir oyuncunun başarısını yetenek, strateji ve takım oyunu gibi faktörlere dayandırmaktadır. Oyun mekaniği içinde rastgele oluşan avantajlar, yani şansa dayalı faktörler, adil bir rekabet ortamını bozabileceği için, bu tür rastgelelikler asgari seviyeye indirilmektedir (22).

Ayrıca, çoğu e-spor oyununun çok oyunculu ve çevrimiçi oynanabilir özellikleri bulunmaktadır. Bu durum, oyuncuların dünyanın herhangi bir yerinden diğer oyuncularla rekabet etme imkanını sağlamaktadır. Dijital çağın getirdiği bu olanaklar, geniş kitlelere ulaşmayı ve oyunları canlı olarak izleyicilere sunmayı kolaylaştırmaktadır. Bu durum, e-sporun küresel bir olgu haline gelmesinde ve uluslararası rekabetin doğmasında önemli bir rol oynamaktadır (23).

Son olarak, popüler e-spor oyunları genellikle oyunculardan yüksek düzeyde taktiksel ve stratejik düşünme becerisi gerektirir. Oyunlarda başarı elde etmek, sadece oyun mekaniklerine hâkim olmakla sınırlı değildir. Oyuncuların, geniş bir strateji ve taktik yelpazesi üzerinde düşünme yeteneği ve bu stratejileri doğru zamanda ve doğru yerde uygulayabilme kabiliyeti de oldukça önemlidir. Bu durum, e-sporların yalnızca eğlenceli bir zaman geçirme aktivitesi olmanın ötesinde, zihinsel ve stratejik yetenekleri ölçen, hatta geliştiren bir platform haline gelmesini sağlar (24). Bu bakımdan, e-sporlar hem eğlenceli bir aktivite hem de karmaşık ve rekabetçi bir deneyim sunar. Bu özellikler, e-sporların günümüzdeki popülerliğinin ve geniş kitlelerce benimsenmesinin temel sebeplerindendir.

## ***2.2. Oyun Tasarımında Rekabetçi Denge***

Özellikle e-spor oyunları için oyun tasarımındaki rekabetçi dengenin önemli bir unsur olduğu genellikle kabul edilir (25). Bu denge, oyunun her bir oyuncuya veya takıma adil bir başarı potansiyeli sağlama prensibine dayanmaktadır. İdeal bir durumda, bir oyuncunun veya takımın kazanma durumu onların yeteneklerine, stratejik düşünme becerilerine ve oyun içi iş birliğine dayanmalıdır. Herhangi bir oyuncunun veya takımın, oyunun mekanikleri veya özelliklerinden kaynaklanan rastgele veya haksız bir avantaja sahip olması, bu dengeyi bozar ve genellikle oyunun adil bir rekabet ortamı oluşturmamasını engeller.

Rekabetçi dengenin sağlanması, oyun tasarımcıları için karmaşık ve sürekli bir zorluk oluşturur. Bir e-spor oyununun genellikle sahip olduğu çok

sayıda değişken ve karmaşık oyun mekanikleri nedeniyle, bir denge bulmak ve bu dengeyi korumak oldukça zordur (26). Örneğin, bir oyunda çok sayıda farklı karakter, yetenek, silah veya strateji olabilir. Her biri oyunun genel dengesini ve rekabetçi doğasını önemli ölçüde etkileyebilir.

Oyun tasarımcıları bu zorlukları aşmak için çeşitli teknikler kullanırlar. Oyun mekaniklerinin dikkatli bir şekilde analizi, oyuncu geri bildirimlerinin sürekli toplanması ve oyun deneyiminin sürekli gözlemlenmesi ve analizi gibi yöntemleri içerir. Bu yaklaşımlar sayesinde, tasarımcılar oyunun dengesini sürekli olarak ayarlayabilir ve geliştirebilir, böylece adil ve rekabetçi bir oyun deneyimi sağlanabilir (27).

Özellikle çok oyunculu çevrimiçi oyunlarda, topluluk geri bildirimleri ve oyuncu verileri, dengenin sürekli olarak değerlendirilmesi ve düzenlenmesi için kullanılır. Bu, oyunun daima taze ve ilgi çekici kalmasını sağlar, ancak bu da oyun tasarımcıları ve geliştiricileri için ek bir yük oluşturur.

Profesyonel e-spor düzeyinde yarışabilmek için oyuncuların, oyunun en ince detaylarına ve mekaniklerine hâkim olacak şekilde yüksek seviyede yetenek ve bilgiye sahip olması gerekmektedir. Bu, oyun tasarımcılarına, oyunun her yönünün adil ve dengeli olmasını sağlamak için ekstra bir sorumluluk yükler. Profesyonel e-spor yarışmalarında, en ufak bir dengesizliğin bile büyük sonuçlara yol açabileceği, bu durumun da e-sporun adil ve eşit bir rekabet alanı olarak görülmesini tehdit edebileceği belirtilmektedir (28, 29).

Sonuç olarak, rekabetçi denge, oyun tasarımında ve özellikle e-sporlarda önemli bir unsur olarak kabul edilir. Bu denge, oyunun adil ve eşit bir rekabet ortamı sağlamasını gerektirir. Ancak, bu dengeyi sürdürmek ve korumak, oyunun başarısı ve oyuncu memnuniyeti açısından kritiktir.

### **3. E-Spor ve Toplum**

#### ***3.1. E-Sporun Kültürel ve Sosyal Etkileri***

Son yıllarda hızla büyüyen e-spor endüstrisi, kültürel ve sosyal bir fenomen olmuştur. Özellikle genç nesilleri etkileyen bu alanda, e-sporlar bireylerin eğlence anlayışını, sosyal etkileşimlerini ve hatta kariyer tercihlerini şekillendirme potansiyeline sahiptir (1). E-sporların genişleyen izleyici kitlesi ve hayran tabanı, yeni sosyal normların ve değerlerin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.

E-sporlar, çevrimiçi topluluklar ve sosyal ağlar aracılığıyla sosyal etkileşimler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu topluluklar, farklı kültürel,

coğrafi ve demografik arka planlardan gelen bireyleri bir araya getirir, böylece çeşitli düşüncelerin ve deneyimlerin bir araya gelmesini sağlar. Bu durum, farklı kültürel ve sosyal değerlerin anlaşılmasını ve kabulünü teşvik eder. E-sporların bu açıdan sunduğu fırsatlar, insanların birbirleriyle iletişim kurmasını, arkadaşlıklar kurmasını ve ortak ilgi alanları üzerinden bir araya gelmesini destekler. Bu da e-sporların sosyal bağların güçlenmesine katkı sağlayan önemli bir araç olduğunu gösterir (3).

E-sporlar, zengin ve kapsamlı ortamlarıyla insanları düşünmeye ve konuşmaya teşvik eder. Belirli özelliklere sahip olan bu ortamlar, ödüllendirici zorluklarıyla e-sporların popülerliğini artırır. E-sporların temelini oluşturan açık kurallar, oyuncuların hedeflerini ve deneyimlerini şekillendirerek önceden edinilmiş bilginin etkisini incelemek için uygun bir ortam sunar. Bu nedenle, e-sporlar, farklı araştırma sorularını incelemek için ideal bir platformdur ve ekolojik geçerlilik ile deneysel kontrol arasında benzersiz fırsatlar sunar (30).

Sonuç olarak, e-sporlar, dünya genelinde gençlerden yetişkinlere kadar birçok insanı etkileyen ve bir araya getiren bir fenomen haline gelmiştir. Bu popülerlik, amatör oyunculardan profesyonellere kadar geniş bir yelpazede insanları içine alır. E-sporlar, oyuncuların dijital becerilerini, stratejik düşünme yeteneklerini ve takım çalışması becerilerini geliştirirken, aynı zamanda eğlence ve rekabetçi bir ortam sunar. Bu nedenle, e-sporlar hem bireylerin kişisel gelişimine katkı sağlar hem de geniş kitlelerin ilgisini çekmeyi başaran önemli bir fenomendir (31, 32). Bu, aynı zamanda, farklı kültürel ve demografik arka planlardan gelen insanların bir araya gelerek farklı deneyimlerini ve perspektiflerini paylaşabileceği çevrimiçi toplulukların oluşmasına yardımcı olmuştur. Dolayısıyla yeni sosyal normların ve değerlerin kabulünü ve anlaşılmasını teşvik ederken, aynı zamanda çeşitli düşüncelerin ve deneyimlerin bir araya gelmesini sağlar (33, 34).

E-sporlar ayrıca, yüksek motivasyonlu düşünme ve iletişim ortamları sağlar. Bu ortamlar, e-sporların karmaşıklığına rağmen, belirli ve anlaşılır kurallarla tanımlanmıştır. Bu hem oyuncuların hem de izleyicilerin e-sporları anlamasını ve takip etmesini kolaylaştırırken aynı zamanda oyuncuların yeteneklerini ve stratejilerini geliştirmeleri için bir yol sağlar (35).

Tüm bu etkiler ve fırsatlar, e-sporların sosyal ve kültürel bir fenomen olarak yükselişini ve büyümesini sürdüreceğini göstermektedir. Bu, e-sporların gelecek yıllarda toplumumuz üzerindeki etkisini daha da artıracak ve daha fazla insanın e-sporların sunduğu fırsatları ve deneyimleri keşfetmesini sağlayacaktır (36).



### 3.2. E-Sporun Etik ve Hukuki Boyutları

E-sporların popülerliği ve hızla büyümesi, bir dizi etik ve hukuki sorunun gündeme gelmesine neden olmuştur. Bu sorunlar arasında e-sporcuların hakları ve refahı, hile yapma ve doping, eşitlik ve çeşitlilik ve oyunun dürüstlüğü gibi konular bulunur. “E-sporlar” terimi, bir spor video oyununun bir konsol veya bilgisayar üzerinde oynanmasını aşan bir kavramı ifade eder. Bu kapsamda, e-sporlar rekabet kurallarının ve turnuva yapılarının bilgisayar oyunlarına uygulanması olarak tanımlanabilir (37).

Profesyonel video oyunu maçları, oyuncuların bir seyirci karşısında birbirlerine karşı yarıştığı bir arenayı temsil eder. Bu meşru rekabet yapısının uygulanması, sıradan video oyunlarından e-sporları ayırt eder. Ancak e-sporların düzenlenmesi, etik ve hukuki meseleleri geleneksel sporlardan farklıdır. Geleneksel sporlarda, çeşitli paydaşlar iş birliği girişimi olarak bir lig oluştururken, e-sporlarda durum daha karmaşıktır. Oynanan oyunlar, oyun geliştiricilerinin fikri mülkiyeti olup, bu durum geleneksel sporlara uygulanabilir düzenlemelerin e-sporlara aynen uygulamayı zorlaştırır. Bu durum, e-sporların geleneksel sporlarla aynı düzeyde yasal koruma ve düzenleyici müdahaleye sahip olmamasına neden olur. Bu, e-sporların etik ve hukuki boyutlarına dair önemli bir konuyu gündeme getirir ve e-spor hukukuna dair mevcut anlayışımızı ve düşüncelerimizi genişletmek için değerli bir çerçeve oluşturur (38).

E-spor endüstrisinin düzenlenmesi ve yönetilmesi de önemli hukuki sorunlar arasında yer almaktadır. Yeni teknolojiler ve iş modelleri, geleneksel hukuki çerçeveleri zorlamakta ve sıkça mevcut düzenlemelerin yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır. Bu da yasaların ve düzenlemelerin, e-sporların kendine özgü özelliklerini ve ihtiyaçlarını daha iyi yansıtacak şekilde güncellenmesi veya yeniden yazılması gerektiğini göstermektedir (37).

E-sporların da tıpkı geleneksel sporlar gibi belli etik sorunlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir. E-Sporlar Dürüstlük Koalisyonu (ESIC) tarafından tanımlanan bu sorunlar genellikle kazanmak veya kaybetmek için yapılan hileler olarak ikiye ayrılır. Bu, hile yapan oyuncuya yardımcı olacak veya rakip oyuncunun oyununu sekteye uğratacak “hile kodları” veya hacklemeleri içerir. E-spor sektörü, yazılım hilelerine karşı oldukça hızlı bir şekilde mücadele etme yöntemleri geliştirmiştir. Çevrimiçi saldırılar veya Dağıtık Hizmet Engelleme (DDoS) saldırıları, e-sporların eleme turlarında oldukça yaygındır. Bir DDoS saldırısı, rakip takımın internet bağlantısını aşırı trafik yönlendirerek bozmak ve oyunlarını oynanamaz hale getirmek anlamına gelir. ESIC, DDoS saldırılarının kaynağının takip edilebilmesi ve gelecekteki saldırıları caydırmak amacıyla e-spor ligleri ve İnternet servis sağlayıcıları arasındaki ilişkilerin iyileştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Kaybetmek için hile

yapma genellikle maç düzenlemesi ve diğer bahis dolandırıcılıkları ve yapısal turnuva manipülasyonları şeklinde görülür. Bu tür hileler, e-sporların etik ve hukuki boyutlarında önemli bir konu haline gelmiştir (39-41).

Sonuç olarak, e-sporlarla ilgili etik ve hukuki meselelerin detaylıca incelenmesi ve ele alınması, bu dinamik sektörün sürdürülebilir ve adil bir biçimde büyümesi için elzemdir. E-sporların kendine özgü nitelikleri, geleneksel sporlara uygulanan düzenlemelerin bu yeni alana doğrudan transferini zorlaştırmakta, dolayısıyla sektöre özgü düzenlemelerin ve hukuki çözümlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Oyunun dürüstlüğünü, e-spor atletlerinin refahını ve sektörün genel bütünlüğünü koruma amacıyla, yazılım hileleri, çevrimiçi saldırılar, doping ve diğer etik sorunlara karşı önlem almak için daha geniş ve kapsamlı bir hukuki ve düzenleyici çerçevenin oluşturulması gerektiği sonucuna varılmaktadır. Bu çerçevede, e-sporların gelecekteki evrimini belirleyecek olan etik ve hukuki konuların üzerinde dikkatlice durulmalıdır.

## 4. E-Spor ve Ekonomi

### 4.1. E-Spor Sektörünün Ekonomik Boyutları

E-spor sektörü, profesyonel oyuncuların rekabetçi video oyunları oynadığı ve geniş bir izleyici kitlesi tarafından internet üzerinden veya televizyonlarda takip edildiği bir alan olarak hızla büyümektedir. Genellikle takım tabanlı çok oyunculu çevrimiçi savaş arenaları veya birinci şahıs nişancı türündeki oyunları içeren bu sektör, global oyun, e-spor ve mobil endüstrileri hakkında veri ve analiz sağlayan bir pazar araştırma şirketi olan Newzoo'nun analizlerine göre 2019'da 454 milyon olan küresel e-spor izleyici kitlesini 2022'de 645 milyona ulaştığı görülmektedir. Bu, sektörün yıllık bazda yaklaşık %15 oranında büyüdüğünü göstermektedir (42).

E-sporların popülaritesi, küresel ölçekte ciddi bir büyümeye işaret etmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar insanın video oyun turnuvalarını takip ettiği tahmin edilmekte ve bu, Formula 1 motor yarışlarının küresel izleyici kitlesinin iki katı, Baseball World Series'in televizyon izleyici kitlesinin sekiz katı ve 2019 Süper Kupa'nın izleyici sayısının 10 katı kadar büyük bir izleyici kitlesi anlamına gelmektedir. Bu popülarite, aynı zamanda oyunların canlı yayınlarını izleyen internet kullanıcılarının sayısında da görülmektedir. Yaklaşık her 10 internet kullanıcılarından 3'ü, toplamda 1,25 milyar gibi bir global izleyici kitlesini oluşturan, video oyunları izlemektedir. Bu artan izleyici sayısı ve büyüme, e-spor endüstrisinin gelir modelini şekillendirmektedir. Geleneksel spor takımları genellikle fiziksel mekanlara ve yerleşmiş bir fan

tabanına sahipken, e-spor takımları bu tür bir gelir akışından yararlanamaz. Bunun yerine, e-spor takımları, sponsorluk anlaşmalarından büyük oranda gelir elde eder. 2018 yılında, e-spor endüstrisinde sponsorluk anlaşmaları aracılığıyla 353,3 milyon ABD doları gelir elde edilmiştir. Ancak, e-spor sektörünün hızlı büyümesi, bazı özgün zorlukları da beraberinde getirir. Özellikle, popüler oyunlar ve takımların hızlı bir şekilde popülerliğini yitirebileceği ve bu durumun sponsorluk anlaşmalarının değerini düşürebileceği bir sektördür. Ayrıca, bu büyüme ve gelir modeli, e-spor pazarındaki çeşitli coğrafyalara da yansımaktadır. 2022’de Asya-Pasifik’in 1,5 milyar USD ile en büyük pazar payını elde etmesi bekleniyor. Avrupa ve ABD’nin ise 1,2 milyar USD ile ikinci sırayı paylaşacağı tahmin edilmektedir. Sabit genişbant eksikliği nedeniyle biraz geride olan Latin Amerika’nın ise 2022’de e-spor pazar payının sadece 100 milyon USD olacağı öngörülmektedir (43).

E-spor sektörünün bu dinamik büyümesi ve gelişimi, ilişkili şirketlerin iş performansına da olumlu yansımaktadır. Global video oyun ve e-spor segmenti şirketlerinin iş performansını ölçen Global Video Oyunları ve E-sporları Endeksi (MVESPO), son beş yıl içinde değerini üçe katlamıştır. Bu, e-spor pazarının bu şirketler ve yatırımcılar için sürekli kâr üretebildiğini göstermektedir. Geleneksel spordan önemli bir fark, e-sporların küresel bir yönetim organına sahip olmamasıdır. Bu durum, sektörün büyümesini ve gelişimini etkileyen çeşitli faktörlerin daha iyi anlaşılmasını gerektirir ve bu da e-spor sektöründeki işletmelerin ve yatırımcıların karar verirken bu faktörleri dikkate alması gerektiğini göstermektedir. Bu eğilim, e-spor takımlarının ve ilgili şirketlerin daha fazla yatırım alabileceği anlamına gelmektedir. Yatırımcılar ve potansiyel yatırımcılar, e-spor sektöründe büyüme ve kâr potansiyeli olduğunu kavradıklarında, sektöre yatırımlarını artırma eğilimi göstermektedirler (31, 44-47).

Özellikle büyüme potansiyeli ve kârlılık oranı yüksek olan sektörlerde yatırım yapmak, yatırımcılar için önemli bir strateji olabilir. Ancak, yatırım yapmadan önce, e-spor sektörünün de dahil olduğu herhangi bir sektör hakkında kapsamlı bir araştırma ve analiz yapmak önemlidir. Yatırımcılar, e-spor sektöründe yatırım yapmayı düşünürken, sektörün hızlı değişim hızını, belirli oyunların veya takımların popülerliklerindeki ani değişiklikleri ve küresel düzeyde düzenleyici bir organın olmayışını dikkate almalıdırlar.

#### ***4.2. Sponsorluklar ve Medya Hakları***

Yayıncılar ve e-spor oyuncularına yönelik sponsorluklar, çeşitli biçimlerde artarak önemli bir gelir kaynağı oluşturmaktadır. Örneğin, geniş izleyici

kitlelerine ulaşabilen popüler figürler, Ninja örneğinde olduğu gibi, sponsorları tarafından sağlanan ürün yerleştirmelerini canlı yayınlarında etkin bir şekilde kullanmaktadırlar. Bu durum, Y ve Z kuşaklarının oyun konsolları üzerinden alışverişe olan ilgisi göz önünde bulundurulduğunda, sponsorlar için önemli bir potansiyel oluşturmaktadır.

E-spor sektöründe, geleneksel sporlarda olduğu gibi, oyuncular genellikle takımlar tarafından desteklenir ve bu takımlar, farklı oyunlarda yer alan çok sayıda oyuncuyu bünyesinde barındırır. Bu durum hem takımların hem de sponsorların marka tanınırlığını artırma fırsatı sunar. E-spor oyuncuları ve yayıncıları, Twitch gibi çevrimiçi platformlarla iş birliği yaparak ek gelir elde ederler. İzleyicilerin yayıncıların kanallarına abonelikleri, oyuncular ve yayıncılar için gelir kaynağı oluştururken, sponsorlar da rekabetçi oyunun küresel çekiciliğini değerlendirerek markalarını küresel bir pazarda tanıtmaya imkân yakalarlar. Yüz milyonlarca kişinin çevrimiçi ve televizyonda bu maçları izlemesi, bu durumu mümkün kılar. Bu süreçte, canlı yayın sistemleri ve hizmetleri popülerliklerini öyle bir seviyeye yükseltmiştir ki, artık bu teknolojiler televizyonun bir rakibi olarak görülmektedir.

Buna rağmen, pazarlama sponsorlukları ve etkileşimlerin sorumluluğu, sosyal medya fenomenlerinin eylemlerine karşı dikkatli olmayı gerektirir. Çünkü yayıncılar, görüntüleri, sözleri ve eylemleri sürekli olarak paylaşıldığı ve denetlendiği için son derece görünür haldedirler. Bu durum, yanıltıcı eylemler içerisine girebilecek kişiler için bir risk teşkil eder. 2020'nin en büyük dövüş turnuvası olan Evo'nun iptali, bu durumun somut bir örneğidir. Turnuva, kurucusu Joey Cuellar hakkında ortaya çıkan cinsel taciz iddiaları sonucunda iptal edilmiştir. Twitch'in bu tür eylemler nedeniyle yayıncıları daha yakından izleme ve gerekirse yasaklama kararı alması, bu durumun ciddiyetini bir kez daha göstermiştir. Dolayısıyla, firmaların sadece sponsorluklarını uygun bir şekilde değerlendirmeleri değil, aynı zamanda organizasyonları ve toplulukları içinde değişim yaratmak için güçlü bir duruş sergilemeleri ve açıkça ifade etmeleri gerekmektedir (46, 48, 49).

E-sporlarla ilişkili sponsorlukların bir dizi faydası mevcut olup, bu faydaların belki de en çarpıcı olanı, marka farkındalığının ciddi anlamda artış göstermesidir. E-spor izleyici kitlesi her yıl %10,4 ile %12,3 arasında bir büyüme oranıyla genişlemekte ve bu eğilim sürekli olarak devam etmektedir. 2020'de 485 milyon civarında e-spor hayranı olduğu düşünülürken, bu sayının 2023'te 646 milyona yükselmesi öngörülmektedir. Bu durum, e-sporların Amerika Ulusal Futbol Ligi (NFL) seyircilerini geçerek diğer uluslararası

popüler sporlarla aynı düzeyde popülerlik elde edebileceğine işaret etmektedir (50, 51).

Günümüzde bile, e-sporlar tam kapasiteli futbol stadyumlarını doldurmayı başarmaktadır ve Staples Centre ve Madison Square Garden gibi prestijli arenalar, bu tür büyük etkinliklere ev sahipliği yapmaktadır. Örneğin, 2014 Futbol Dünya Şampiyonası'nda Almanya ile Amerika Birleşik Devletleri arasında oynanan maçı WatchESPN'de 1,7 milyon kişi izlediği düşünülürken, Intel Extreme Masters Katowice e-spor turnuvasını YouTube ve Twitch üzerinden 46 milyon hayranın takip ettiği görülmüştür. Bu veriler, rekabetçi oyunların, bazen aşacak bir düzeyde olmasa bile, birçok geleneksel sporla aynı popülerliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, birçok analiste e-sporların geleceğin eğlence fenomeni olabileceği konusunda fikir vermiştir (52, 53).

E-spor dünyası, sponsorluklar ve medya hakları açısından hızla büyümekte olup, bu alandaki gelişmeler özellikle Y ve Z kuşaklarının ilgisini çekmektedir. Bu durum, markaların kendilerini daha geniş kitlelere tanıtmaya fırsatını beraberinde getirmektedir. Ancak bu geniş görünürlük, sponsorların ve yayıncıların eylemleri konusunda dikkatli olmalarını zorunlu kılmaktadır. Yayıncıların görüntüleri, sözleri ve eylemleri sürekli paylaşılmakta ve denetlenmekte olduğu için, her türlü yanıltıcı ya da olumsuz davranış büyük kitleler tarafından hızla fark edilebilmektedir. Bu durum, sponsorlar ve yayıncılar arasındaki iş birliğinin etik ve şeffaf bir şekilde yürütülmesinin önemini vurgulamaktadır.

E-sporların, sadece genç nüfusla sınırlı kalmayıp, genel bir popülerlik kazanma yolunda olduğunu belirtmek önemlidir. Artan izleyici sayıları ve büyük etkinliklerin düzenlendiği prestijli mekanlar, bu durumu destekler niteliktedir. Bu veriler, rekabetçi oyunların, geleneksel sporlarla eşit seviyede popülerlik kazanabileceğini, hatta bazı durumlarda aşabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, e-sporların hızlı büyüme ve genişleyen izleyici kitlesi, onları geleceğin eğlence fenomeni olma potansiyeli ile sunmaktadır. Ancak bu potansiyelin tam anlamıyla gerçekleştirilebilmesi için, etik kuralların ve açık iletişimin, sponsorluklar ve medya hakları konularında büyük bir önemi bulunmaktadır (43, 54, 55).

## 5. Gelecek Perspektifleri

### 5.1. Teknolojik Gelişmeler ve E-Spor

E-sporların ve teknolojinin evrimi, spor sektörünün son yıllardaki dönüşümünde belirleyici bir faktör haline gelmiştir. E-spor endüstrisi, hızla

büyüyük hem stadyumları hem de online platformları dolduran büyük kitleleri kendine çekmekte ve Olimpiyatlar gibi prestijli spor etkinliklerine dahil olma hedefi gütmektedir. Ayrıca, bu endüstri spor sektöründe yeni iş fırsatları yaratmaktadır. Ancak, bu hızlı gelişim beraberinde doping, maç düzeltme, ayrımcılık gibi adil oyun ve spor bütünlüğü ile ilgili sorunları da getirebilmektedir.

Artan yatırımlar ve geniş çaplı uluslararası turnuvalarla e-sporlar, spor sektöründeki bu dönüşümü hızlandırmaktadır. Bireysel ve takım performansının ön plana çıktığı bu alanda, başarıya ulaşmada iletişim ve takım zekâsının önemli olduğu görülmüştür. Bu, performansı izleme teknolojilerinin ve klinik düzeyde değerlendirme olanağı sunan araçların yaygınlaşmasını sağlamıştır. Ancak, e-sporlarda fizyolojik izleme henüz rutin bir uygulama olmamıştır.

Diğer yandan, dijitalleşme süreci, atletik performansın ölçülmesi ve izlenmesi alanında önemli değişiklikler getirmiştir ve bu değişikliklerin spor sektörü üzerindeki etkisi her geçen gün artmaktadır (56, 57). Önümüzdeki yıllarda, izleme cihazlarının ve diğer dijital araçların, performans değerlendirmesi, iyileştirme, sakatlık önleme ve genel yönetim için e-spor takımlarının ayrılmaz bir parçası olacağı öngörülmektedir.

Bu evrimin son örneklerinden biri olarak, Sanal Gerçeklik (VR) e-sporları ön plana çıkmaktadır. VR teknolojisinin sağladığı fiziksel hareketlerle çok oyunculu rekabetçi oyunları birleştirir. Tüketici seviyesi VR teknolojilerinin mevcudiyeti ve e-sporların milyar dolarlık bir endüstriye dönüşmesi sayesinde VR e-sporları, son yıllarda yeni bir trend olarak ortaya çıkmıştır. VR e-sporlarının, fiziksel varlık, teknoloji ve seyircinin oyunları nasıl izlediği ve oyunlarla nasıl etkileşim kurduğu gibi unsurlarla geleneksel e-sporlardan ayrıldığını görmekteyiz. Düzenli meraklılar için, tüketici seviyesi VR, rekabetçi VR oyunlarını evden daha erişilebilir hale getirirken, bazı teknoloji şirketleri (örneğin, True VR, Zero Latency) grup oyuncular için serbest dolaşım rekabetçi VR eğlence deneyimleri sağlar. Ancak, VR e-sporlarına olan ilgi artmasına rağmen, oyunculara sunulan çok oyunculu rekabetçi VR oyun başlıkları çok azdır. Bu durum, VR teknolojilerinin sağladığı imkanları kullanarak VR e-spor oyunlarında yenilik yapma fırsatını beraberinde getirmektedir (58).

Sanal Gerçeklik (VR) teknolojisi alanında son dönemde kaydedilen ilerlemelere yönelik değerlendirmeler, sektördeki yenilikçi atılımları öne çıkarır. 5 Haziran 2023 tarihinde Apple'ın insanlar tarafından dört gözle beklenen karma gerçeklik başlığı Apple Vision Pro'yu resmi olarak tanıtmıştır. Bu devrimsel cihaz,

her bir göz için 4K çözünürlükte ekranlar ve 5000 nit parlaklık sağlamaktadır. Geleneksel bilgisayarların aksine fiziksel bir ekranın kullanımından ziyade, bu cihazın çıktısı, iki küçük yüksek çözünürlüklü ekran aracılığıyla kullanıcının gözlerine direkt olarak projekte edilebilmektedir. Primal kullanıcı arayüzü, göz izleme, el hareketleri ve kameralar gibi sensörlerle çalışan bu cihaz klavyeler veya dokunmatik ekranlar gibi fiziksel kontrol cihazlarının ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır (59).

Bu teknolojik yenilik, VR e-sporlarının sadece çok oyunculu rekabetçi oyunlar bağlamında değil, aynı zamanda geniş VR teknolojisi uygulamalarında büyüme ve inovasyon fırsatlarını beraberinde getirir. Apple Vision Pro'nun piyasaya sürülmesi, VR e-spor oyunlarına yeni bir boyut kazandırabilecek ve VR deneyimini daha ileri bir seviyeye taşıyabilecek teknolojik ilerlemelerin somut bir örneğini sunmaktadır. Bu, gelişmiş VR teknolojilerinin hem kullanıcı deneyimini genişletme hem de e-sporların yaratıcı ve eşsiz bir biçimde genişlemesi için kullanılacak çeşitli fırsatları ifade etmektedir.

### ***5.2. E-Sporun Geleceği: Sorunlar ve Fırsatlar***

E-sporlar, genellikle bilgisayar oyunlarına dayanan düzenlenmiş rekabetçi etkinliklerdir ve bu alandaki gelişmeler, son yıllarda spor sektöründeki dönüşümleri belirleyen en önemli faktörlerden biri olmuştur. Teknolojiye ve internete erişimin artmasıyla, e-sporlar sadece stadyumları doldurmakla kalmıyor, aynı zamanda online platformlarda büyük kitleler çekiyor ve Olimpiyatlar gibi önemli spor etkinliklerine dahil olma potansiyeli bulunuyor. Ayrıca, e-sporlar yeni iş fırsatları oluşturuyor ve gençlerin sporla olan etkileşimini yeniden şekillendiriyor. Ancak, bu hızlı büyüme, e-sporların adil oyun, doping, maç manipülasyonu ve ayrımcılık gibi spor bütünlüğü sorunlarıyla karşı karşıya olduğu anlamına da gelir (37).

E-sporlar, artan yatırımlar ve büyük ölçekli uluslararası turnuvalar sayesinde, spor sektöründeki bu dönüşümü hızlandırıyor. Özellikle e-sporlarda, başarının anahtarının, bireysel ve takım performansını artırmanın yanı sıra, etkili iletişim ve takım zekâsı gibi özelliklere bağlı olduğu görülüyor. Bu, performansı izleme teknolojilerinin ve klinik düzeydeki değerlendirmelerin kullanımını gerektiriyor. Ancak, e-sporlarda fizyolojik izlemenin henüz rutin bir uygulama olmadığına dikkat çekmek önemlidir. Dijitalleşme süreci, atletik performansın nasıl ölçüldüğü ve izlendiği konusunda önemli değişikliklere yol açmıştır ve bu değişikliklerin spor sektörü üzerindeki etkisi giderek artmaktadır. Önümüzdeki yıllarda, izleme cihazları ve diğer dijital araçların, e-spor takımlarının performans



değerlendirmesi, iyileştirme, sakatlık önleme ve genel yönetiminde kritik bir rol oynayacağına inanılmaktadır (60, 61).

E-sporların yükselişiyle birlikte, tüketici izleme teknolojileri ve klinik düzeyde değerlendirmelere olan erişim artmaktadır. Akıllı saatler ve fitness izleme cihazları gibi teknolojik ürünlerin pazar değeri, 2023 yılına kadar 62 milyar dolara çıkmakta ve bu, söz konusu teknolojilerin öneminin hızla arttığını göstermektedir. Bu cihazların işlevselliği genişlemekte, kalp atış hızı ve uyku analizi gibi parametrelerin ötesine geçmekte ve fizyolojik olmayan parametrelerin yanı sıra vücut fonksiyonlarını doğrudan veya dolaylı olarak ölçebilen parametreler üzerindeki ilgiyi de artırmaktadır. Kalp atış hızı izleme gibi teknolojiler, pilotların eğitim sırasındaki stres seviyelerini etkili bir şekilde izlemek için çeşitli mesleklerde ve spor dallarında kullanılmaktadır. Bu tür teknolojilerin kullanımı, e-sporların performansını izleme ve geliştirme kapasitesini önemli ölçüde artırmaktadır (57, 62-65).

Sonuç olarak, e-sporlar büyümeye devam ettikçe, bu alandaki sorunların çözülmesi gerekmektedir. Bu sorunlarla başa çıkmak ve bu alanda adil ve eşit bir ortam yaratmak için etkili yönetim ve düzenlemelerin oluşturulması gerekmektedir. E-sporların gelecekteki gelişimini desteklemek ve bu sorunları etkili bir şekilde çözmek, e-sporların sektörün genel gelişimine ve spor sektörünün genel olarak dönüşümüne katkıda bulunacaktır.

## 6. Sonuç

E-sporlar, sadece bir oyun dünyası olmanın ötesinde, organizasyon ve rekabet gibi karmaşık unsurları içeren, giderek popülerleşen bir alandır. Geleneksel sporlarla birçok benzerliği bulunsada, e-sporlar özgün bir izleyici kitlesi ve etkileşim biçimine sahiptir. Özellikle genç ve genç yetişkinler arasında popülerliği artan bu olgu, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönleriyle de dikkat çekicidir. E-sporun süper yıldızları da geleneksel sportlardaki muadilleri kadar olmasada, önemli bir popülerliğe ve takipçi kitlesine sahiptir.

Ancak, e-sporların bu hızlı yükselişi, ‘gerçek’ spor olup olmadığı gibi tartışmalara da yol açmıştır. Akademik araştırmalar, bu yeni fenomenin etkilerini daha derinlemesine anlamak için önemli bir kaynaktır. Bu yükselen alandaki araştırmalar, e-sporların sadece oyun olmanın çok ötesinde, toplumsal ve kültürel bir olgu olarak kabul edilmesine yardımcı olabilir. E-sporların potansiyelini ve etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla akademik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalar, e-sporların oyun dünyasının çok ötesinde bir olgu olduğunu ve bu alanda daha derinlemesine araştırmalar ve tartışmalar yapılması gerektiğini açıkça göstermektedir.



## KAYNAKÇA

1. Wagner MG. On the Scientific Relevance of eSports. International conference on internet computing: Las Vegas, NV, 2006.
2. Seiffert R, Szymiski D, Krutsch W. E-Sports/Computer Sports. Injury and Health Risk Management in Sports: A Guide to Decision Making. 2020: 741-44.
3. Jenny SE, Manning RD, Keiper MC, et al. Virtual (ly) athletes: where eSports fit within the definition of “Sport”. *Quest*. 2017; 69: 1-18.
4. Hamilton W, Kerne A, Robbins T. High-performance pen+ touch modality interactions: a real-time strategy game eSports context. Proceedings of the 25th annual ACM symposium on User interface software and technology, 2012.
5. Seo Y. Professionalized consumption and identity transformations in the field of eSports. *Journal of Business Research*. 2016; 69: 264-72.
6. Parry J. E-sports are not sports. *Sport, ethics and philosophy*. 2019; 13: 3-18.
7. Hutchins B. Signs of meta-change in second modernity: the growth of e-sport and the World Cyber Games. *New Media & Society*. 2008; 10: 851-69.
8. Hamari J, Sjöblom M. What is eSports and why do people watch it? *Internet research*. 2017; 27: 211-32.
9. Kent SL. *The Ultimate History of Video Games, Volume 1: From Pong to Pokemon and Beyond... the Story Behind the Craze That Touched Our Lives and Changed the World*. Crown, 2010.
10. Taylor TL. *Raising the stakes: E-sports and the professionalization of computer gaming*. Mit Press, 2012.
11. Mochocki M. *Games with History, Heritage, and Provocation*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 2022.
12. Seo Y. Electronic sports: A new marketing landscape of the experience economy. *Journal of marketing management*. 2013; 29: 1542-60.
13. Griffiths MD, Davies MN, Chappell D. Breaking the stereotype: The case of online gaming. *CyberPsychology & behavior*. 2003; 6: 81-91.
14. Li R. *Good luck have fun: The rise of eSports*. Simon and Schuster, 2017.
15. Witkowski E. On the digital playing field: How we “do sport” with networked computer games. *Games and Culture*. 2012; 7: 349-74.
16. Jacobson JM. *The essential guide to the business & law of esports & professional video gaming*. CRC Press, 2021.
17. Adams KL, Billings AC, Bowman N, et al. *Understanding esports: An introduction to the global phenomenon*. Rowman & Littlefield, 2019.

18. <https://iesf.org>.
19. Hallmann K, Giel T. eSports–Competitive sports or recreational activity? *Sport management review*. 2018; 21: 14-20.
20. Lee D, Schoenstedt LJ. Comparison of eSports and traditional sports consumption motives. *ICHPER-SD Journal Of Research*. 2011; 6: 39-44.
21. Jonasson K, Thiborg J. Electronic sport and its impact on future sport. *Sport in society*. 2010; 13: 287-99.
22. Brito A. Book Review: The Esports Education Playbook Empowering Every Learner Through Inclusive Gaming. *International Journal of eSports Multidisciplinary Research (IJEMR)*. 2022; 2: 1-4.
23. Mora-Cantallos M, Sicilia M-Á. Team efficiency and network structure: The case of professional league of legends. *Social Networks*. 2019; 58: 105-15.
24. Macey J, Tyrväinen V, Pirkkalainen H, et al. Does esports spectating influence game consumption? *Behaviour & Information Technology*. 2022; 41: 181-97.
25. Deterding CS, Stenros J, Montola M. Against” Dark Game Design Patterns”. *DiGRA’20-Abstract Proceedings of the 2020 DiGRA International Conference: York, 2020*.
26. Su Y, Backlund P, Engström H. Comprehensive review and classification of game analytics. *Service Oriented Computing and Applications*. 2021; 15: 141-56.
27. Domínguez EP. Beyond the old game design: a new design paradigm in Game Studies through CK Theory. 2023.
28. Bányai F, Griffiths MD, Demetrovics Z, et al. The mediating effect of motivations between psychiatric distress and gaming disorder among esports gamers and recreational gamers. *Comprehensive psychiatry*. 2019; 94: 152117.
29. Lowood H. *TL Taylor: A Conversation on Game Studies, History, and Interventions*. ROMchip. 2019; 1.
30. Coon J, Etz A, Scontras G, et al. Esports as a Cultural Microcosm for Studying Psycholinguistics. *Games and Culture*. 2023: 15554120231164554.
31. Block S, Haack F. eSports: a new industry. *SHS Web of Conferences: EDP Sciences*, 2021.
32. Saiz-Alvarez JM, Palma-Ruiz JM, Valles-Baca HG, et al. Knowledge management in the esports industry: sustainability, continuity, and achievement of competitive results. *Sustainability*. 2021; 13: 10890.

33. Singer D, Chi J. The keys to eSports marketing: Don't get "ganked". Mckinsey & Co. 2019.

34. Iqbal M. Twitch revenue and usage statistics (2020). Business of Apps. 2020.

35. Billings AC, Hou J. The origins of esports. Understanding esports: An Introduction to the global phenomenon. 2019; 31.

36. Anđelić B, Bianco A, Maksimović N, et al. A milestone in the era of esports: The Olympics through the lens of virtual reality. *Frontiers in Psychology*. 2022; 13: 990189.

37. Holden JT, Kaburakis A, Rodenberg R. The future is now: Esports policy considerations and potential litigation. *J Legal Aspects Sport*. 2017; 27: 46.

38. Ghoshal A. Ethics in esports. *Gaming Law Review*. 2019; 23: 338-43.

39. Katsabian T, Adams R. CAMBRIDGE INT'L L. J. 241 (Dec. 2019). COMPUTERS, TECHNOLOGY AND THE LAW. 171.

40. Jacobson J. The essential guide to the business & law of esports & professional video gaming. CRC Press, 2021.

41. Windholz E. Governing esports: public policy, regulation and the law. *Regulation and the Law*. 2020; 1.

42. Orme S. Playing to win: the global esports industry and key issues. *The Video Game Debate 2*: Routledge, 2020.

43. Zhang Y, Liu R. Economic Sources behind the Esports Industry. 2022 7th International Conference on Financial Innovation and Economic Development (ICFIED 2022): Atlantis Press, 2022.

44. Mangeloja E. Economics of esports. *Electronic Journal of Business Ethics and Organization Studies*. 2019; 24.

45. McGehee G, Cianfrone B. Marketing Sport through an esports Extension: Understanding the esports Market. Sport Marketing Association Conference XVII, 2019.

46. Lehnert K, Walz A, Christianson R. The booming esports market: a field day for fans. *Journal of Business Strategy*. 2022; 43: 122-28.

47. Nyström A-G, Mccauley B, Macey J, et al. Current issues of sustainability in esports. *International Journal of Esports*. 2022; 1: 1.

48. Funk DC, Pizzo AD, Baker BJ. eSport management: Embracing eSport education and research opportunities. *Sport Management Review*. 2018; 21: 7-13.

49. Mooney C. Inside the E-sports Industry. Norwood House Press, 2017.

50. Ströh JHA. The eSports market and eSports sponsoring. Tectum Verlag Marburg, 2017.

51. Shabir N. Esports: The Complete Guide 17/18: A guide for gamers, teams, organisations and other entities in, or looking to get into the space. Self-published, 2017.

52. Franke T. The perception of eSports-mainstream culture, real sport and marketisation. *eSports yearbook*. 2013; 14: 111-44.

53. Freitas BDA, Contreras-Espinosa RS, Correia PÁP. A model of the threats that disreputable behavior present to esports sponsors. *Contemporary Management Research*. 2021; 17: 27-64.

54. Wong D, Meng-Lewis Y. Esports: an exploration of the advancing esports landscape, actors and interorganisational relationships. *Sport in Society*. 2022: 1-27.

55. Cranmer EE, Han D-ID, van Gisbergen M, et al. Esports matrix: Structuring the esports research agenda. *Computers in Human Behavior*. 2021; 117: 106671.

56. Hilvoorde Iv. eSports and digitalization of sports. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2022; 4: 1040468.

57. Koshy A, Koshy GM. The potential of physiological monitoring technologies in esports. *International Journal of Esports*. 2020; 1.

58. Turkey S, Formosa J, Cuthbert R, et al. Virtual Reality Esports-Understanding Competitive Players' Perceptions of Location Based VR Esports. *Proceedings of the 2021 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*, 2021.

59. Waisberg E, Ong J, Masalkhi M, et al. Apple Vision Pro and why extended reality will revolutionize the future of medicine. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2023: 1-2.

60. Pizzo AD, Kunkel T, Jones GJ, et al. The strategic advantage of mature-stage firms: Digitalization and the diversification of professional sport into esports. *Journal of Business Research*. 2022; 139: 257-66.

61. Calcaterra C, Kaal W. Decentralization: Technology's impact on organizational and societal structure. *Walter de Gruyter GmbH & Co KG*, 2021.

62. Deterding S. The ambiguity of games: Histories and discourses of a gameful world. 2014.

63. Bianchi C, Tuzovic S, Kuppelwieser VG. Investigating the drivers of wearable technology adoption for healthcare in South America. *Information Technology & People*. 2023; 36: 916-39.

64. Ahn J, Collis W, Jenny S. The one billion dollar myth: Methods for sizing the massively undervalued esports revenue landscape. *International Journal of Esports*. 2020; 1.

65. Regula M, Socha V, Kutilek P, et al. Study of heart rate as the main stress indicator in aircraft pilots. *Proceedings of the 16th International Conference on Mechatronics-Mechatronika 2014: IEEE*, 2014.

# SAĞLIK HİZMETLERİNDE BÜYÜK VERİ

## *Big Data in Health Care*

**Sema DALKILIÇ**

*(Dr. Öğr. Üyesi), Yozgat Bozok Üniversitesi  
İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Yönetimi  
E-mail: sema.karatas@yobu.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-0620-6195*

### 1. Giriş

**T**eknolojik gelişmeler sağlık alanında da etkisini göstermiştir. Özellikle veri bilimi ve yapay zekâ gibi alanlardaki ilerlemeler, sağlık sektöründe yeni olanaklar ve çözümler sunmaktadır. Bu yenilikçi yaklaşımın bir sonucu olarak, sağlık hizmetlerinde büyük veri analizi giderek daha önemli bir rol oynamaktadır.

Büyük veri, çeşitli kaynaklardan toplanan, depolanan ve analiz edilen büyük miktarda veri setlerini ifade eder. Sağlık alanında da hastaneler, klinikler, sağlık sigortası şirketleri ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından elde edilen verilerin hacmi sürekli olarak artmaktadır. Elektronik sağlık kayıtları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme verileri, genetik profiller ve hasta geçmişleri gibi çeşitli kaynaklardan gelen bu veriler, sağlık çalışanlarına ve araştırmacılara geniş bir perspektif sunmaktadır.

Büyük veri analizi, sağlık sektöründe çeşitli faydalar sağlamaktadır. Öncelikle, büyük veri analitiği, hastaların sağlık durumları hakkında daha iyi bir anlayış elde etmeyi sağlar. Büyük veri setlerinin analizi, belirli hastalıkların teşhis ve tedavisini geliştirmek için kullanılabilir. Ayrıca, büyük veri analitiği, salgın hastalıkların izlenmesi ve kontrol altına alınması gibi toplum sağlığı önlemlerinde de etkili olabilir.

Büyük veri analizi aynı zamanda sağlık hizmetlerinin verimliliğini artırabilir. Örneğin, sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastaların tıbbi kayıtlarını

ve klinik sonuçlarını analiz ederek, tedavi yöntemlerini optimize edebilir ve kaynakları daha etkin bir şekilde kullanabilir. Büyük veri analizi ayrıca, maliyetleri düşürme potansiyeli taşıırken, kaliteli sağlık hizmeti sunumuna da katkı sağlayabilir.

Ancak, büyük veri analizi sağlık sektöründe bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir. Veri gizliliği ve güvenlik endişeleri, sağlık bilgilerinin korunması gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca, büyük veri setlerinin yönetimi ve analizi için uygun altyapı, teknolojik yetenekler ve uzmanlık gerekmektedir.

Bu derlemede büyük veri; sağlık hizmetlerinde büyük veri, avantajları dezavantajları, kullanım alanları gibi alt başlıklarda irdelenmiştir.

## 2. Büyük Veri

Büyük veri, temel olarak hacim, çeşitlilik, değişkenlik ve hız özelliklerinde, etkin depolama ve analiz için ölçeklenebilir olan kapsamlı veri kümelerinden oluşur. Hacim (veri kümesinin boyutu); Çeşitlilik (farklı türde veriler); Hız (akış hızı); ve Değişkenlik gibi konuşma dilinde büyük verinin 'v' leri olarak bilinen özellikleri vardır. (1)

Bir veri kümesinin Büyük veri olabilmesi için boyut gereksinimini tanımlamak zordur, Büyük Veri, boyutu tipik veritabanı yazılım araçlarının yakalama, saklama, yönetme ve analiz etme yeteneğinin ötesinde bir veri kümesini ifade eder. Veri yaşam döngüsü aşağıdaki dört aşamadan oluşur: (1)

1. Toplama: Bu aşama verileri orijinal biçiminde (yani ham veri) toplar ve depolar.

2. Hazırlık: Bu aşama ham verileri temizlenmiş, organize bilgilere dönüştüren süreçlerin toplanmasını içerir.

3. Analiz: Bu aşama organize bilgilerden sentezlenmiş bilgi üreten teknikleri içerir.

4. Eylem: Bu aşama, işletme için değer yaratmak amacıyla sentezlenmiş bilgileri kullanan süreçleri içerir.

2009'da Google Flu, yalnızca Google sorgularını analiz ederek, grip benzeri hastalık oranlarını, oldukça karmaşık ve pahalı izleme ağı kadar doğru tahmin ettiğinde, bazı analistler modern sağlık hizmetlerinin tüm sorunlarının büyük verilerle çözülebileceğini iddia etmeye başlamıştır. (2) Tıbbi büyük veriler özellikle zengin ama hassas bir büyük veri türüdür ve araştırmacılar ve diğer analistler için bir kaynak olarak büyük umut vaat etmektedir (3).

Google tıbbi sorguları içerenler de dahil olmak üzere bütün kullanıcıların web aramalarını saklı tutar ve gerektiğinde kendi amaçları ya da devlet isteği üzerine kullanabilir ayrıca müşteri satın alma kayıtları, tweetler, facebook girişleri de çok fazla sağlık bilgisi ortaya çıkarabilir ve bazı şirketler bu tarz kaynaklardan elde ettikleri verileri (demografik, davranışsal, yaşam tarzı, finansal) satmaktadır (3).

Dünya çapında 400 şirketin katıldığı bir çalışma sonucunu aktaran Wang (2018) katılımcıların %77 sinin büyük veri analitiğini etkili bir şekilde kullanmak adına herhangi bir stratejilerinin olmadığını belirtmiş, özellikle sağlık kuruluşlarında büyük veri analitiği uygulayarak sağlık hizmeti dönüşümü hala çok erken aşamada olduğunu vurgulamış ve sağlık hizmeti sunan ortamlarda büyük veri analizi ile başarılı olmak için 5 strateji önermiştir. Bunlar (Büyük) veri yönetişiminin uygulanması, Bilgi paylaşım kültürünün geliştirilmesi, Önemli personelin büyük veri analizi kullanması için eğitilmesi, Bulut bilişimin kuruluşun büyük veri analizine dahil edilmesi ve Büyük veri analitiğinden yeni iş fikirleri üretmek (4).

## ***2.1. Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri***

Sağlık hizmetlerinde Büyük veri, büyük boyutlarının ötesinde, gözlemlenebilir bir olgu hakkında eyleme geçirilebilir bilginin çıkarılması sürecini kolaylaştıran bazı benzersiz özellikleri olan karmaşık veri kümelerini ifade eder (5).

Sağlık hizmetlerinde her zamankinden daha hızlı ve çok çeşitli üretilen yüksek hacimli elektronik bilgi akışı karmaşıklığa sebep olmaktadır. Sonucunda hem hizmet sunucuları hem de hastalar için zaman ve maliyet sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle sağlık kuruluşları, kaliteli bir hasta deneyimi sunmak, kurumun performansını artırmak ve hatta yeni, daha etkili iş modelleri oluşturmak için organizasyon kaynaklarını birleştirmelerini sağlayacak etkili bilgi teknolojisi yapıları aramaktadır (4).

Sağlık hizmetlerinde büyük verinin yayılması, hasta ve sistem için neyin uygun ve doğru olduğunu anlamının da bir yoludur (6).

### ***2.1.1. Veri Kaynakları***

İnce ve arkadaşları (2018), büyük veri kaynaklarını olarak ‘elektronik sağlık kayıtları (EHR) verileri, yapılandırılmış ve yapılandırılmamış EHR verileri, klinik metin madenciliği, tıbbi görüntüleme verileri, genomik



veriler, davranışsal veriler, klinik karar destek sistemleri, devlet kaynakları, laboratuvarlar, eczaneler, sigorta şirketleri ve aynı zamanda farklı sağlık hizmetleri sağlayıcılarının verileri, nesnelerin interneti, tele tıp cihazları, giyilebilir monitörler ve cihazlar, akıllı telefonlar' olduğunu belirtmiş ancak sağlık kurumlarında yöneticiler ile yaptığı çalışmada yöneticilerin sadece klinik bilgi sistemleri ve ödeme kurumlarının büyük veri kaynağı olarak kullanılabileceği bulgusuna ulaşmış ve bu konuda bilgi eksikliği olduğu sonucuna ulaşmıştır (7). Bunların dışında Altındış (2018), sağlık sektöründe büyük veri kaynaklarını; hastalara ait demografik veriler, ilaçlar, alerjiler, vital bulgular, aşılar, patoloji raporları, sağlık hizmeti sunucularının notları, fatura kayıtları gibi mali belgeler, akıllı sayaçlar ve uzaktan algılayıcılar sensörlerden gelen veriler, parmak izleri, cihazlarından elde edilen veriler, retina taramaları, Facebook, Twitter gibi sosyal medya platformlarında kullanıcıların paylaştığı veriler, sosyal etkileşimlerini ve duygularını içeren veriler, sağlık davranışlarını, bireylerin günlük hayatlarındaki egzersiz alışkanlıklarını ve diğer yararlı yada zararlı alışkanlıkları, kilo değişimleri, beslenme şekilleri, tükettikleri gıdalar gibi yapılandırılmış yada yapılandırılmamış verilerdir şeklinde ifade etmiştir (8).

Giyilebilir sağlık cihazları ve mobil uygulamalar tüketiciler arasında oldukça popüler hale gelmiş ve diyet, fitness, uyku, kalp hızı ve ritim, kan basıncı, kan şekeri gibi verileri izlemek için uygun bir yöntem sağlamıştır. Mobil uygulamalar ve cihazlardan toplanan hasta tarafından üretilen sağlık verileri, bakım ekipleri tarafından görülür ve paylaşılırsa kronik hastalıklarda acil durumları önlemek için uzaktan hasta izlemek ve zamanında müdahale için bir imkân sunmakta ve bu işlemler hasta eğitimi ve kendi kendini izlemenin kolaylaştırılmasına yardımcı olmaktadır (9).

Büyük verilerin beş farklı kategori veya bilgi akışı içerdiği söylenebilir: (10)

1. Web ve sosyal medya verileri: Facebook, Twitter, LinkedIn ve bloglar gibi sosyal medyadan tıklama akışı ve etkileşim verileri. Ayrıca sağlık planı web sitelerini, akıllı telefon uygulamaları gibi dijital ortamları da içerebilir.

2. Makineden makineye veriler: Sensörlerden, sayaçlardan ve diğer cihazlardan okumalardır.

3. Büyük işlem verileri: Sağlık hizmeti talepleri ve diğer fatura kayıtları, yarı yapılandırılmış ve yapılandırılmamış biçimlerde giderek daha fazla sunulmaktadır.

4. Biyometrik veriler: Parmak izleri, el yazısı, genetik, retina taramaları ve benzeri veri türleridir. Bu aynı zamanda röntgenleri ve diğer tıbbi görüntüleri,

kan basıncını, nabız ve nabız oksimetre okumalarını ve diğer benzer veri türlerini de içerir.

5. İnsan tarafından oluşturulan veriler: Elektronik tıbbi kayıtlar (EMR'ler), doktorların notları, e-posta ve kâğıt belgeler gibi yarı yapılandırılmış ve yapılandırılmamış verilerdir.

Kullanılabilirliğin artması ile sağlık kuruluşları, dijitalleştirilmiş klinik kayıtlardan ve görüntüleme verilerinden bilgi çıkarmayı benimsemiştir (11). Örneğin, kişisel sağlık sinyalleri (cihazlar, sensörler, nesnelerin interneti, insanlar tarafından ölçülen fizyolojik veriler), halk sağlığı sinyalleri (hastane başvuruları gibi sağlık sisteminden gelen veriler), nüfus sağlığı sinyalleri (astım oluşumları ve alerjenleri ile ilgili kişilerin tweetleri, polen vs. bilgileri sağlayan Web servisleri) gibi veriler kişiselleştirilmiş dijital sağlık verileridir ve kişilerin sağlığı ve iyiliği hakkında daha iyi kararlar almak için kullanılabilir ancak bunun için uygun teknoloji olması gerekmektedir (12).

Kurşun (2021) sağlık sisteminde veri kaynaklarını Palanisamy ve Thirunavukarasu 'dan (2019) alıntılararak aşağıda ifade edildiği şekilde sınıflandırmıştır (13).

1. Yapılandırılmış veriler: Sağlık hizmetleri alanında yapılandırılmış verilere örnek olarak hastalıkların tanı bilgileri, anamnez, laboratuvar sonuçları, fatura ve ilaç bilgileri gibi veriler gösterilebilir. Bu veriler tanımlanmış veri yapısına uygundur.

2. Yarı yapılandırılmış veriler: Bu veriler organize edilmemiş verilerdir. Yarı yapılandırılmış verilere örnek olarak hastanın davranışlarını iyi bir şekilde takip edebilmek için takılan sensör gibi cihazlardan elde edilen veriler gösterilebilir.

3. Yapılandırılmamış veriler: Biyomedikal literatürü, Tıbbi reçeteleri, epikriz ve klinik mektuplar gibi verilerdir.

### ***2.1.2. Sağlıkta Büyük Veri Kullanım Alanları***

Son yıllarda, sağlık hizmeti sunumunu bireysel hastalar düzeyinde iyileştirmek ve hastalıkların tedavisi için çoklu veri akışlarını toplama ve analitik teknolojileri ve teknikleri ile geliştirilebileceği giderek daha belirgin hale gelmiştir (10).

Sağlığı ve refahı etkileyen çok çeşitli faktörlerin öğrenilmesi için başlatılmış bir projede (Newyork city's Kalvi Human Projesi) ; hem değiştirilemeyen aile öyküsü ve genetik faktörler hem de değiştirilmesi mümkün olan egzersiz yapma

alışkanlığı , yeme alışkanlığı gibi çevresel faktörlerin nasıl etkileşime girdiğini ve bunun insanın sağlık durumu hakkında daha büyük gerçekler olduğuna inanmakta ve büyük sağlık sorunlarının çözümünde büyük veri kullanılacağını öngörülmektedir (14) .

Sağlık Hizmetlerine Faydaları: Büyük verileri birleştirerek, dijitalleştirerek ve etkin bir şekilde kullanarak, tek hekimli ofislerden çok sağlayıcı gruplara, büyük hastane ağlarına ve hesap verebilir bakım kuruluşlarına kadar değişen sağlık kuruluşları önemli faydalar elde etmeyi amaçlamaktadır. Bunlar arasında sağlık hizmeti sunumunun kalitesinin ve etkinliğinin artırılması; hastalıkların en başarılı şekilde tedavi edilebildiği erken aşamalarda tespit edilmesi: belirli sağlık popülasyonlarının ve bireylerin yönetimi; sağlık sahtekarlığının daha hızlı ve verimli bir şekilde tespit edilmesi (10).

Altındış (2018) çalışmasında, bir sağlık kuruluşunun sağlık bakım kalitesi; hasta memnuniyeti, sürekli gelişme ve iyileştirme, performans ölçümü, maliyet etkinliği, etkililik, verimlik, hasta katılımı, hasta güvenliği gibi kaliteye ulaşması için gerekli olan bütün süreçlerde büyük verinin kullanılması gerektiğini ve nasıl kullanılacağını açıklamıştır. Sağlık hizmetlerinde birçok kaynaktan üretilen veriler, uygun sağlık politikası seçme, hastalıkların erken evrelerinde saptanması ve gıda kaynaklı hastalık eğilimlerin belirlenmesini mümkün hale getirebileceği gibi, sağlık eğitiminde, sağlık hizmetleri kalitesinin ve verimliliğinin artırılmasında, toplum sağlığı araştırmalarında, klinik karar desteğinde, ilaç geliştirme ve pazarlama gibi alanlarda kullanılabilir (8).

Altındış ve Morkoç (2018); Klinik Uygulama ve Araştırmada, Hastalık Sürveyansı ve Toplum Sağlığı Yönetiminde, Tıp Eğitimi ve Öğretiminde, Kurumsal Öğrenmede, Araştırma ve Geliştirmede (ArGe), Kişiselleştirilmiş Tıpta, Genomik ve Biyoinformatikte büyük veri kullanımını detaylı açıklamışlardır (15).

Bireylerin sağlık kayıtları ile oluşan büyük veriler, hastalık eğilimi, erken teşhis fırsatı, bulaşıcı hastalıkların tespiti, genetik özellikler ve sağlık öykülerine göre özel tedavi yöntemleri gibi sağlık hizmeti kalitesini artıracak birçok alanda kullanılır (16).

Günümüzde hızla dijitalleşmeye çalışan kurumların başında hastaneler gelmektedir. Dijitalleşmenin büyük veri oluşturma ve analizi için gerekli olduğu bilinmektedir. Şöyle ki her bir hastanın hastalık öyküsü, hastalık belirtileri, laboratuvar ve radyoloji sonuçları, reçeteler, ilaç kullanım süreleri, tedavi sonrası tekrar hastane başvurusu, hastane yatış süreleri gibi birçok veri hem sağlık

hizmetini kişiselleştirilmesine hem de gerçekleştirilen işlemlerin ölçülmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca sağlık hizmeti sağlayan devlet kurumları; anlık olarak bölge, il, ilçe seviyelerinde hastane, hastalık ve doktor dağılımlarını görebilecek ve hizmetin etkinliğini artıracaktır (16). Veri depolanmasının hızlı bir şekilde artmasıyla biriken veriyi etkin bir şekilde kullanarak eldeki sınırlı insan gücü ve finansal kaynaklarını verimli bir şekilde değerlendirebilmenin yolları aranmaktadır (17).

Aynı zamanda, diyabet gibi kronik hastalıkların yaygınlığı artmakta ve sağlık kaynaklarının büyük bir bölümünü bu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Elektronik sağlık kayıtları (EHR'ler), yeni analitik araçlarıyla birleştiğinde, büyük popülasyonlardaki en etkili sonuçlar için madencilik bilgilerine kapı açar. Tanımlanmamış bilgileri kullanarak, araştırmacılar istatistiksel olarak geçerli eğilimleri arayabilir ve gerçek bakım kalitesine dayalı değerlendirmeler yapabilir. Elektronik sensörler, önemli biyokimyasal belirteçleri izlemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır ve gerçek zamanlı analizler, bireysel hastalardan HIPAA uyumlu analiz sistemlerine veri akışı olarak gerçekleşmektedir. Bunun gibi analizler, belirli bireyleri ve tedarikçilerini, ilaçların yan etkileri, enfeksiyonun erken gelişimi ve alerjik reaksiyonlar gibi potansiyel olarak olumsuz olaylara karşı uyarabilir (10).

Sağlık Bakanlığı ve SGK bünyesindeki sağlık verileri, sadece kaç hastanın sağlık merkezlerine başvurduğu, ameliyat sayısı ya da ilaçlara ödenen ücretin ötesinde bilgi üretimi sağlamış ve hem bilimsel gelişime katkı sunmak hem de sağlık politikalarına yön vermek adına oldukça önemli bir hazine olarak gelişen dünyada yerini almıştır (17).

Bu nedenle, verilerin hızlı bir şekilde elde edilmesi, toplanması, işlenmesi ve analizi, potansiyel güçlerinden tam olarak yararlanmak, faydalı bilgiler elde etmek ve eyleme geçirilebilir bilgi elde etmek için oldukça önemlidir (5).

Ontario Üniversitesi Teknoloji Enstitüsü, bir hastanenin yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki yeni doğanları izlemek için önde gelen bir teknoloji firması olan IBM ile ortaklık kurmuş ve teknolojiyi kullanarak, semptomların ortaya çıkmasından 24 saat önce hastane enfeksiyonlarının başlangıcını tahmin edebilmiştir (10).

Büyük sağlık hizmeti verilerinin vaatleri her derde deva değildir, önemli Ar-Ge yatırımları, bilime bağlılık ve teknolojik gelişmeler olmadan tam olarak gerçekleştirilemeyebilir (5). Dahası, biyometrik ölçümler için gerçek zamanlı sensör cihazları, gerçek zamanlı veri akışlarının işlenmesi ve analizi ile ilgili olarak yeni alanlarda gelişmeler olmalıdır (11). Büyük ölçekli moleküler

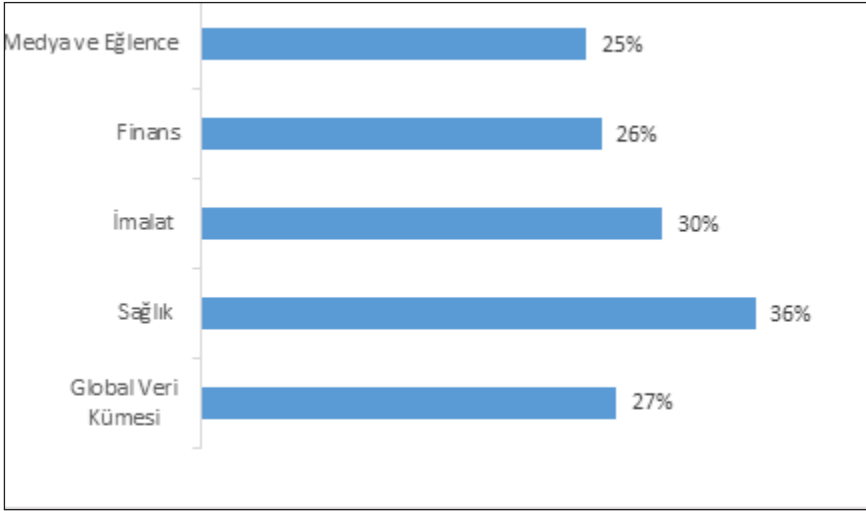
ve klinik verilerin otomatik olarak toplanmasındaki benzeri görülmemiş gelişmeler, veri analizi ve yorumlanmasında büyük zorluklar yaratmakta ve yeni hesaplama yaklaşımlarının geliştirilmesini gerektirmektedir. Kişiselleştirilmiş Tıpta (Hassas Tıp olarak da bilinir) biyomedikal Büyük Verilerin etkili kullanımı için güçlü sistemlerin oluşturulması, altyapı, mühendislik, proje ve finansal yönetim de dahil olmak üzere önemli bilimsel ve teknik gelişmeler gerektirecektir (11).

Veri madenciliği teknikleri kullanılarak, çeşitli veriler ve hastalıklar için risk grubunu ve popülasyonları tanımlamak, olumsuz ilaç olaylarını tanımlamak, hasta merkezli müdahaleleri kolaylaştırmak ve maliyetli prosedürleri, israfı ve gecikmeleri belirlemek için büyük veriler kullanılabilir (10).

Derin öğrenme, makine öğrenmesi gibi biyomedikal büyük verilerin analizi için gelecekte kullanılacak yöntemlerde ve alanlarda ilerlemenin teşvik edilmesi sağlık ve kişiselleştirilmiş tıp alanında gelecekteki yenilikler için vazgeçilmez olacaktır. Derin öğrenmenin biyomedikal uygulamalarından bazıları; hastalık riski, hastaneye yatış sonuç tahmini, ilaç tasarımı, nöbet tahmini, tıbbi görüntüleme analizi gibi (11).

Makine öğrenme algoritmaları maliyet azaltmanın yanı sıra öngörücü analiz için faydalı olacaktır (18). İstatistiksel modelleme veya makine öğrenme tekniklerini kullanarak, analiz edilen veri kümeleri için geçerli olan iyi öngörüler elde edebilir (2). Öngörme yeteneği gelecekteki eğilimlerin öngörülmesini ve büyük veri kümelerinden bilgi çıkarılması yoluyla yeni öngörülerin araştırılmasını vurgular. Sağlık hizmetlerinde yöneticilerin daha iyi kararları daha hızlı verebilmeleri ve böylece tıbbi riskin önlenmesi ve koruyucu bakımı desteklenmesi ve belirsizliğin dercesini azaltmak için tahmin analizleri yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Görüntüleme, giyilebilir ve implante edilebilir cihazlardan hasta tarafından üretilen sağlık verileri (PGHD), Kişiselleştirilmiş Tıp'ta giderek daha önemli bir veri türü haline gelmektedir. Sağlık ve tedavi geçmişi ve mobil uygulamalar aracılığıyla izlenen yaşam tarzı seçimleri, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak için çok önemli olan hasta katılımını garanti eder (11). Ancak kişisel sağlık bilgi sistemi ile sağlık hizmetlerinin kalitesi artırılmış olsa da hasta mahremiyeti atlanmaması gereken bir konudur (19).

**Grafik 1.** Sektörel Veri Alanı Büyüme Hızlarının Karşılaştırılması

**Kaynak:** Data Age 2025, The Digitization of the World From Edge to Core , Nov 2018, s:22

Grafik 1’de görüldüğü üzere sağlık alanındaki veriler diğer sektörlere göre daha fazladır. Sağlık hizmetlerinin dijitalleşmesi, teknolojinin ilerlemesi bunun en büyük sebeplerinden bazıları olabilir. Bütün verilerin dijitalleşmesi ve analizi tabii ki sağlık sistemine birçok fayda sağlamaktadır.

Dijitalleşen sağlık ve sağlık hizmetleri beraberinde; hizmet kalitesinde artış meydana gelirken hastane ve acil başvurularında, hastanede kalış sürelerinde, maliyetlerde ve hastaya müdahale sürelerinde azalma söz konusu olmaktadır (20).

Wang ve arkadaşları (2018) büyük veri analizinin potansiyel faydasını kavramsallaştırdıkları bir çalışmada; bilgi teknolojisi altyapısı faydaları, operasyonel faydalar, organizasyonel faydalar, yönetsel faydalar ve stratejik faydalar dâhil olmak üzere çok boyutlu bir fayda çerçevesi oluşturmuşlardır (4).

**Tablo 1.** Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri Analitiğinin Getirdiği Potansiyel Faydaları

Büyük Veri Analitiğinin Potansiyel Faydaları	Unsurlar
Bilgi Teknolojileri Altyapısı Faydaları	Sistem yedekliliğini azaltın Gereksiz BT maliyetlerinden kaçınım Sağlık BT sistemleri arasında hızlı veri aktarımı Sağlık sistemlerinin daha iyi kullanımı <b>Çeşitli sağlık BT sistemleri arasında süreç standardizasyonu</b> Veri depolama ile ilgili BT bakım maliyetlerini azaltın
Operasyonel Faydalar	Klinik kararların kalitesini ve doğruluğunu artırın <b>Çok sayıda sağlık kaydını saniyeler içinde işleyin</b> Hasta seyahati süresini kısaltın Analiz etmek için klinik verilere anında erişim Teşhis testinin süresini kısaltın Ameliyatla ilişkili yatışlarda azalma Akıl almaz yeni araştırma yollarını keşfedin
Organizasyonel Faydalar	Birlikte çalışabilirlik sorunlarını geleneksel manuel yöntemlerden çok daha hızlı tespit edin <b>İdari personel, araştırmacılar, klinisyenler ve BT personeli arasındaki işlevler arası iletişimi ve işbirliğini geliştirmek</b> Verileri diğer kurumlarla paylaşmayı ve yeni hizmetler, içerik kaynakları ve araştırma ortakları eklemeyi sağlayın
Yönetimsel Faydalar	Pazardaki değişen sağlık eğilimleri hakkında hızlıca bilgi edinin Yönetim kurulu üyelerine ve bölüm başkanlarına günlük klinik ortam hakkında sağlam karar-destek bilgileri verin Ticari büyüme ile ilgili kararların optimizasyonu
Stratejik Faydalar	Gelecekteki ihtiyacı karşılamak için tedavi sunumunun büyük bir resmini sağlayın Rekabetçi sağlık hizmetleri oluşturun

Kaynak: (Wang vd. 2018:9)

Büyük veri analizinin yeteneklerini 5 başlıkta toplayan Wang vd. (2018), bakım kalıpları için analitik yetenek, yapılandırılmamış veri analitik yeteneği, karar destek kabiliyeti, tahmin yeteneği ve izlenebilirlik olarak ifade etmişlerdir.

Büyük verinin paradigmayı değiştirdiğine değinen Groves vd. (2013), sağlık hizmetlerinde büyük verinin katacağı yeni değerleri; doğru yaşam, doğru bakım, doğru sağlayıcı, doğru değer ve doğru inovasyon şeklinde açıklamışlardır (6). Aşağıdaki tabloda yeni değerler ve açıklamaları yer almaktadır.

**Tablo 2.** Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri Kullanımının Oluşturacağı Yeni Değerler

	Açıklama
Doğru Yaşam	Refahı ve tüketicilerin kendi bakımlarına aktif katılımını teşvik eden bilinçli yaşam tarzı. Hastalar, hastalıkların <b>önlenmesi</b> de dahil olmak üzere kendi tedavilerinde aktif rol alarak değer oluşturabilirler. Doğru yaşam yolu, hastaları uygun beslenme ve egzersiz gibi sağlıklı kalmalarına yardımcı olan yaşam tarzı seçimleri yapmaya teşvik etmeye ve hastalanırlarsa kendi bakımlarında aktif bir rol oynamaya odaklanır.
Doğru Bakım	Güvenliği sağlarken her hasta için gerekli sonuçları verdiği kanıtlanmış kanıta dayalı bakım. Bu yol, hastaların mevcut en uygun ve uygun tedaviyi almasını sağlar. doğru bakım koordineli bir yaklaşım gerektirir: ortamlar ve sağlayıcılar arasında, tüm bakım verenler <b>çabaların</b> ve yetersiz stratejilerin tekrarlanmasını <b>önlemek</b> için aynı bilgiye sahip olmalı ve aynı hedefe doğru <b>çalışmalıdır</b> .
Doğru Sağlayıcı	Reçete edilen klinik etkiyi sağlamak için en uygun bakım sağlayıcısı ( <b>örn.</b> Hemşire, doktor) ve ortam. Bu yol, hastaların her zaman görevle en iyi eşleşen ve en iyi sonucu elde edecek yüksek performanslı profesyoneller tarafından tedavi edilmesi gerektiğini <b>önermektedir</b> .
Doğru Değer	Maliyeti azaltarak ya da sabit tutarak daha iyi kalitede bakım değerini sürekli artıran sürdürülebilir yaklaşımlar Bu yol, sistemdeki sahtekarlığı, israfı veya kötüye kullanımı ortadan kaldırmak gibi bakımın maliyet etkinliğini sağlamak için birden fazla <b>önlem</b> içerebilir.
Doğru <b>İnovasyon</b>	Tıbbın sınırlarını ilerletmek ve keşif, geliştirme ve güvenlik konusunda Ar-Ge verimliliğini artırmak için yenilik Bu yol, yeni tedavilerin tanımlanmasını ve sistemin tüm yönlerinde bakım sağlamayı ve <b>örneğin</b> ilaç geliştirerek ve Ar-Ge verimliliğini artırarak yenilik geliştirmeyi içerir.

Kaynak: Groves vd. (2013)



### ***1.1.3. Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri Kullanmanın Avantajlar ve Dezavantajları***

Kâğıt tıbbi dosyalardan dijital sisteme geçiş büyük sağlık bilgi veri tabanlarının oluşturulmasını kolaylaştırmıştır ve bu veri tabanları paha biçilmez araştırma kaynakları olarak kullanılabilir (3).

Sağlık kurumlarında orta ve üst yöneticilerin katılımıyla yapılan bir çalışmada büyük verinin avantajları nedir sorusuna verilen cevaplar, hastalara kişisel tedavi tasarlanması ve hastalıkların önlenmesi, kaliteli ve verimli hizmet sağlama, tedavi şeklinin doğru ve kaliteli belirlenmesi, sağlık politikaları oluşturma, ar-ge şeklinde olmuştur (7).

İnce ve diğerleri (2018), sağlık kuruluşlarındaki yöneticilere uyguladıkları anket ile büyük veri bilgi ve algılarını tespit etmiş ve sonuç olarak, büyük verinin gerçekleştirilen eylemlerin ölçülebilmesini sağlıyor olması gibi birçok avantajı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tıbbi ve idari kararların daha doğru bir şekilde alınması için büyük veri ve analitiği ile ilgili eğitim konusunda yöneticilerin desteklenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (7).

Büyük veri analiz sistemleri ile geleneksel veri yönetim sistemleri arasındaki analitik kabiliyetteki temel fark, ilkinin yarı yapılandırılmış veya yapılandırılmamış verileri analiz etmek için benzersiz bir yeteneğe sahip olmasıdır (4).

Büyük veri ve analitik, artan maliyetleri azaltmak ve sağlık hizmetlerini iyileştirmek için çözümün önemli bir bölümünü sağlayabilir (18).

Sağlık hizmeti sağlayıcılarının kalite değerlendirme ve iyileştirme faaliyetleri yürütmelerine olanak tanır, ilaç ve cihazların güvenliğinin sürekli olarak izlenmesine yardımcı olur, halk sağlığı girişimlerini destekleyebilir ve haksız davalarda dava açan kişilerin ve zararlı ilgili kanıt geliştirmelerine izin verebilir (3).

Sağlık hizmetlerinde büyük veri analizlerinin özel gereksinimleri (Metin bilgisi içermeyen bilgilerin de dahil olduğu karmaşık ve heterojen veri analitiği, verilerde güvenlik kısıtları; doku, organ ve organizma ölçeklerinde verilerin klinik gözlemlerle ve her hastanın günlük yaşamındaki fizyolojik verilerle entegre etmek için özel analitik) ile başa çıkmak için büyük veri teknolojilerinin geliştirilmesi gerekmektedir (2). Ayrıca depolanan sağlık verileri hırsızlık ya da teknik sıkıntılardan dolayı herkesin görebileceği hale gelebilir. Verilerin korunması ve sistem güvenliğinin sağlanması için de sistem geliştirilmelidir (20).

Fotoğraf, konum bilgisi, duygular, anılar, Google aramaları, alışveriş, telefonlardan yol bilgisi aramak, çocukların beşikleri üzerindeki video

kameralarına kadar birçok bilginin izlenmesine izin veriliyor ancak söz konusu sağlık verileri olduğunda rıza, gizlilik, kimin hangi amaçla topladığı ve kullandığı, nasıl korunduğu gibi farkındalıklar ortaya çıkmaktadır (21).

Tüm tıbbi veriler oldukça hassastır ve birçok gelişmiş ülkede yasal olarak hastaya ait olduğu kabul edilir ve sağlık hizmeti sağlayıcısının hasta gizliliğine saygı göstermesi gerekir ki bu durum büyük veri analizinin sağlık alanında kullanılması durumunda karşılaşılan bir problemdir (2). Uçar ve İlkılıç (2019) Hipokrat yemininde de belirtilen hasta sırlarının saklanması, hekim ne yaparsa yapsın kendi kendine yerine getiremeyeceği bir durum haline geldiğini vurgulamışlardır (22).

Büyük veri kullanımının bir diğer dezavantajı, veri bütünlüğü ve doğruluğu konusudur. Büyük veri setlerinin doğru ve güvenilir olması önemlidir, aksi takdirde yanlış sonuçlara ve hatalı kararlara yol açabilir. Toplum sağlığını ilgilendiren kararlarda verilerin doğruluğu çok önemlidir (23).

Günümüzde kuruluşlar giderek daha fazla büyük veri sorunuyla karşı karşıyadır şöyle ki; zengin bir bilgiye erişim vardır, ancak en ham haliyle ya da yarı yapılandırılmış ya da yapılandırılmamış bir biçimde oluşmuş verilerden nasıl değer kazanılacağı ya da bu verileri tutmaya değer olup olmadığı dahi bilinmemektedir (24).

## 2. Sonuç ve Öneriler

Büyük veri sağlık sektöründe oldukça faydalı kullanım alanlarına sahiptir. İlk olarak, büyük veri analizi sayesinde hastalık tanı ve tedavi yöntemleri hızlı ve etkili olabilir. Hastaların sağlık kayıtlarından, sosyal medya hesaplarından, giyilebilir teknolojik ürünlere kadar birçok kaynaktan elde edilen veriler hastaların daha iyi anlaşılmasını ve takibini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, büyük veri analizi, epidemiyoloji ve halk sağlığı alanında da büyük öneme sahiptir. Salgın hastalıkların yayılmasının tahmin edilmesi gibi önemli bir rol oynayabilir. Sağlık hizmeti yönetimi ve maliyetleri, hastane performans analizi, ilaç geliştirme ve yan etkileri azaltma gibi alanlarda da büyük veri, verimlilik, maliyet tasarrufu ve iyileştirilmiş karar vermeyi sağlamak için kullanılabilir. Sağlık hizmetlerinde büyük veri kullanımının avantajları olduğu gibi dezavantajları vardır. Avantajlarından bazıları; Temel olarak, büyük veri analizi sayesinde hastaların tedavi yöntemlerini daha kişisel kullanma ve tüketme konusunda etkili stratejiler geliştirilebilir. Büyük veri analitiği aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarına, kaliteli ve verimli hizmet sunma konusunda rehberlik ederken, tedavi yöntemlerinin doğru ve kaliteli bir şekilde belirlenmesine yardımcı

olabilir. Sağlık kurumlarının organizasyonunda da büyük veri analizi önemli bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, büyük veri analizi sağlık sektörünün bazı dezavantajlarını da beraberinde getirecektir. Veri gizliliği ve güvenlik endişeleri, verinin kullanımıyla birlikte ortaya çıkar. Sağlık verilerinin güvenlik önlemlerinin göz önüne alınması, bu verilerin doğru bir şekilde korunması ve korsan erişimlere karşı güvence altına alınması önemlidir. Bu nedenle, büyük verinin sağlık hizmetlerinde kullanım potansiyel faydaları sağlamak için dikkatli bir şekilde yönetilmeli ve veri gizliliği konuları gözetilmelidir.

Sağlık hizmetlerinin dijitalleşmesi ile birlikte yeni istihdam alanları da çıkmaktadır. Ayrıca sağlık ile ilgili bölümlerin müfredatlarının da gelişmesi ve dijitalleşen dünyaya ayak uydurmak adına güncellenmesi gerekmektedir. Önder ve arkadaşları (2018), gelişen teknolojiyi sağlık alanında kullanmanın öneminden bahsetmiş ve bu süreçte, bilgi teknolojileri temelli sağlık mesleklerinden olan tele tıp sistemleri uzmanı, sağlıkta büyük veri analisti, klinik iş analisti, artırılmış/sanal gerçeklik destekli cerrahi, derin öğrenme uzmanı, sanal veya dijital hastane yöneticisi, sentetik organ tasarımcısı, epigenetik danışmanlık ve sağlık hizmetleri içeriği sağlayan ses asistanı tasarımcısı gibi uzmanlık isteyen alanların gelecekte oluşacak yeni meslekler olacağını belirtmişlerdir (25).

Ülkemizde dijital sağlık teknolojileri ile ilgili bazı uygulamalar başlatılmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın 2013-2017 stratejik planında bulunan hedeflerde dijital sağlık uygulamalarına erişimin artması ve yaygınlaştırılması yer almaktadır. Tele-Tıp, e-Nabız, e-Sağlık, dijital hastane, e-Reçete, elektronik hasta kayıtları ve Ulusal Sağlık Veri Sözlüğü Sağlık Bakanlığı'nın sağlığın dijitalleştirilmesine yönelik uygulamalarından bazılarıdır (20). Bunlara ek olarak Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik 2022 yılında yürürlüğe girmiş ve fiziksel mekândan bağımsız teknolojinin hizmet sunumunda kullanılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda, tıbbi danışmanlık, teşhis edilmiş hastalıkların kontrolü, tıbbi gözlem, konsültasyon, izlem ve takip, ileri yaşlılar gibi sağlığı riskli olan kişilerin takibi ve çeşitli klinik parametrelerin takibi, sağlık verilerinin ölçümü, e-reçete ve e-rapor düzenlenmesi, sağlığın korunması hizmetleri gibi hizmetlerin uzaktan verilebileceği belirtilmiştir (26).

Şimşir ve Mete (2021) Almanya, İngiltere, Avustralya, Kanada ve İtalya'da dijital sağlık teknolojileri ile sunulan sağlık hizmetleri sonunda gelişen olumlu sonuçları aşağıda ifade edildiği şekilde belirtmişlerdir (27)

Tedaviden sonra bakım verilen hasta sayısı azalmış ve uzaktan izleme uygulaması ile evde bakım hizmeti sunulan hasta sayısı %90'a olmuştur. Mobil sağlık teknolojileri kullanılarak hizmet sunulması sonucu hastaların hastaneye

yatış oranlarında %45'lik azalma görülmüştür. Bir hastanenin sağlık teknolojileri ile entegrasyonu sağlandığında devam eden yıl içinde hastanın psikolojik ve sosyal iyilik halinde ve yaşam kalitesinde artış olmuştur. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde verobotik teknolojiler ile tedavi edilenler karşılaştırıldığında, ölümlerde %20-25 oranında azalma görülmüştür. Devlet hastanelerinde Tele-tıp uygulaması sunulan hastalarda, yaşam kalitesinde ve aile hekimi memnuniyetinde artış olmuştur. Hekimler açısından, hastaları bilinçlendirmek amacıyla tele-konferans yönteminin benimsenmesi zaman tasarrufu sağlamıştır. Yapay zekâ ve büyük veri hizmetin kalitesini artırmakta, ilaç tedavisini zamanında uygulayarak yüksek etkinlik sağlanmasına olanak tanımaktadır.

Bütün bu olumlu sonuçların yanında dijitalleşmenin, büyük verinin dezavantajlarını da unutmamak gerekir. Özellikle teknolojik, elektronik ve sağlık okur yazarlığının toplum düzeyinde geliştirilmesi önemlidir.

## KAYNAKLAR

- 1.Viceconti, M., Hunter, P., & Hose, R. (2015). Big data, big knowledge: big data for personalized healthcare. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(4), 1209-1215.
- 2.NIST Special Publication 1500-1. (2015). Draft nist Big Data Interoperability Framework: Volume 1, Definitions.
- 3.Wang, Y., Kung, L., & Byrd, T. A. (2018). Big data analytics: Understanding its capabilities and potential benefits for healthcare organizations. *Technological Forecasting and Social Change*, 126, 3-13.
- 4.Hoffman, S. (2016). *Electronic health records and medical big data: law and policy*. Cambridge University press, New York
- 5.İnce, Ö., Palacı, H., Ataseven Bulun, M., & Yerar, O. (2018). Sağlık Kuruluşlarında Görev Yapan Üst ve Orta Düzey Yöneticilerin Büyük Veri Algıları. *Journal Of International Social Research*, 11(61).
- 6.Dinov, I. D. (2016). Volume and value of big healthcare data. *Journal of medical statistics and informatics*, 4. 1-15.
- 7.Groves, P., Kayyali, B., Knott, D., & Kuiken, S. V. (2013). The 'big data' revolution in healthcare: Accelerating value and innovation.
8. Altındış, S. (2018). Büyük Verinin Sağlık Hizmetleri Kalitesindeki Rolü, *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8(2):205-213.
9. Genes, N., Violante, S., Cetrangol, C., Rogers, L., Schadt, E. E., & Chan, Y. F. Y. (2018). From smartphone to EHR: a case report on integrating patient-generated health data. *NPJ Digital Medicine*, 1(1), 1-6.

10. Cottle, M., Hoover, W., Kanwal, S., Kohn, M., Strome, T., & Treister, N. (2013). Transforming Health Care Through Big Data Strategies for leveraging big data in the health care industry. Institute for Health Technology Transformation,

11. Cirillo, D., & Valencia, A. (2019). Big data analytics for personalized medicine. *Current opinion in biotechnology*, 58, 161-167.

12. Sheth, A. (2014). Smart data-How you and I will exploit Big Data for personalized digital health and many other activities. In 2014 IEEE International Conference on Big Data (Big Data) (pp. 2-3).

13. Kurşun, A. (2021). Büyük Veri ve Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri İşleme Araçları. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 24 (4), 921-940.

14. Mertz, L. (2016). The Case for Big Data: New York City's Kalvi HUMAN Project Aims to Use Big Data in Resolving Big Health Questions. *IEEE pulse*, 7(5), 45-47.

15. Altındiş, S., & Kıran Morkoç, İ. (2018). Sağlık Hizmetlerinde Büyük Veri. *Academic Review Of Economics & Administrative Sciences*, 11(2).

16. Aktan, E. (2018). Büyük veri: Uygulama alanları, analitiği ve güvenlik boyutu. *Bilgi Yönetimi*, 1(1), 1-22.

17. Altınbaş, A. (2018). Sağlıkta büyük verinin önemi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 10(2), 216-219.

18. Dhar, V. (2014). Big data and predictive analytics in health care. *Big Data*, 2(3), 113-116.

19. Yıldırım, B. F. (2019). Sağlıkın Kişiselleşmesi ve Kişisel Sağlık Bilgi Sistemleri. *Bilgi Yönetimi*, 2 (2) , 127-135.

20. Demirci, Ş. (2018). Digitalization Of Health - Sağlıkın Dijitalleşmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 26(10), 710-721.

21. Cohen, I., Lynch, H., Vayena, E., & Gasser, U. (Eds.). (2018). *Big Data, Health Law, and Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press.

22. Uçar, A., & İlkılıç, İ. (2019). Epistemological and Ethical Issues of Big Data Use in Healthcare. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2), 80-92.

23. Yücel, Ş. (2022). Kişisel sağlık verilerinin dijitalleşmesi ve büyük veri. *İktisadi İdari ve Siyasal Araştırmalar Dergisi*, 7(19), 515-529.

24. Zikopoulos, P., & Eaton, C. (2011). *Understanding big data: Analytics for enterprise class hadoop and streaming data*. McGraw-Hill Osborne Media.

25. Önder, G., Önder, E., & Özdemir, M. Gelişmekte Olan Teknolojiler Sonucu Sağlıkta Oluşacak Yeni Meslekler. Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Elektronik Dergisi, 10, 71-80.

26. Yılmaz, F., Mete, A., Türkön, B., İnce, Ö. (2022). Metaverse Ecosystem and Technologies In The Future Of Healthcare: Applications, Opportunities, And Challenges. Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 1(6), 12-34.

27. Şimşir, İ., & Mete, B. (2021). Sağlık Hizmetlerinin Geleceği: Dijital Sağlık Teknolojileri. Journal of Innovative Healthcare Practices (JOINIHP), 2(1), 33-39.

