

# Tıp ve Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar



Editörler

**Hülya Çiçek**  
**Meriç Eraslan**



LIVRE DE LYON

2024

Sağlık Bilimleri

# Tıp ve Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar

**Editör**  
**Hülya Çiçek**



LIVRE DE LYON

Lyon 2024



# Tıp ve Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar

**Editör**  
**Hülya Çiçek**



LIVRE DE LYON

Lyon 2024

## **Tıp ve Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar**

**Editor** • Hlya iek • ORCID: 0000-0002-1065-1582

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Motion Graphics

**First Published** • March 2024, Lyon

**e-ISBN**: 978-2-38236-667-7

**DOI Number**: 10.5281/zenodo.10889532

**copyright** © 2024 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 marietton, 69009, Lyon France

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

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



LIVRE DE LYON

# ÖNSÖZ

Sevgili okurlar, bu kitabın editörü olarak, tıp bilimindeki en son gelişmeler, araştırmalar, temel ve klinik anlayışlar ve disiplinler arası bakış açılarını içeren bu kitabı sizlere sunmaktan onur duyuyorum. Bu kitabı hazırlamakta amacımız, sağlık ve hastalık durumuna farklı perspektiflerden bakmak ve sağlık profesyonellerinin tıp bilimlerinde güncel araştırmalarını paylaşmalarına yardımcı olmaktır. Tıp literatürü uçsuz bucaksız bir araştırma alanına sahiptir. Bu nedenle kitabımızdaki her bölüm, büyük emek, işbirliği ve özveri içermektedir.

Kitabımız, anatomi, biyokimya, tıbbi genetik, cerrahi bilimler, enfeksiyon, nöroloji, psikiyatri ve tıp eğitimi gibi bilim dallarının aktif katkısı ile hazırlanmıştır. Bu kitapta uzmanlık alanlarındaki değerli bilgi ve deneyimlerini literatüre multidisipliner bir yaklaşımla güncel konulara yer vererek ve emeklerini cömertçe paylaşarak okurların tıbbi bilgilerini ilerletmeye katkıda bulunan saygıdeğer yazarlarımıza en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tıp literatürüne destek sağlayan bu değerli çalışmaların, tıp eğitimine, küresel hastalıkların tanı ve tedavisine yeni yaklaşımlar getirebileceği umudu ile bu olağanüstü keşif gezisinde bize katıldığı ve çalışmalarımızı kitap haline getirmemize yardımcı olan değerli yayınevimize teşekkür ederim.

**Prof. Dr. HÜLYA ÇİÇEK**

**Editör**



# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	1
<b>BÖLÜM I. GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE KADAVRANIN ANATOMİ YOLCULUĞU</b>	1
<i>Derya ÇINAR &amp; Mehtap ERDOĞAN</i>	
<b>BÖLÜM II. ARTERIA BASILARIS VE KLİNİKTE GÖRÜLEN VARYASYONLARI</b>	9
<i>Rukiye Sümeyye BAKICI &amp; Zülal ÖNER</i>	
<b>BÖLÜM III. ÖNEMLİ ESER ELEMENT ÇİNKO</b>	15
<i>Murat AKŞİT</i>	
<b>BÖLÜM IV. ASPROSİN</b>	27
<i>Nevin KOCAMAN</i>	
<b>BÖLÜM V. MİTOKONDRI VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR</b>	39
<i>Demet KIVANÇ İZGİ &amp; Ayşe EROL BOZKURT</i>	
<b>BÖLÜM VI. MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE GVHD İLİŞKİSİ</b>	51
<i>Ayşe EROL BOZKURT &amp; Demet KIVANÇ İZGİ</i>	
<b>BÖLÜM VII. BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN BÖBREK NAKLİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ</b>	59
<i>Rasime Sevgi CENAN &amp; Yahya EKİCİ</i>	
<b>BÖLÜM VIII. KALP VE DAMAR CERRAHİSİ DİSİPLİNİNDE KAROTİD CİSİM TÜMÖRLERİ</b>	77
<i>Cengiz GÜVEN &amp; Abuzer Deniz SÜRÜCÜ</i>	
<b>BÖLÜM IX. HEPATİT C TEDAVİSİNDE GÜNCEL EĞİLİMLER</b>	85
<i>Azad MAMMADOV</i>	
<b>BÖLÜM X. SEYAHAT İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR</b>	101
<i>Mustafa UĞUZ</i>	
<b>BÖLÜM XI. EPİLEPSİ VE GEBELİK</b>	107
<i>Deniz KAMACI ŞENER</i>	
<b>BÖLÜM XII. TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU TEDAVİSİ: GÜNCEL BAKIŞ</b>	117
<i>Azad MAMMADOV</i>	



- BÖLÜM XIII.** OBEZLERİN İÇ SESLERİ: ETİK OLMAYAN  
YAKLAŞIMLAR 129  
*Nazan ERENOĞLU SON*
- NÖLÜM XIV.** ÇEVİRİMİÇİ ORTAMDA TERS YÜZ EDİLMİŞ SINIF  
ÖĞRENME ETKİNLİĞİNİN UYGULANMASI 141  
*Rahman YAVUZ*

# BÖLÜM I

## GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE KADAVRANIN ANATOMİ YOLCULUĞU

*The Anatomy Journey of the Cadaver:  
From the Past to the Present*

**Derya ÇINAR<sup>1</sup> & Mehtap ERDOĞAN<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>(Dr. Öğretim Üyesi), Karabük Üniversitesi,  
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu  
E-mail: deryaacar@karabuk.edu.tr  
ORCID: 0000-0003-2481-9507*

*<sup>2</sup>(Dr. Arş. Gör), Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mehtaperdogan@sakarya.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-5422-5091*

### 1. Giriş

**T**emel tıp eğitimi bünyesinde geçmişten günümüze en önemli yere tartışmasız Anatomi sahip olmuştur (1). Gelişen teknolojiyle birlikte tıp eğitiminde çeşitli eğitim modellerinin geliştirilmesine rağmen, kadavra diseksiyonu yöntemi, her zaman güncelliğini korumuştur (2). Öğrenciler teorik derslerde almış oldukları eğitimi, pratik derslerde kadavra üzerinde çalışarak ve diseksiyon yaparak bilgilerini pekiştirmiş olurlar (3). Tıp eğitimi kapsamında yer alan anatomi laboratuvarlarında genelde yazılı olan ‘Burada ölümler dirileri eğitir.’ yazısı ve burada tıp eğitimi alan bir öğrencinin kadavra ile karşılaşması anı çok özel ve unutamayacağı anlarından biridir (4). Tıp eğitiminde teorik alınan anatomi derslerini, kadavra üzerinde diseksiyon yaparak insan bedeninin iç yapılarını anlamak ve birbirleri arasındaki ilişkiyi üç boyutlu halde incelemek için parçalara ayırarak gözleme işlemi diseksiyon olarak tanımlanabilir (5).

## 2. Diseksiyon Tarihi

İlk diseksiyon çalışmaları hakkındaki yazılı bilgiler M.Ö. 3.yy'da İskenderiye Tıp Okulunda gerçekleştirilmiş olup, dönemin koşullarına göre araştırmacıların çalışmaları desteklenmiştir (6). Herophilos ve Erasistratus o dönemlerde yaşayan ve ölü insan bedeninde sistematik diseksiyon yapan ilk kişilerdir (6).

Eski Mısır'da diseksiyon işlemi mumyalamak için yapılırken, 1241 yılında Çin'de ilk defa yasal olarak bir mahkumun bedeni adli tıp amaçları doğrultusunda kesilmiştir (7). Bugünkü anlamda tıpta diseksiyon işlemleri Rönesans'a kadar sağlıklı bir yapıya kavuşmamıştır. Rönesans'la beraber dinin etkisinin azaltılmasıyla 14-16. Yy'lar arasında insan bedenini keşfetmeye yönelmeler başlamıştır (8). Rönesans'tan önce, İsa'nın 'insan bedeni kutsal ruhun mezarıdır' sözü, kiliselerinde otorite olması sebebiyle diseksiyonların önünde bir engeldi (9).

Leonardo da Vinci'nin 15-16.yy'da yapmış olduğu çizimler ve diseksiyonlar anatomi alanındaki gelişmeleri hızlandırmıştır. Anatominin babası olarak kabul Vesalius tıp öğrencilerini geleneksel eğitim metodundan kurtararak kadavra diseksiyonunu eğitimin içine katmış ve hekim adaylarını diseksiyon masalarına taşıyarak önemli bir katkıda bulunmuştur. 1543'te yayınlamış De Humani Corporis Fabrica kitabıyla insan bedeninin araştırılmasında gözlemin önemini ortaya koyan tıp tarihinde yazılmış olan en önemli kitaplardan birinin yazarı olmuştur (10). Henry Gray ve Johannes Sobotta 19.yy'da, Frank H. Netter 20.yy'da oluşturdukları atlaslar ile anatomiye büyük katkılar sağlamışlardır (11).

Geçmişten günümüze kadavra kaynağı olarak en çok idam edilen mahkumlar kullanılmış olup, bu kaynak M.Ö.300'lere dayanmaktadır. İlk diseke edilen idam mahkumu Aleksandria adlı bir kadın olarak kayıtlara geçmiştir. 18. yy'da sayıları artan tıp fakülteleri ile artan kadavra ihtiyacı yalnız idam edilen mahkumlardan karşılanamayınca hastaneler ve hapisanelerdeki sahipsiz cesetlerin kullanımı yasallaşmıştır (12). Kadavra ihtiyacı karşılanamayınca 1828 yılında Edinburg'da anatomi derslerinde kullanılması için masum 16 kişiyi katlederek cesetlerini anatomistlere satan William Burke, sonunda yakalanarak idam edilmiş ve bedeni diseksiyon için kullanılmıştır (13). 1832' de Anatomi Yasası kabul edilmiş ve bu yasa ile sahipsiz cesetlerin ve gönüllü bağışlanan cesetlerin kullanımı yasallaştırılmış, böylece yasa dışı eylemlerin önüne geçilmiş ve bu yasa dünyanın birçok yerinde kabul görmüştür (14). Osmanlı Döneminde Abdülmecit'in izin vermesiyle 1841'de ölen mahkumların cesetleri üzerinde ülkeleri, İtalya, Yunanistan, Bulgaristan, Afrika ülkeleri kadavra kaynağı olarak sahibi olmayan cesetlerin kullanımına bağımlıdır (15).

### 3. Anatomide Kadavranın Önemi

Anatomide diseksiyonun önemi bu kadar büyükken, laboratuvar derslerinde kadavra temininde çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Tıp fakültesinde ortalama 30-40 kadavraya ihtiyaç duyulurken çoğu zaman bu sağlanamamaktadır (16). Bu sorun sadece ülkemizde değil Avrupa ülkelerinde yıllardır problem teşkil etmektedir ve bu temin için çeşitli yollara başvurulduğu belirtilmiştir (17). Hastanelerden ve hapisanelerden alınan sahipsiz cesetler, idam edilen mahkumlar, esirler, sahipsiz cesetler, mezarlıktan çalınan cesetlerden kadavra temini yapılmıştır (5). Geçmişten günümüze her zaman sorun olan kadavra temini hakkındaki etik tartışmalar geçmişin gölgesinde hala devam etmektedir. Bu konuda suiistimallerin önlenmesi adına, geçmişte yapılan insan hakları ihlalleri göz önünde bulundurularak, uluslararası yasal düzenlemelere ihtiyaç bulunmaktadır (18).

### 4. Türkiye’de ve Dünyada Kadavra Kullanımı

Ülkemizde kullandığı bir diğer kadavra temin yöntemi de kadavra ithalatıdır. İnsan bedenini yasal bir zeminde tedarik edip, işleyen ve bakımını üstlenen ülke ABD’dir. Bu bağlamda kar amacı gütmeyen, akademik bağış programları bulunmaktadır. Amerikada sadece bağışlanan cesetlerin ithalatı yapılırken, Hindistan ve Malezya’da sahipsiz cesetler ihraç edilmektedir. Bu durumun uluslararası ceset ticaretine dönüşmesi etik açıdan endişelere yol açmaktadır (15). Türkiye deki araştırmalara göre 52 tıp fakültesinin 18inde kadavra ithalatı aracılığı ile kadavra temin edildiği kayıtlara geçmiştir (19).

Kadavra kullanımındaki etik endişeleri ortadan kaldıracabilecek en iyi seçeneğin bağışlanmış bedenler olacağı açıktır. 1930 yıllarından evvel sahipsiz ceset kullanımı çok yüksekti. ‘The Uniform Anatomical Gift Act’ yasası ile (1968) organ, doku ve tüm vücut bağışıyla ilgili yasal belirsizlikleri gidermek amaçlanmıştır (19). Vücut bağışı 1984 te bireysel bir hak olarak güvence altına alınmıştır ve bağış programları desteklenmiştir (19).

### 5. Kadavra Temini

Bağış anlayışında verme duygusunun yüceliği ön plana çıkmaktadır. Aldıklarımız değil verdiklerimizle yüce gönüllü bir insan olduğumuz üzerinde durulur. Beden bağışının parasal hiçbir değeri yoktur ve tamda bu yüzden çok değerlidir. Öldükten sonra insan iradesinin devreden kalkmasıyla kişisel hak ihlaline açık bir durum olması, kullanım noktasındaki hassasiyeti artırmaktadır. Bu noktada kişinin ölmeden önce bedenini kendi rızasıyla bağışlaması önem arz

eder. Üniversiteler ve enstitüler toplumun beden ve organ bağışına bakış açısı üzerindeki olumsuz etkileri minimize edebilecek güce sahiptir. Kadavrayı bir öğretmen gibi görüp saygı duyulmasını sağlamak, vücudun öldükten sonrada üretmeye devam ediyor algısını oluşturmak; toplumun beden bağışına bakış açısını değiştirip en azından yumuşatabilir (19). Beden bağışı hakkında kültürel etkilerden bağımsız standartlaştırılmış etik ve yasal kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktaydı ve 2014 yılında Uluslararası anatomistler derneği federasyonu (IFAA) kadavra temininde sıkıntı yaşayan ülkelere bağış sağlayabilmek için 'insan vücudunun ve anatomik inceleme için iyi uygulama önerileri' olan bir kılavuz yayınladı. Bu tarz uygulamalar bağış yapmayı düşünen insanlar için güven duygusu sağlayacaktır (19).

Beden bağışının önüne geçen en önemli sebepler arasında beden bağışı için gerekli onayların alınmamış olması, kadavraya karşı saygılı duruştan emin olunamaması ve tarihsel süreçte çeşitli yollarla izinsiz kullanılan cesetlerin öyküsü yer alır (20). Her türlü tıbbi uygulamada detaylı bilgilendirme ve gönüllü onam alınması gibi beden bağışında da yeterli bilgilendirme yapılması insanların beden bağışına bakış açılarını olumlu yönde değiştirdiği sonuçlarına yapılan çalışmalarda rastlanmıştır (21). Sahipsiz cesetlerin kadavra olarak kullanılmasının altında yatan en büyük sorun, kişilerin hayattayken konu ile ilgili bilgilendirilmemiş olmaları ve rızalarının alınmamış olmasıdır. Bu noktada kadavra temini sorunu çözümünde ilk adımın kimliksiz cesetler yerine gönüllü bağışlanmış insan bedenlerinin kullanımının olması söylenebilir (22).

Kadavra temininin bu kadar sıkıntılı oluşu Türkiye'de de bir sorun teşkil etmektedir. Bir tıp fakültesinde bir eğitim öğretim yılında 20 öğrenciye bir kadavra verilmesi gerekirken yılda 3 kadavra bulabilen üniversitelerimiz mevcuttur ve bu hiçte yeterli olmayan bir sayıdır (22).

Kadavra olarak beden bağışı motivasyonu ayrı bir tartışma konusu olsa da, topluma mal olmuş kişilerin beden bağışları özendirici olabilmektedir. Sanatçı Hikmet Şimşek'in bedenini anatomik araştırmalar için bağışlaması toplumda farkındalık oluşturması adına güzel bir örnek olmuştur. Benzer şekilde Ankara'da verdiği bir demeçte 'Ölünce kadavra olarak hizmet vermek isterim' diyen Prof. Dr. Gazi Yaşargil'de kadavra bağışı farkındalığını artırmak adına güzel bir örneği teşkil etmiştir (5).

## 6. Sonuç

Kadavranın tıp eğitimindeki önemi tartışmasızdır. Öğrencileri mesleğe hazırlayan önemli bir sürece hizmet eder. Ölümle ilk yüzleşme ve ölüme duygusal hazırlık için yadsınamaz bir geçiştir. Klinik çalışmalara adaptasyon

için öğrencilere disiplin ve takım çalışması ruhunun pratiğinin yapıldığı en önemli süreçlerin ilkidir diyebiliriz. Teorik ve pratik bilginin entegrasyonu için harika bir süreçtir. Organları üç boyutlu hissetmek ve tüm organları zihninde bir bütün olarak değerlendirebileceği bir ortamdır. Yaşlıları ile diseksiyon sırasında yaşadıkları deneyimler ileride meslek hayatlarında ekip çalışmalarındaki yeterliliklerine ve verimlerine önemli katkılar sunacaklardır. İlerleyen aşamalarda cerrahi alanlarda çalışacak tıp öğrencileri için yanlıya izin vermeyen bir görsel bilgi alanıdır (23).

Özellikle son yılların dünya çapındaki en büyük salgını olan Covid-19 ile evlere kapandığımız dönemde eğitimin sürdürülebilirliği adına, görsel dersler için çeşitli teknolojik bilgisayar destekli materyaller eğitimde yerini almaya başlasa da bir kadavra kadar gerçeği simüle edemezler, yapay ve sentetik bir ortam olarak kalacaklardır. İnsan vücudunun biyodinamiğini, patolojilerini ve varyasyonlarını elde edemeyeceklerdir. Teknolojik materyallerle dokunun görünüşünü öğrenebilir fakat dokunun elastikiyet ve sertliğini kavraması çok zor olacaktır (24). Yapılan bazı araştırmaların sonucuna göre öğrencilerin doktor hasta ilişkisinde, kadavraya karşı sergilediği tutumun devam ettiği gözlemlenmiştir (25).

Son yıllardaki teknolojik gelişmelerle kadavra kullanımı gerekliliği sorgulanmaya başlamıştır ve eğitim alanına 3 boyutlu görüntüleme yöntemleri, sanal diseksiyonlar dahil olmaya başlamıştır. Sanal diseksiyonlar eğitimin bir parçası haline gelmiştir ve klinik müfredatı görsel kaynaklarla beslemek adına kullanılmaya başlanmıştır. Kadavraya erişimin kolay olmaması ve uzun sürmesine karşın sanal diseksiyona erişim daha hızlı ve süresizdir. CT taraması ile istenen bölge tekrar tekrar diseke edilebilir. Diseksiyonu desteklemek noktasında bu uygulama okullarda kullanılmaktadır (26).

Teknolojik yöntemlerle eğitimin çeşitli avantajları olmasına rağmen, Amerika müfredatlarında insan kadavrasının diseksiyonu anatomi derslerinin merkezindeki ağırlığını hala korumaktadır 27. Diseksiyonla birlikte tıp öğrencileri kendilerini profesyonel anlamda keşfederek, kariyerini planlama noktasında akılcı seçimler yapmasına da olanak sağlar (28).

Anatomi laboratuvarlarında yazan ‘Burada ölümler dirileri eğitir’ yazısı ok gerekli ve çarpıcı olmaktadır. Kadavranın sadece bir cesetten ibaret olmadığı, onun bir kişi, bir hoca olduğu sosyal sembolün yüklenmesi saygınlık konusunda değerini artırmaktadır. Bir ülkede kadavra bu rolün yüklenmesi o ülkede kadavra bağışlarının pozitif yönde algı oluşmasını sağlamaktadır (28).

Tüm eğitim modelleri öğrencide bilgi zenginliği oluşturur, buna teknolojik gelişmelerde dahildir. Fakat bilginin beceriye dönüşmesi için diseksiyon işleminin kadavra üzerinde gerçekleştirilmesi en etkin yoldur (29). Dokunma

simülasyonu olan uygulamalar da dahil olmak üzere sanal uygulamaların öğrencileri hastadan ve ölümlülükten uzaklaştırdığı düşünülmektedir. Tüm yeniliklere rağmen kadavra ölümlülük ve hastayla bağ kurma açısından hala anatominin vazgeçilmezidir (30).

### Kaynakça

1. Carmichael SW, Pawlina W. Animated PowerPoint as a tool to teach anatomy. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2000;261(2):83-88.
2. Şehirli ÜTS, Saka E, Sarıkaya Ö. Attitudes of Turkish anatomists toward cadaver donation. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*. 2004;17(8):677-681.
3. Balta JY, Cronin M, Cryan JF, O'MAHONY SM. Human preservation techniques in anatomy: a 21st century medical education perspective. *Clinical Anatomy*. 2015;28(6):725-734.
4. Marks Jr SC, Bertman SL, Penney JC. Human anatomy: A foundation for education about death and dying in medicine. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*. 1997;10(2):118-122.
5. Erbay H, Bilir A, Gönül Y, Turamanlar O, Songur A. Tıp fakültesi öğrencilerinin kadavra algısı ve eğitimde kadavra kullanımına yönelik yaklaşımları. 2015;
6. Malomo A, Idowu OE, Osuagwu F. Lessons from history: human anatomy, from the origin to the renaissance. *Int J Morphol*. 2006;24(1):99-104.
7. Baban C. İsa öncesinden günümüze kadar Çin tarihi. Selbstverl.; 1983.
8. Erdemir AeD. *Tıbbi deontoloji ve genel tıp tarihi*. Güneş & Nobel Yayınları; 1996.
9. Çelik Y. XIX. Yüzyılda Osmanlı'da Anatomi Eğitimi ve Kadavra Temininde Yaşanan Sorunlar. *Tarih Dergisi*. 2012;(48):47-63.
10. Benini A, Bonar SK. Andreas Vesalius: 1514-1564. *Spine*. 1996;21(11):1388-1393.
11. Arifoğlu Y. Her yönüyle anatomi, 2. baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri. 2019:565-570.
12. Ghosh SK. Human cadaveric dissection: a historical account from ancient Greece to the modern era. *Anatomy & cell biology*. 2015;48(3):153-169.
13. Şenay G, ŞAHİNOĞLU S. Mystery of Anatomy: Robert Knox. *Anatomy*. 2019;13(2):126-135.

14. Tarlow S, Battell Lowman E. *Harnessing the power of the criminal corpse*. Springer Nature; 2018.
15. Habicht JL, Kiessling C, Winkelmann A. Bodies for anatomy education in medical schools: an overview of the sources of cadavers worldwide. *Academic Medicine*. 2018;93(9):1293.
16. Zhang X, Sun G, Xiao H. Research on formaldehyde pollution in anatomy lab of medical college. *Chin J Clin Anat*. 2007;25(3):38-40.
17. Hildebrandt S. Capital punishment and anatomy: history and ethics of an ongoing association. *Clinical Anatomy*. 2008;21(1):5-14.
18. Champney TH. A proposal for a policy on the ethical care and use of cadavers and their tissues. *Anatomical sciences education*. 2011;4(1):49-52.
19. Gürses İA, Coşkun O, Öztürk A. Current status of cadaver sources in Turkey and a wake-up call for Turkish anatomists. *Anatomical sciences education*. 2018;11(2):155-165.
20. Garment A, Lederer S, Rogers N, Boulton L. Let the dead teach the living: the rise of body bequeathal in 20th-century America. *Academic Medicine*. 2007;82(10):1000-1005.
21. Adams K, Martin S. Ethical tissue: a not-for-profit model for human tissue supply. *Cell and tissue banking*. 2011;12:9-10.
22. Gürbüz H, Karlıkaya E, Mesut R. Kadavra bağıışı üzerine görüşler. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*. 2004;12(4):234-241.
23. Lempp HK. Perceptions of dissection by students in one medical school: beyond learning about anatomy. A qualitative study. *Medical education*. 2005;39(3):318-325.
24. Hasan T. Is dissection humane? *Journal of Medical Ethics and History of Medicine*. 2011;4
25. Arráez-Aybar LA, Castaño-Collado G, Casado-Morales MI. Dissection from the Spanish anatomist's perspective: aims, attitudes, and related aspects. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2004;281(1):15-20.
26. Paech D, Giesel FL, Unterhinninghofen R, Schlemmer H-P, Kuner T, Doll S. Cadaver-specific CT scans visualized at the dissection table combined with virtual dissection tables improve learning performance in general gross anatomy. *European radiology*. 2017;27:2153-2160.
27. Boulware LE, Ratner LE, Cooper LA, LaVeist TA, Powe NR. Whole body donation for medical science: A population-based study. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*. 2004;17(7):570-577.



28. Gunderman RB. Giving ourselves: The ethics of anatomical donation. *Anatomical sciences education*. 2008;1(5):217-219.

29. Darras KE, de Bruin AB, Nicolaou S, et al. Is there a superior simulator for human anatomy education? How virtual dissection can overcome the anatomic and pedagogic limitations of cadaveric dissection. *Medical teacher*. 2018;40(7):752-753.

30. Aziz MA, Mckenzie JC, Wilson JS, Cowie RJ, Ayeni SA, Dunn BK. The human cadaver in the age of biomedical informatics. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2002;269(1):20-32.

## BÖLÜM II

# ARTERIA BASILARIS VE KLİNİKTE GÖRÜLEN VARYASYONLARI

### *Basilar Artery and Clinical Variation*

Rukiye Sümeyye BAKICI<sup>1</sup> & Zülal ÖNER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Arş. Gör.), Karabük Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Türkiye  
E-mail: sumeyyebakici@karabuk.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-8008-7174

<sup>2</sup>(Doç. Dr.), İzmir Bakırçay Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Türkiye  
E-mail: zulal.oner@bakircay.edu.tr  
ORCID: 0000-0003-0459-1015

### 1. Giriş

**B**asilaris kelime anlamı olarak tabanla ilgili, tabana ilişkin anlamlarına gelmektedir. Kafatasının içinde yer alan bu arter, özellikle beyindeki yapıların beslenmesini sağlayan major arterlerden biridir. A. basilaris'in beyindeki beslediği bu alana da posterior cerebral dolaşım denir.

A. basilaris'te embriyolojik dönemde meydana gelen anomaliler sonucunda varyasyonlar görülür. Bu varyasyonları bilmek, hasta ve hastalığın takibinde özellikle nöroradyoloji ve beyin cerrahisi için kılavuz teşkil etmesi açısından önemlidir. Bu arterde meydana gelen bir ateroskleroz, anevrizma ya da terminaldeki anomaliler nervus (n.) oculomotorius'a bası yapabilir. Dolayısıyla cerrahi operasyonlarda bu bölgenin anatomisini bilmek avantaj sağlayacaktır. Ayrıca tanısal, cerrahi ve girişimsel radyolojik prosedürler sırasında endovasküler tedavinin komplikasyonlarının hafifletilmesine yardımcı olacaktır.

## 2. Arteria Basilaris

### 2.1. A. Basilaris Anatomisi

Sağ ve sol arteria (a.) vertebralis'ler kafa tabanında bulbus'un üst sınırında orta hatta birleşmesi sonucu oluşur. Bu arter pons'un ön yüzünde sulcus basilaris'te yer almaktadır. Pons'un üst kenarı seviyesinde a. cerebri posterior adlı iki terminal dala ayrılır. A. basilaris'in dalları; a. inferior anterior cerebelli, aa. pontis, a. labyrinthi, a. superior cerebelli, a. cerebri posterior (Resim 1).

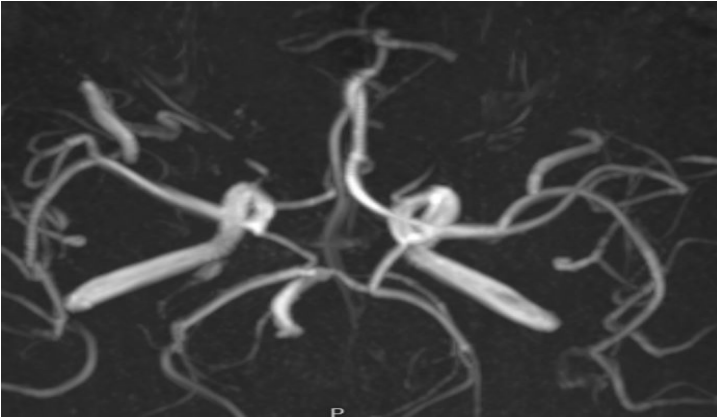
1) A. inferior anterior cerebelli (AICA): Bu arter arkaya ve dış tarafa doğru uzanarak beyinciğin (cerebellum) ön ve alt kısmını beslerken bir kısım dalları da medulla oblongata ve pons'a gider.

2) A. labyrinthi: A. basilaris'ten ayrıldıktan sonra iç kulağa doğru seyrederek, kafa çiftlerinden 7. kranial sinir olan n. facialis ve 8. kranial sinir olan n. vestibulocochlearis ile seyrederek meatus acusticus internus'tan girerek vestibulum ve cochlea'nın beslenmesini sağlayan arterdir.

3) Aa. pontis (mesencephalicus): A. basilaris'ten dik açı yaparak birkaç dal halinde çıkan aa. pontis öncelikle pons'u ve buraya komşu kısımları beslerler.

4) A. superior cerebelli: A. basilaris'in terminal dalından önce ayrılan arterdir. Üçüncü kafa çifti olan n. oculomotorius'un hemen altından geçer ve peduncus cerebri'yi dolanarak cerebellum'un üst yüzüne gelir. Bu arter cerebellum'un üst yüzü, ponti velum medullare superior ve epiphysis cerebri'yi besler.

5) A. cerebri posterior: A. basilaris'in terminal dalı olup beyni besleyen circulus arteriosus cerebri'ye katılır. Thalamus'un bir kısmı, corpus pineale, mesencephalon ve nucleus (nuc.) lentiformis'i besler. Ayrıca beyindeki ventriculus lateralis ve ventriculus tertius'un beslenmesi içinde dallar verir.



**Resim 1.** A. basilaris ve circulus arteriosus cerebri (Resim 1).

## 2.2. A. Basilaris Embriyolojisi

Embriyonik dönemde damar sistemi ilk kalp atımı gerçekleşmeden önce gelişir. Bu gelişim anjiogenez ve vaskülogenez olarak 2 temel aşamada gerçekleşir. Anjiogenezin yeni damar oluşum mekanizmasıdır ve filizlenmeye dayanmaktadır. Vaskülogenez ise hemanjioblastların anjioblastlara farklılaştığı süreçtir.

Beyindeki dolaşım sistemi gelişimi embriyolojik dönemde 6 çift brankial arcus arterin oluşmasıyla kan akışı sağlanır. Yaklaşık 24. günde 3. brankial arcus'tan ve dorsal aorta'nın distal segmentlerinin birleşimi sonucunda a. carotis interna'lar ortaya çıkar. 28. günde primitive a. carotis interna'lar ön ve arka bölüme ayrılarak cerebrum'u besleyen primitive arterlerin oluşumu başlamış olur. Bu dönemde primitive cerebellum'un beslenmesini sağlayan a. superior cerebelli'de oluşur.

Truncus encephali (beyin sapı) ve lobus occipitalis büyümesiyle öncelikle a. basilaris'in ve a. vertebralis'in beyin arka bölgesindeki dolaşım için ilk uyarı sağlanmış olur. Nöral arterlerin oluşturduğu carotis-vertebrobasiler anastomoz yoluyla a. carotis interna'dan arterial beslenme sağlanır. Nöral arterler birlikte seyrettiği sinirlerle isimlendirilir. Primitif a. trigeminalis, primitif a. hypoglossus ve primitif a. proatlantis arterlerin oluşturduğu anastomoz, merkezi sinir sisteminin asıl arterial dolaşımı oluşması için sırayla parçalanması sonucu olur.

Embriyolojik aşamanın 29. günü arka beynin bilateral olarak longitudinal nöral arterlerin orta hatta birleşerek pleksus şeklinde a. basilaris oluşumu görülür. Bu pleksus önde fetal a. communicans posterior ile kaudal de a. vertebralis'le birleşir. 30-35. günlerde a. basilaris daha olgun bir morfolojiye sahip olup a. cerebri posterior ile circulus arteriosus cerebri'ye katılır.

## 3. Klinikte Görülen Varyasyonları

Aşağıda daha önce klinikte herhangi bir sebeple karşılaşılmış varyasyonel durumlar açıklandı.

- A. basilaris hipoplazisine eşlik eden persistan carotis-vertebrobasiler anastomozlar
- Vertebro-basiler arter sisteminin embriyolojik gelişim sırasında anormal gelişim sonucunda ön ve arka dolaşım arasındaki iletişimi sağlamak amacıyla oluşan varyasyonlar görülebilir. Bu varyasyona bağlı olarak bireylerde a. trigemina primitiva (persistent trigeminal artery), a. otica (acoustica) primitiva (persistent otic (acoustic) artery), a. hypoglossica primitiva (persistent hypoglossal artery), a. proatlantico primitiva (persistent proatlantal artery)

şeklinde isimlendirilen arterler bulunabilir. Persistent proatlantal arter a. carotis interna (%55), a. carotis externa (%40) veya nadir de olsa a. carotis communis (%5) kaynaklı olabilir.

- A. basilaris hipoplazisine eşlik eden hipoplastik a. vertebralis (V4)

- A. basilaris hipoplazisine eşlik eden unilateral veya bilateral a. cerebri posterior (fetal kökenli)

- A. basilaris fenestrasyonu: A. basilaris'in tamamının ya da proksimal ve distal kısmında bağlanan arterin bir kısmının duplikasyonu ile karakterizedir. A. basilaris'in seyri sırasında bir pencere gibi açıklık şeklinde de görülebilir. Nadir de olsa fenestrasyon bazen 2 tane küçük veya büyük açıklık olarak da rastlanmıştır.

- A. basilaris'ten unilateral bir gövde oluşumu sonrası a. inferior anterior cerebelli ve a. inferior posterior cerebelli çıkışı

- A. basilaris ve a. vertebralis'in birleşmemesi çok nadir bir varyasyon olup iki şekilde görülebilir. Birincisi her iki a. inferior anterior cerebelli, a. basilaris'ten; ikincisi ise biri a. basilaris'ten diğeri birleşmeyen a. vertebralis'ten çıkabilir.

- A. basilaris'in üst parçasının yetersiz füzyonu sonucunda a. cerebri posterior'un P1 segment kökenli a. superior cerebelli

- A. basilaris'i oluşturan a. vertebralis'ler a. inferior posterior cerebelli'nin daha alt seviyesinden birleşim gösterebilir. Bu durumda a. inferior posterior cerebelli a. basilaris'in dalı olarak görülür.

- A. communicans anterior'un bulunmadığı duplike a. basilaris

- A. communicans posterior sinister'in a. basilaris'in rostral ucuyla kaynaşmamasına eşlik eden aa. pontis'in tamamının sol taraflı çıkışı

- Pleksiform a. basilaris: A. basilaris'in damarsal yapısının ağ şeklinde oluşum göstermesi

- A. labirinthi'nin a. inferior anterior cerebelli'den (%85), a. basilaris (%15) veya a. vertebralis'ten (%5) ayrıldığı da görülebilir.

- A. basilaris'in oluşumun alt düzeyine bakıldığında sulcus bulbopontinus'un daha üst seviyesinde (%4-25), tam üstünde (%62,5-70) ve alt seviyelerinde (%12,5-26) rastlanabilir.

#### 4. Sonuç

A. basilaris'in dalları hem beyinciğin hem de Willis poligonuna katılarak beynin beslenmesini sağlar. Bu arterin ve dallarındaki varyasyonlarının bilinmesi, bölgenin radyolojik görüntülemesinde, patolojik durumların aydınlatılmasında, buraya yapılan cerrahi işlemlerde hayati önem arz etmektedir.

## Kaynakça

1. Özbağ D. İnsan Anatomi Terimleri Sözlüğü. 1.Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2023. p. 47.
2. Arıncı K. & Elhan A. Anatomi. 2.Cilt, 7. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2020. p. 349.
3. Arifoğlu Y. BRS: Gross Anatomi.1. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2017. p. 378.
4. Erzurumlu R., Şengül G. ve Ulupınar E. Nöroanatomi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019. p. 161-164.
5. Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. Gözden Geçirilmiş 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2017. p. 513.
6. Moore P. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. 6. Baskıdan Çeviri (Çev. Ed. Yıldırım M., Okar İ. Dalçık H.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.384-387.
7. <https://radiopaedia.org/articles/basilar-artery-hypoplasia?lang=us> (Erişim tarihi: 22.02.2024)
8. Bergman R. A., Afifi A. K., Miyauchi R. Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System; Fourteen Variations of Circle of Willis and Related Vessels. Anatomy Atlases An anatomy digital library (Curated by Ronald A. Bergman, Ph.D.) <https://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/Cardiovascular/Images0400/0417.shtml> (Erişim tarihi: 21.02.2024)
9. Bergman R. A., Afifi A. K., Miyauchi R. Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System Variations of Vertebral and Basilar Arteries. Anatomy Atlases An anatomy digital library (Curated by Ronald A. Bergman, Ph.D.) <https://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/Cardiovascular/Images0200/0292.shtml> (Erişim tarihi: 21.02.2024)
10. Uchino A, Sawada A, Takase Y et-al. MR angiography of anomalous branches of the internal carotid artery. AJR Am J Roentgenol. 2003;181 (5): 1409-14.
11. Luh GY, Dean BL, Tomsick TA et-al. The persistent fetal carotid-vertebrobasilar anastomoses. AJR Am J Roentgenol. 1999;172 (5): 1427-32.
12. Basekim CC, Silit E, Mutlu H et-al. Type I proatlantal artery with bilateral absence of the external carotid arteries. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25 (9): 1619-21.

13. Dimmick SJ, Faulder KC. Normal variants of the cerebral circulation at multidetector CT angiography. *Radiographics*. 2009;29 (4): 1027-43. doi:10.1148/rg.294085730.

14. Purkayastha S, Gupta AK, Varma R, Kapilamoorthy TR. Proatlantal intersegmental arteries of external carotid artery origin associated with Galen's vein malformation. *AJNR*. American journal of neuroradiology. 2005;26 (9): 2378-83.

15. Cinar C. Basekim et al "Type I Proatlantal Artery with Bilateral Absence of the External Carotid Arteries" *American Journal of Neuroradiology* 2004;(25):1619-1621.

16. Goldstein Jonas H., et al. Complete duplication or extreme fenestration of the basilar artery. *American journal of neuroradiology*, 1999;20.1: 149-150.

17. Adigun, Oluwaseun O., Reddy V., Sevensma Karlin E. *Anatomy, Head and Neck, Basilar Artery*. 2017.

18. Menshawi, K., Mohr, Jay P., Gutierrez J. A functional perspective on the embryology and anatomy of the cerebral blood supply. *Journal of stroke*, 2015;17(2): 144.

19. Tsantili, A. R., Karampelias, V., Samolis, A., Chrysikos, D., Antonopoulos, I., Spanidis, Y., ... & Troupis, T. Anatomical variations of human vertebral and basilar arteries: a current review of the literature. *Morphologie*, 2023;107(357): 169-175.

20. Tanaka, H., Fujita, N., Enoki, T., Matsumoto, K., Watanabe, Y., Murase, K., & Nakamura, H. (2006). Relationship between variations in the circle of Willis and flow rates in internal carotid and basilar arteries determined by means of magnetic resonance imaging with semiautomated lumen segmentation: reference data from 125 healthy volunteers. *American journal of neuroradiology*, 27(8), 1770-1775.

21. Gunnal S., Farooqui M., Wabale R. Anatomical variability in the termination of the basilar artery in the human cadaveric brain. *Turk Neurosurg*, 2015, 25.4: 586-594.

22. Vijayakumar, A. U., Sudhakaran, M., & Yovel, L. J. (2020). Human basilar artery: morphology & variations. *AIMS Medical Science*, 7(4), 278-292.

23. Sultana, A. A., Ara, S., Rahman, M., Afroz, H., Fatema, K., Nahar, N., & Alam, M. R. (2012). Variations in the site of formation of basilar artery. *Bangladesh Journal of Anatomy July*, 10(2), 73-75.

## BÖLÜM III

# ÖNEMLİ ESER ELEMENT ÇİNKO

### *Important Trace Element Zinc*

**Murat AKŞİT**

*(Başasistan) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye*

*E-mail: murataksit3545@gmail.com*

*ORCID: 0000-0003-2106-9130*

### 1. Giriş

Çinko, insan vücudunda sentezlenmeyen ve yeterli düzeyde tutulması için dışarıdan alınması gereken iki değerlikli bir katyondur (1). İnsan vücudunda demirden sonra ikinci sırada yer alır (yetişkin kadınlarda yaklaşık olarak 2 gram, yetişkin erkeklerde ise 2,5 gram). Ancak demir ve iyotun aksine, çinko vücut içinde nispeten homojen bir şekilde dağılır. Binlerce çinko metalloproteini veya çinko bağlayıcı proteini ve ayrıca nükleik asitlerin bir bileşeni olarak, vücutta geniş bir yelpazede bulunur. Bu geniş dağılım, dokular arasındaki sıkı homeostatik kontrolle birlikte çinko düzeyinin değerlendirilmesini özellikle zorlaştırır (2). Çinko, 300'den fazla enzim tarafından kofaktör olarak kullanılarak çok sayıda hücrenel ve metabolik fonksiyonun gerçekleştirilmesinde rol almaktadır (3).

### 2. Çinkonun Başlıca Fonksiyonları

Çinko, vücudun sağlıklı büyüme, üreme, DNA sentezi, hücre bölünmesi, gen ifadesi, karbonhidrat ve enerji metabolizması, hem biyosentezi ve karbondioksit taşınması, fotokimyasal görme süreçleri, yara iyileşmesi, kemik gelişimi ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi gibi temel fizyolojik ve biyolojik fonksiyonları desteklemek için gereklidir (4-7). Ayrıca, karaciğer ve pankreas hücrelerini serbest radikallere karşı koruyan reseptörleri uyararak insülinin üretimi, depolanması ve etkisi için temel bir rol oynar. Çinko,



insülin duyarlılığını artıran önemli bir element olup, insülin heksamerlerin stabilizasyonuna da katkıda bulunur (8).

Çinko biyolojisinin anlaşılmasındaki büyük ilerleme, çinko parmak motiflerine sahip proteinlerin keşfi ile olmuştur. Bu çinko parmak motifleri, çinkonun belirli sistein ve histidin amino asitleriyle tetrahedral bir düzende bağlandığı tekrar eden bir modeldir (9). İnsan genomunda 1000'den fazla gen, sadece üç farklı çinko parmak alanı ailesine ait proteinler kodlar: C2H2 çinko parmakları, RING parmakları ve LIM alanları. Çinko parmak alanlarını içeren genlerin sayısı, tüm insan genlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır (10). Tüm bu çinko parmaklar benzer özelliklere sahiptir, ancak kesin konformasyonları farklılık gösterir. Örneğin, steroid hormon reseptörleri gibi bazı proteinler, kendi yapılarında çinko parmakları bulundurur ve bu parmaklar DNA ve RNA polimerazlarına bağlanmak için kullanılır (11). Aynı zamanda, çinko parmak motifine sahip birçok transkripsiyon faktörü proteininin, gen ifadesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu rol, çinko metabolizmasının ve çinko ile ilişkili olan metalotionin gibi maddelerin kendi kendini düzenlemesi ile belirginleşir (11, 12).

Çinko, birçok enzimde yapısal bir rol oynamasına rağmen, temel olarak katalitik bölgede aktif bir bileşen olarak önem taşımaktadır (13). Metalloenzimleri altı ana enzim sınıflandırmasının her birinde tanımlanmıştır (14-16).

Çinko; hücrel ve metabolik fonksiyonların gerçekleştirilmesinde temel olarak katalitik faktör, yapısal bileşen ve sinyal aracı olarak görev almaktadır (Tablo 1) (16).

**Tablo 1.** Çinkonun hücrenel ve metabolik fonksiyonları (16)

Çinko Fonksiyonları	
Katalitik faktör	<p>Altı ana enzim sınıfındaki enzim kofaktörleri</p> <p>Oksidoredüktaz; alkol dehidrojenaz, sorbitol dehidrojenaz</p> <p>Transferaz; bu sınıfta çinkonun ana işlevi katalitik değildir (yalnızca %34'ü katalitiktir)</p> <p>Hidrolaz; karboksipeptidazlar, alkalın fosfatazlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim</p> <p>Liyaz; karbonik anhidraz, δ-aminolevulinik asit dehidratraz</p> <p>İzomeraz; fosfomannozizomeraz</p> <p>Ligaz; çinkonun ana işlevi bu sınıfta katalitik değildir (yalnızca %39'u katalitiktir).</p>
Yapısal bileşen	<p>Çinko parmaklar</p> <p>C2H2 benzeri parmak; klasik çinko parmak motifi, transkripsiyon faktörü TFIIA, 20-30 amino asit dizisi</p> <p>Proteinler arası bağlanma aracısı (örneğin çinko hock motifi)</p> <p>İnsülin gibi peptidlerin kristalizasyonu</p>
Sinyal aracı	<p>Hücre dışı sinyalizasyon</p> <p>Merkezi sinir sisteminde nöromodülatör fonksiyonlar</p> <p>Çinko reseptörünün etkinleştirilmesi (ZnR/GPR39)</p> <p>İnsülin sekresyonunun azaltılması ve hepatik insülin klirensinin baskılanması</p> <p>Hücre içi sinyalizasyon</p> <p>İkinci haberci fonksiyonları</p> <p>Enzim aktivitesinin inhibisyonu (kaspazlar, protein tirozin fosfatazlar, fosfodiesterazlar)</p> <p>Sinyal yollarının modülasyonu</p> <p>Çinko dalgası; Perinükleer bölgeden sitozole çinko salınımı</p>

### 3. Çinko Homeostazi

Vücuttaki çinko homeostazisi, mevcut seviyelere bağlı olarak diyetle alınan çinkonun gastrointestinal sistem tarafından emilmesi ve çinkonun böbreklerden atılmasıyla düzenlenir (16, 17).

### 3.1. Vücuttaki Çinko Dağılımı

Vücuttaki çinkonun yaklaşık %60'ı iskelet kaslarında, %30'u kemiklerde, %5'i karaciğer ve deride, geri kalan %2-3'ü ise diğer dokularda depolanır (16). Serumdaki çinko, vücuttaki çinkonun sadece %0,1 kadarını oluşturur. Serumdaki çinkonun yaklaşık %80'i albümin ile gevşek bir şekilde bağlanırken, %20'si ise  $\alpha 2$  makroglobulin ile sıkı bir şekilde bağlanır (16, 18). Eldeki bilgilere göre, vücut çinkosunun sadece yaklaşık %0,1'i günlük diyetle alınır (16). Çinko emilimi özellikle duodenum ve jejunum bölgelerinde sıkı bir şekilde kontrol edilir. Diyetle alınan çinko miktarı sınırlı olduğunda, emilim oranı %90'a kadar artabilir (16). Aksine, çinko fazla alındığında, vücut çinko salınımını artırır, bu da gastrointestinal sekresyon, mukozal hücrelerin dökülmesi ve böbrekler aracılığıyla gerçekleşebilir (19). Bu mekanizmalar sayesinde, insanlar çinko alımındaki büyük değişikliklere uyum sağlayarak tüm vücut çinko seviyelerini düzenleme yeteneğine sahiptirler.

### 3.2. Hücresel Çinko Dağılımı

Hücredeki çinko dağılımı hücresel bölgelere göre farklılık gösterir. Çoğunlukla, %50 civarında sitoplazmada, %30-40 çekirdekte ve %10 hücre membranında bulunur (16, 20). Hücresel çinko konsantrasyonu, onlarca ile yüzlerce mikromol aralığında değişebilir (21). Ancak, çinko çeşitli proteinlere bağlanır, organellere ve keseciklere tutulur, bu nedenle sitozolik (serbest) çinko iyonlarının konsantrasyonu oldukça düşüktür ve genellikle pikomolardan, nanomolara kadar değişiklik gösterir (22).

## 4. Diyet Kaynakları

Çinkonun başlıca kaynakları, kırmızı et, tavuk eti, balık ve deniz ürünleri, tam tahıllar ve süt ürünleridir. Bitkisel gıdaların çinko emilimi bitkilerde bulunan lif ve fitik asitten dolayı genellikle daha düşüktür. Dengeli bir beslenme alışkanlığı edinmek, vücuda yeterli çinko sağlamanın en etkili yoludur (23).

İnsan sağlığı için gerekli olan çinko miktarını karşılayabilecek diyet kaynaklarının 100 gram başına ortalama çinko içerikleri; istiridye (25 mg), et (özellikle kırmızı et) (5,2 mg), fındık (3 mg), tavuk eti (1,5 mg), yumurta (1,3 mg), süt ürünleri (1,2 mg), tahıllar ve ekmek (1 mg), balık (0,8 mg), şekerler ve konserve gıdalar (0,6 mg), yeşil sebzeler (0,4 mg), patates (0,3 mg) ve taze meyveler (0,09 mg)'dir (23). Uluslararası kuruluşlara göre günlük alınması gerekli çinko miktarları Tablo 2'de gösterildi (24, 25).

**Tablo 2.** Günlük alınması gerekli çinko miktarları

Dünya Sağlık Örgütü (24)		Uluslararası Çinko Beslenme Danışma Grubu (25)	
Yaş, Cinsiyet	Fizyolojik Gereksinim (mg/gün)	Yaş, Cinsiyet	Fizyolojik Gereksinim (mg/gün)
6-12 ay	0,84	6-11 ay	0,84
1-3 yaş	0,83	1-3 yaş	0,53
3-6 yaş	0,97	4-8 yaş	0,83
6-10 yaş	1,12	9-13 yaş	1,53
10-12 yaş, E	1,40		
10-12 yaş, K	1,26		
12-15 yaş, E	1,82		
12-15 yaş, K	1,55	14-18 yaş, E	2,52
15-18 yaş, E	1,97	14-18 yaş, K	1,98
15-18 yaş, K	1,54		
<b>GEBELİK</b>		Gebelik için ek gereksinim	0,70
Birinci Trimester	0,1		
İkinci Trimester	0,3		
Üçüncü Trimester	0,7		
<b>EMZİRME</b>		Emzirme için ek gereksinim	1,0
0-3 ay	1,4		
3-6 ay	0,8		
6-12 ay	0,5		

E: Erkek, K: Kadın

## 5. Çinko Taşıyıcıları

Çinko taşıyıcıları (ZnT ve Zip), SLC (solute-linked carrier) gen ailesi, tarafından kodlanan transmembran proteinlerdir. İnsanlarda bu taşıyıcılar SLC30A veya SLC39A olarak adlandırılır ve genellikle keşif sırasına göre numaralandırılır. Örneğin SCL39A4, keşfedilen dördüncü Zip çinko taşıyıcısı Zip4'ü kodlar. Bu iki gen ailesi, ZnT ve Zip, hücrenel çinko düzenlemesinde tamamen zıt rol oynarlar. ZnT taşıyıcıları, hem hücrelerden çinko akışını hem de, hücre içi keseciklere çinko taşınmasını artırarak hücre içi çinkoyu azaltır. Zip taşıyıcıları ise hücre içindeki çinko konsantrasyonunu artırmak için hücrelere çinko akışını veya hücre içi keseciklerden çinko salınımını teşvik eder (26). İnsanlarda, bilinen 9 ZnT taşıyıcısı ve 15 Zip taşıyıcısı bulunmaktadır. İnce bağırsak, çinko homeostazisinin anahtar bir bölgesi olarak kabul edilir, çünkü burada çinko taşıyıcıları, diyetle alınan çinkoya yanıt olarak bağırsak

hücrelerindeki çinko emilimini artırırken aynı zamanda bağırsaktan çinko kayıplarını azaltır (26, 27).

## 6. Çinko Metabolizması

Çinko emilimi, özellikle jejunum adı verilen ince bağırsak bölgesinde gerçekleşir ve bu emilim, özel bir taşıyıcı olan Zip4 aracılığıyla transselüler bir yol kullanılarak gerçekleşir. Çinko, diyetteki yüksek çinko konsantrasyonlarına bağlı olarak, bazı hücrelerarası yollarla da emilebilir. Emildikten sonra, ZnT ailesi üyeleri tarafından enterositler (ince bağırsak hücreleri) tarafından yakalanır ve dolaşıma geçirilir. Çinko daha sonra dolaşım sistemindeki albümine bağlanır ve portokaval sistem aracılığıyla vücutta dağılır (28).

## 7. Çinko Konsantrasyonu

Serum ya da plazma çinko konsantrasyonu, bir popülasyondaki çinko eksikliğini en iyi gösteren biyobelirteçlerdir (29). Serum ya da plazmada ölçülen çinko seviyeleri için referans aralık 70 ile 120  $\mu\text{g/dL}$  (10,7–18,4  $\mu\text{mol/L}$ ) arasındadır (30). Serum çinko seviyeleri, günlük gıda alımının etkisiyle 24 saatlik bir dönem içinde %20'ye kadar değişiklik gösterir (31). Yemekten hemen sonra çinko seviyeleri artar, ardından bir sonraki 4 saat içinde yavaşça düşer ve bir sonraki öğünde tekrar yükselir. Gece boyunca aç kalındığında, serum çinko seviyeleri biraz yükselir ve bu nedenle genellikle en yüksek seviyeler sabahları görülür (32, 33). Çinkonun yaklaşık %10 ile %20'si plazma içinde çözülmüş halde bulunurken geri kalan kısmı eritrositlerdeki karbonik anhidraz ile ilişkilidir. Bu nedenle, hemolizden kaçınılması önemlidir. Ayrıca, serum çinko değerleri plazma değerlerinden %5 ile %10 daha yüksektir (30). Eritrositlerdeki ve saçtaki çinko seviyeleri, vücudun çinko durumunun uzun süreli değerlendirmesini sağlar (34). Sabah açlığında çinko seviyelerinin 70  $\mu\text{g/dL}$  (10,7  $\mu\text{mol/L}$ ) altında olması, marjinal bir eksikliğini gösterir (30).

## 8. Çinko Eksikliği ve Fazlalığı

Çinko düzeylerinin ülkelerin ekonomik kalkınmasıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, düşük ve orta gelirli ülkelerin çoğunda prevalansının %20'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (1). Yaşam için vazgeçilmez bir eser element olan çinkonun eksikliğinde vücuttaki birçok sistem etkilenmektedir. Üreme sisteminde hipogonadizm, oligospermi ve kısırlığa, merkezi sinir sisteminde nöropsikiyatrik ve nörosensoryel bozukluklara, bağışıklık sisteminde immün yetmezliğe, gastrointestinal sistemde diyareye, endokrin sistemde büyüme

geriliğine ve deride cilt lezyonları, dermatit ve alopesiye neden olduğu gösterilmiştir (35). Aşırı çinko alımının ise bakırın yetersiz emilimine, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlara, lenfosit fonksiyon bozukluğuna ve nörotoksositeye neden olabileceği bildirilmektedir (36).

### **9. Çinko Analiz Yöntemleri**

Çinko ile ilgili analiz yöntemleri Tablo 3'te gösterildi (37). İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometre (ICP-MS); serum, plazma ve diğer klinik örneklerde çinko testi için kullanılan referans test yöntemidir (30).

Tablo 3. Çinko analiz yöntemleri

Yöntem	Analiz prensibi	Numune	Dezavantaj	Avantaj
<b>Yöntem 1</b>	Kompleksimetrik yöntem; kolorimetrik, kantitatif	Serum (2 mL), idrар (5 mL)	Yüksek numune hacmi, zaman alıcı, düşük özgülük	Maliyet düşük
<b>Yöntem 2</b>	Florometrik yöntem; florometrik, kantitatif	Serum (1 mL), idrар (1 mL)	Orta derecede pahalı, düşük özgülük	Uygulaması çok kolay
<b>Yöntem 3</b>	Anodik sıyırma voltametri; elektrokimyasal, kantitatif	Serum (0,1 mL)		Ucuз, uygulaması çok kolay, yeterli özgülük
<b>Yöntem 4</b>	Atomik absorpsiyon spektrofotometri (AAS); spektrofotometrik, kantitatif	Serum (1 mL), plazma (1 mL), idrар (1 mL)	Orta derecede pahalı	Uygulaması kolay, yüksek özgülük
	Alev AAS (yaygın olarak kullanılan) Alevsiz AAS			
<b>Yöntem 5</b>	İndüktif olarak eşleşmiş plazma atomik emisyon spektroskopisi (ICP-AES) İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometre (ICP-MS)	Serum (0,01 mL), plazma (0,01 mL), idrar (0,01 mL)	Çok pahalı	Son derece düşük numune hacmi, yüksek özgülük
<b>Yöntem 6</b>	Nötron aktivasyon analizi; radyokimyasal veya nükleer	Herhangi bir doku	pahalı	Son derece hassas ve spesifik, matris interferansı çok az, çok çeşitli elementleri analiz edebilir.
			Araştırma merkezlerinde mevcuttur.	Kesin yöntem, aşırı duyarlı

## 10. Sonuç

Çinkonun çok işlevli bir molekül olduğu ve bağışıklık sistemi, oksidatif stres, apoptoz, yaşlanma ve sağlık üzerinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Çinko homeostazisinin korunması, yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi açısından kritik öneme sahip olduğu görünmektedir. Ancak, akut ve kronik çinko zehirlenmesi vakalarına da dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:709152.
2. King JC, Brown KH, Gibson RS, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Zinc Review. *J Nutr.* 2015 Apr 1;146(4):858S-885S.
3. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr.* 2009 Jun;28(3):257-65.
4. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1;4(2):176-90.
5. Lee SR. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Mar 20;2018:9156285.
6. Raqib R, Roy SK, Rahman MJ, et al. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar;79(3):444-50.
7. Linder MC. Nutrition and metabolism of the trace elements. In: Linder MC. (ed.), *Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications.* New York: Elsevier; 1991: 215–276.
8. Cooper-Capetini V, de Vasconcelos DAA, Martins AR, et al. Zinc Supplementation Improves Glucose Homeostasis in High Fat-Fed Mice by Enhancing Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. *Nutrients.* 2017 Oct 20;9(10):1150.
9. Miller J, McLachlan AD, Klug A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus* oocytes. *EMBO J.* 1985 Jun;4(6):1609-14.
10. Brayer KJ, Kulshreshtha S, Segal DJ. The protein-binding potential of C2H2 zinc-finger domains. *Cell Biochem Biophys.* 2008;51(1):9-19.
11. Krishna SS, Majumdar I, Grishin NV. Structural classification of zinc fingers: survey and summary. *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 15;31(2):532-50.
12. Andrews GK. Cellular zinc sensors: MTF-1 regulation of gene expression. *Biometals.* 2001 Sep-Dec;14(3-4):223-37.
13. Eide DJ. The oxidative stress of zinc deficiency. *Metallomics.* 2011 Nov;3(11):1124-9.



14. Sousa SF, Lopes AB, Fernandes PA, Ramos MJ. The Zinc proteome: a tale of stability and functionality. *Dalton Trans.* 2009 Oct 14;(38):7946-56.

15. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res.* 2006 Jan;5(1):196-201.

16. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):749-84.

17. Liu S, Wang N, Long Y, Wu Z, Zhou S. Zinc Homeostasis: An Emerging Therapeutic Target for Neuroinflammation Related Diseases. *Biomolecules.* 2023 Feb 22;13(3):416.

18. Barnett JP, Blindauer CA, Kassar O, et al. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1830(12):5456-64.

19. Hambidge M, Krebs NF. Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:429-52.

20. Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. *Biofactors.* 2014 Jan-Feb;40(1):27-40.

21. Colvin RA, Bush AI, Volitakis I, et al. Insights in to Zn<sup>2+</sup> homeostasis in neurons from experimental and modeling studies. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008 Mar;294(3):C726-42.

22. Sensi SL, Canzoniero LM, Yu SP, et al. Measurement of intracellular free zinc in living cortical neurons: routes of entry. *J Neurosci.* 1997 Dec 15;17(24):9554-64.

23. Das S, Green A. Importance of zinc in crops and human health. *Journal of SAT Agricultural Research.* 2013;11:1-7.

24. World Health Organization/Food and Agricultural Organization/International Atomic Energy Association. *Trace Elements in Human Health and Nutrition.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.

25. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG); Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, Ruel MT, Sandtröm B, Wasantwisut E, Hotz C. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* 2004 Mar;25(1 Suppl 2):S99-203.

26. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:151-72.

27. Taylor CM, Bacon JR, Aggett PJ, Bremner I. Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men. *Am J Clin Nutr* 1991;53:755-63.
28. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):116-24.
29. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci.* 2013 Feb;18(2):144-57.
30. Markell M, Siddiqi HA. Vitamins and trace elements. In: McPherson RA, Pincus MR, editör(ler). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 24th ed. St Louis, MO: Elsevier; 2022:441-453
31. Hambidge KM, Goodall MJ, Stall C, Pritts J. Postprandial and daily changes in plasma zinc. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989;3:557.
32. Couturier E, van Onderbergen A, Bosson D, Neve J. Circadian variations in plasma zinc and cortisol in man. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1988;2:245-9.
33. Goode HF, Robertson DA, Kelleher J, Walker BE. Effect of fasting, selfselected and isocaloric glucose and fat meals and intravenous feeding on plasma zinc concentrations. *Ann Clin Biochem* 1991;28:4425.
34. Perrone L, Salerno M, Gialanella G, et al. Long-term zinc and iron supplementation in children of short stature: effect of growth and on trace element content in tissues. *J Trace Elem Med Biol.* 1999 Jul;13(1-2):51-6.
35. Skalny AV, Aschner M, Tinkov AA. Zinc. *Adv Food Nutr Res.* 2021;96:251-310.
36. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Apr;7(4):1342-65.
37. Hickman PE, Koerbin G. *Methods in Clinical Chemistry. An accessory work to the fifth edition of Kaplan and Pesce's." Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation.* Australia: Elsevier; 2009



## BÖLÜM IV

### ASPROSİN

#### *Asprosin*

**Nevin KOCAMAN**

(Doç. Dr.), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji & Embriyoloji ABD

E-mail: drnkocaman@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6682-6345

#### 1. Giriş

**Y**ağ dokusu, proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etkilere sahip olan adipokinler (yağdan türetilerek salgılanan moleküller) olarak bilinen pekçok biyoaktif maddeler üreten, merkezi bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Salgılanan faktörler sistemik dolaşıma kolayca geçerek, hücreler arası iletişim ağını (otokrin, parakrin, endokrin) kullanarak etkilerini gösterebilirler. Glikoz ve lipit homeostazisi, insülin duyarlılığı ve inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere insan vücudundaki normal metabolik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynarlar. (1)

Bu moleküllerden biri olan asprosin, ilk kez 2016 yılında neonatal progeroid sendromunda FBN1 genindeki heterozigot mutasyonlara dayanarak rapor edilmiş yeni bir glukojenik peptid hormondur. Esas olarak beyaz yağ dokusundan ve açlığa tepki olarak salgılanan asprosin, sırasıyla glikoz sekresyonunu uyarmak ve iştahı artırmak için koku alma G-proteinine bağlı bir reseptör aracılığıyla ve potansiyel olarak diğer bilinmeyen reseptör(ler) aracılığıyla, hepatositlere ve merkezi sinir sistemindeki agouti ile ilişkili peptid (AgRP+) eksprese eden nöronlara etki eder. (2, 3) Dolaşımdaki asprosin, açlık durumunda artarken yemek sonrası azalır. Yani kan şekerinin feed back döngüsü, plazma asprosin düzeyi üzerine etkili bir faktördür. Son zamanlarda asprosinin sirkadiyen bir ritme sahip olduğu ve gece boyu yaşanan açlığın dolaşımdaki asprosin düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Karaciğer glikozunun dolaşıma salınması, açlıkta hayatta kalma ve beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi için

son derece önemlidir. Karaciğer glikozu, plazma glikoz seviyelerini belirleyen bir dizi hormon tarafından düzenlenir. Bu hormonlardan biri, 140 amino asitten oluşan ve glikojenik bir protein hormon olan asprosindir. Bu hormon, Olfaktör Reseptör (OLFR734) aracılığıyla G-protein-cAMP-PKA yolunu aktive ederek hücre içi cAMP düzeylerini artırır ve karaciğer glukoz depolarının salınımını tetikleyerek glukozun, hızla dolaşıma salınmasını sağlar. (2)

Asprosin etkisinin düzenleyicilerini ve araçlarını anlamak amacıyla yapılan çalışmalar, asprosinin farklı etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Asprosinin aşırı ekspresyonunun makrofajlarda lipit birikimini inhibe ettiği, metabolik sendromu iyileştirdiğini ve dışardan asprosin uygulamasının yağ dokunun esmerleşmesini negatif olarak düzenlediğini ortaya çıkardı. Asprosinin pankreatik insülinoma hücre hattında ve miyositlerde inflamasyon, apoptoz, hücrel stres ve endoplazmik retikulum stresini artırdığı ve inflamasyona bağlı insülin sekresyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. (4, 5, 6, 7) Asprosin tedavisi periferik arter hastalığında endotelden mezenkime geçişi indüklemekte, pankreatik beta hücre canlılığını azaltmakta, gonadlarda hücre çoğalması, TGFβ sinyali, hücre iletişimini, metabolizmasını ve glikoz yolaklarını etkileyerek hücre boyutunu ve androjen üretimini artırdığı bilinmektedir (8, 9, 10, 11)

## 2. Asprosin ve Hastalıklarla İlişkisi

### 2.1. *Asprosin ve Diyabet*

Diyabeti 4 kategoride inceleyebiliriz; Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer spesifik diyabet türleri. (12)

#### 2.1.1. *Tip I Diyabet*

Diyabet ile dolaşımdaki asprosin ve İnsülin Rezistansı (IR) arasında bağlantılar vardır. IR'li ve tipI diyabetli(T1DM) insan ve farelerde plazma ve hepatik asprosin seviyeleri oldukça yüksektir. Ancak aerobik egzersiz PKA/ TGF-β yoluyla, asprosin kontrol seviyelerine düşürerek diyabetle ilişkili parametrelerin iyileşmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, asprosin seviyelerini veya asprosin yolaklarını düzenleyerek T1DM tedavisinde fayda sağlanabilir. (13) Tip1 diyabet hastalarında kan glukozundaki dalgalanmalar, serum asprosin seviyelerinin bozulmuş veya azalmış yanıtının rolüne bağlanabilir. (14)

#### 2.1.2. *Tip 2 Diyabet*

Tip 2 Diyabet (T2DM)'in temel patolojik özellikleri, karaciğerden sürekli aşırı glikoz salınımının neden olduğu artan açlık ve tokluk kan şekeri, IR ve

beta hücre fonksiyon bozukluğudur. (15) Deri altına enjekte edilen tek doz rekombinant asprosin hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açarken asprosinin spesifik antikorlarla bloke edilmesi insülin direncini iyileştirmekte, plazma glukoz ve insülin seviyelerini azaltmakta ve vücut ağırlığının düşmesine neden olmaktadır. Asprosin, TLR4/JNK yolağını aktive ederek  $\beta$  hücrelerinde iltihaplanma, hücre fonksiyon bozukluğu, apoptoz ve glukoz kaynaklı insülin üretiminde azalmaya neden olur. (16) Asprosin tedavisi PKC $\delta$  ile ilişkili ER stresi ve inflamasyonun etkisiyle iskelet kası insülin duyarlılığında, glukoz ve insülin toleransında bozulmaya yol açmakta ve yine miyositlere rekombinant asprosin uygulaması, alkalin fosfatazın fosforilasyonu yoluyla insülin sinyalini bozmaktadır. (17)

### ***2.1.3. Asprosin ve Gestasyonel Diyabet***

Son zamanlarda gestasyonel diyabetli gebe kadınların ve yenidoğanların göbek kordonlarındaki serum asprosin düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmektedir. Gestasyonel diyabette asprosinin plazmada erken dönemlerde (18-20 gebelik haftası) yüksek olduğu ve plasentadan asprosin ekspresyonunun varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca asprosin düzeylerinin gestasyonel diyabete ilaveten preeklampsi, ağır preeklampsi ve makrozomik fetüslerde de arttığı gösterilmiştir. (18, 19)

### ***2.1.4. Asprosin ve Bozulmuş Glikoz Düzeyleri***

Asprosin bozulmuş glikoz seviyeleri ile ilişkili hastalıklarda rol oynamaktadır. Bozulmuş glikoz seviyesi olan bireylerde, normal glikoz regülasyonu olan kişilere kıyasla plazma asprosin seviyeleri artmakta ve açlık hemoglobin A1c (HbA1c) ile pozitif korelasyon göstermektedir. (20) Kan şekeri, trigliserit düzeyleri ve insülin direnci yüksek hastalarda sirkadiyen asprosin salınımının bozulmaktadır. Asprosin seviyeleri, normal glikoz toleransı olan kişilerde kan şekeri ve C-peptit seviyeleri ile negatif korelasyon gösterir ve yemek sonrası asprosin düzeyleri hızla azalır. Bu durum glikoz toleransı bozulmuş hastalarda glikozdaki dalgalanmanın ana nedeninin asprosin tepkisi kaybı olabileceğini düşündürmektedir. (14) Diyabetik böbrek hastalığı olan ve olmayan T2DM hastaların, normal glukoz toleransı olan sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek asprosin konsantrasyonlarına sahip olduğu bilinmektedir. Plazma asprosin konsantrasyonları albümin-kreatinin oranı ile pozitif, glomerüler filtrasyon hızı ile negatif ilişki gösterir. Bu hastalarda böbrek hasarının artmasında asprosinin rolü olabilir. (21) Çünkü farklı çalışmalarla da yüksek serum

asprosin düzeylerinin albüminüri ve böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu ve asprosinin diyabetik nefropatinin başlamasında ve ilerlemesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. (22,23) Diyabetik komplikasyonlarla ilgili olarak, diyabetik retinopati, hiperglisemiye bağlı olarak retinada artan ödem ve anjiyogenez ile karakterizedir. Diyabetik retinopatili katarakt hastalarında diyabetik retinopatisi olmayan katarakt hastalarına kıyasla kan ve aquaz hümrde asprosinin anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. (24,25)

Birlikte değerlendirildiğinde, asprosin ile diyabet gelişimi arasında belirgin bir ilişki vardır ve asprosin, diyabetin gelecekteki yönetimi ve tedavisi için yeni bir umut olabilir.

## ***2.2. Asprosin ve Obezite***

Obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonlar dünya çapında oldukça yaygındır. Bu nedenle asprosin gibi adipokinler obezite ve komplikasyonlarının tedavisinde önem kazanmıştır. Asprosinin iştahı uyaran ve yağlanmayı teşvik eden oreksijenik bir hormon olduğu bilimektedir. Dolaşan asprosinin kan-beyin bariyerini geçtiği ve oreksijenik AgRP+ nöronlarının doğrudan uyarılmasına ve anoreksijenik proopiomelanokortin-pozitif nöronların baskılanmasına yol açtığı bilinmektedir. (26)

Obezite, hızla büyüyen bir salgın ve halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Yağlanmanın yönetimindeki hedef organlardan biri merkezi sinir sistemidir. Hipotalamusun gastrointestinal sistem tarafından salınan nörotransmitterlere tepkisi, enerji homeostazisi ve iştah kontrolünde anahtar rol oynar. (27) Son araştırmalar asprosinin obezitede çok etkili olduğunu gösterdi. Obez insan ve farelerde asprosin konsantrasyonlarının patolojik düzeylerde yükseldiği, asprosin spesifik antikor kullanımının vücut ağırlığını ve gıda alımını azalttığı rapor edildi. (28,29) Dolaşımdaki asprosin konsantrasyonları ile bel çevresi ve trigliserit (TG) arasında pozitif bir ilişki vardır. (30) Vücut kitle indeksi (BMI) arttıkça, tükürük ve kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve asprosin değerlerinin arttığı ve açlık asprosin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre belirgin şekilde yüksek olduğu ve bariatrik cerrahi öncesi dolaşımalarında asprosin düzeyi yüksek olan hastaların daha hızlı kilo verdikleri tespit edildi. (16) Yine monosodyum glutamatın (MSG) neden olduğu hipometabolik ve hipotalamik obezitede asprosin seviyelerinin azaltılmasının MSG ye bağlı obezite ve insülin drencini iyileştirdiğini gösterdi. (31)

Asprosinin obeziteyi etkilediği mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da asprosinin kısmen iştahı etkileyerek obeziteye katkıda bulunabileceği ve

yağ doku kütlesini gösteren bir biyobelirteç olabileceği gösterildi. (32) Asprosin düzeyleri yaş ve cinsiyete göre ayarlandığında BMI ile negatif ilişkili olabilir ve obezite tedavisinde kullanılabilir (33)

### **2.3. Asprosin ve Polikistik Over Sendromu**

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkileyen metabolik ve endokrin bir bozukluktur. Bu hastalığın seyri sırasında anovülasyon ve hiperandrojenizm gözlenir ve bu da kısırılığa neden olur. (34) PKOS sıklıkla insülin direnci, abdominal obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Ana klinik bulgular yüksek androjen seviyeleri, metabolizma ve yumurtalıktaki fonksiyon bozukluğudur. (35)

Asprosinin PKOS'un patogenezindeki ve ilerlemesindeki rolü şu an için belirsizdir. Ancak insülin direnci olan kadınlarda yüksek serum asprosin düzeyi ile PKOS gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki vardır. PKOS'lu kadınlarda asprosin düzeyinin yükseldiği, testosteron ve prolaktin düzeyiyle pozitif, estradiol ve seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyleriyle de negatif ilişkili olduğunu belirtilmiştir. (10)

### **2.4. Asprosin ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

İskemik kalp hastalığı, dünya çapındaki ölümlerin %12,7'sini oluşturmaktadır. Hastalığın risklerinin tahmin edilmesi ölüm oranını azaltılabilir. Syntax denilen skorlama sistemi damarların incelendiği ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmeye yönelik bir derecelendirme sistemi olup asprosin seviyelerindeki değişiklikler Syntax puanıyla pozitif ilişkilidir. Bu bulgu asprosinin kararsız anjina pektoris teşhisinde ve akut koroner sendromun ciddiyetinin tahmininde kullanılabilirliğini düşündürmüştür (36, 37)

Asprosinin kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir rolü de vardır. Mezenkimal stromal hücrelerin (MSC'ler) fonksiyonunu ve hayatta kalmasını düzenleyerek miyokard enfarktüsü (MI) tedavisinde olumlu etki gösterir. Asprosin ile inkübe edilmiş MSC'lerin intrakardiyak uygulanması, enfarktüslü kalp ejeksiyonunu iyileştirir ve kalp fibrozisini azaltır. Ek olarak asprosin, ERK1/2 ve PI3K/AKT yollarını aktive ederek, SOD-2 antioksidatif enzimin ekspresyonunu artırarak serbest radikallerin üretimini inhibe eder ve serbest radikal kaynaklı MSC hasarını ve apoptozu azaltır. Asprosinin hipoksi kaynaklı apoptoz yoluyla kardiyomiyositleri koruduğu klinik sonuçlar ile gösterilmiş, aynı zamanda yüksek glikoz konsantrasyonunun neden olduğu kalp mikrovasküler endotelial hücre hasarına karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir. Ancak



kardiyoprotektif ve sitoprotektif etkili olan asprosinin koruyucu etkisine ait mekanizmalar tam anlamıyla belli değildir. (38, 39, 40)

### **2.5. Asprosin ve İştah**

İştah kontrolü, açlık hormonlarına tepki veren fizyolojik yolların karmaşık bir nörometabolik ağı ile sağlanır. Asprosin kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki oreksijenik AgRP+ nöronlarını aktive eder ve iştah uyarımını doğrudan etkiler. Aynı zamanda arkuat proopiomelanokortin (POMC) anoreksijenik nöronların dolaylı inhibisyonuna yol açar. AgRP+ nöronları gıda alımı ve enerji homeostazisinin düzenlenmesinde çok önemli olup sağlıklı kişilerde asprosin, bu reseptörler yoluyla vücudun enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar. Ancak asprosin seviyelerinin patolojik olarak yükseldiği insülin direnci ve obezite durumlarında ise iştahı artırarak enerji homeostazisinin bozulmasına sebep olabilir. (26, 41, 42)

### **2.6. Asprosin ve İnflamasyon**

Adipositlerde üretilen inflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri inflamasyon üzerine etkilidir. Bunlardan biri olan asprosin, JNK yolağını aktive ederek inflamasyonu ve  $\beta$  hücresi fonksiyon bozukluğunu teşvik eden TLR4 ligandını etkiler. Bu durum insülin direncine yol açan endoplazmik retikulum stresinin artmasına yol açar. (16) Ek olarak asprosin protein kinaz C- $\delta$  (PKC $\delta$ ), inositol gerektiren enzim 1 (IRE-1), ökaryotik başlatma faktörü 2 (eIF2a) ve inflamatuvar belirteçlerin (IkB, nükleer faktör- $\kappa\beta$  ve interlökin-6) fosforilasyonunu indükleyerek de insülin sekresyonunu bozmaktadır. Dolayısıyla asprosin hedefli tedaviler  $\beta$  hücresi fonksiyon bozukluğuna karşı koruma sağlayabilir ve insülin duyarlılığı üzerine etki gösterebilir. (17)

### **2.7. Asprosin ve Fertilite**

Asprosinin OLF734 ile etkileşimi, özellikle obez bireylerde erkek doğurganlığını etkilemektedir. OLF734 testiste yüksek, yumurtalıkta ise daha düşük düzeyde salgılanır. Obezite hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen üzerine etki ederek testosteron üretimini ve spermatozoa sayısını azaltmaktadır. OLF734 geninin devre dışı bırakılması sperm canlılığı ve morfolojisini etkilemez. Ancak kadın genital kanalındaki sperm ilerleyici hareketliliğini önemli ölçüde azaltır. Öte yandan asprosin tedavisi spermelerde ATP ve cGMP artırarak, yaşa bağlı sperm motilitesindeki azalmayı tersine çevirmekte ve obezite ve yaşa bağlı motilite kayıplarını iyileştirerek doğurganlığı artırmaktadır. (43, 44, 45)

Asprosin ve OLF734'ün yumurtalık fonksiyonu ve kadın doğurganlığı üzerindeki rolü hala belirsizdir. Ancak asprosinin yumurtalık foliküllerinin

fonksiyonunu düzenleyen önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir. Asprosinin, LH'nin indüklediği teka hücresi androstenedion üretimini artırdığı ve IGF1'in indüklediği teka hücresi proliferasyonunu baskılayarak yumurtalık foliküler fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. (10) Bu bilgiler, asprosinin hassas bir şekilde düzenlenmesinin insan üreme sağlığının korunması için gerekli olduğunu göstermektedir.

### **2.8. Asprosin ve Kanser/Apoptozis**

Kanser hücrelerinin sürekli ve kontrolsüz çoğalması, hücrel enerji metabolizmasının yeniden programlanmasına neden olur. Asprosin ERK1/2-SOD2 yolunu düzenleyerek mezenkimal stromal hücrelerin ve kardiyak mikrovasküler endotel hücrelerinin apoptotik ölümünü azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar asprosinin pankreas kanseri, malign mezotelyoma ve yumurtalık kanserinde erken tanıda kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca asprosinin endometrium kanserinin histolojik alt tiplerinde farklı şekilde eksprese edilmesi, benign/ malign ayrımı için kullanılabileceğini ve karsinogenezdeki rolünü göstermiştir. (46, 47, 11, 39)

### **2.9. Asprosin ve Fiziksel Aktivite**

Asprosin kodlayan FBN1 geninin ekspresyonu yağ doku yanında iskelet kasında da bulunur. Fiziksel aktivitenin, diyabet veya metabolik sendromun seyri sırasında gözlenen yüksek asprosin düzeyini önemli ölçüde azalttığını gösterdi. T1DM hastalarında ve menopozdaki kadınlarda egzersizin, serum asprosin düzeylerini ve abdominal obeziteyi azalttığı gösterilerek spor yapmanın, serum asprosin seviyelerinin düzenlenmesinde büyük bir etkiye sahip olduğu vurgulandı. (31, 48)

### **2.10. Asprosin ve Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom hastalarında asprosin düzeyleri oldukça yüksektir. Asprosin ile açlık glukozu, açlık insülini, trigliseritler, interlökin-6, 1 ve insülin direnci (HOMA-IR indeksi) arasında pozitif ilişki vardır. Daha fazla araştırmayı gerektiriyor olsa da asprosin, metabolik sendromun tanı ve tedavisinde hedef bir molekül gibi görünmektedir. (49)

## **3. Sonuç**

Yeni tanımlanan bir adipokin olarak asprosin, gelecekteki araştırmalar için önem arz etmektedir. Açlığın tetiklediği bir hormon olup iştahın kademeli olarak artmasıyla gıda alımını ve enerji sağlanmasını düzenler. Asprosin

seviyesi, ana kaynağı olan yağ dokusunun içeriği ile ilişkilidir ve enerji metabolizmasında rol oynamaktadır. Asprosinin ana işlevlerinden biri glikoz üretiminin düzenlenmesi ve insülin sekresyonunun modülasyonudur. Bu nedenle anti-asprosin antikorları, obezite ve metabolik hastalıklarla mücadelede ümit verici bir hedef gibi görünmektedir. İlâveten asprosin, kanser hücrelerinin malign transformasyonu sırasında sürekli glikoz sağlanmasından sorumlu olabilir ve kanser hücrelerinin değişen enerji metabolizmasında rol oynayabilir. Ancak, asprosin ve insan sağlığındaki işlevleri daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

### Kaynaklar

1. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13: 1101091.
2. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-579.
3. Shabir K, Brown JE, Afzal I, et al. Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;60: 120-132.
4. Zou J, Xu C, Zhao ZW, Yin SH, Wang G. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. *J Transl Med*. 2022;20(1):337.
5. Miao Y, Qin H, Zhong Y, Huang K, Rao C. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *J Endocrinol*. 2021;249(2):83-93.
6. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;486: 96-104.
7. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20888-20899.
8. Wang R, Hu W. Asprosin promotes  $\beta$ -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of  $\beta$ -cell via AMPK-mTOR pathway. *J Cell Physiol*. 2021;236(1):215-221.
9. You M, Liu Y, Wang B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):25.

10. Maylem ERS, Spicer LJ, Batalha I, Schutz LF. Discovery of a possible role of asprosin in ovarian follicular function. *J Mol Endocrinol*. 2021;66(1):35-44.
11. Kerslake R, Sisu C, Panfilov S, et al. Differential Regulation of Genes by the Glucogenic Hormone Asprosin in Ovarian Cancer. *J Clin Med*. 2022;11(19):5942.
12. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*. 2019;489:183-188.
13. Ko JR, Seo DY, Kim TN, et al. Aerobic Exercise Training Decreases Hepatic Asprosin in Diabetic Rats. *J Clin Med*. 2019;8(5):666.
14. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020;11(2):349-355.
15. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(7):497-505.
16. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;486: 96-104.
17. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20888-20899.
18. Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):271-277.
19. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284.
20. Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9471583.
21. Naiemian S, Naemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12: 65.
22. Deng X, Zhao L, Guo C, et al. Higher Serum Asprosin Level is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13: 4341-4351.
- 23 Wang R, Lin P, Sun H, Hu W. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):51.

24. Oruc Y, Çelik F, Ozgur G, et al. Altered blood and aqueous humor levels of asprosin, 4-hydroxynonenal, and 8-hydroxy-deoxyguanosine in patients with diabetes mellitus and cataract with and without diabetic retinopathy. *retina*. 2020;40(12):2410-2416.

25. Eser Karlıdag G, Arslan Solmaz O. Are adropin, apelin, elabela, asprosin and betatrophin biomarkers for chronic hepatitis and staging of fibrosis?. *Biotech Histochem*. 2020;95(2):152-159.

26. Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-1453.

27. Makaronidis JM, Batterham RL. The role of gut hormones in the pathogenesis and management of obesity. *Current Opinion in Physiology*. 2019;12: 1–11.

28. Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1019-1025. 1

29. Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):205-212.

30. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-917.

31. Ko JR, Seo DY, Kim TN, et al. Aerobic Exercise Training Decreases Hepatic Asprosin in Diabetic Rats. *J Clin Med*. 2019;8(5):666. Published 2019 May 12.

32. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-1428.

33. Zhong L, Long Y, Wang S, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta*. 2020;93: 17-22.

34. Shah R. Emerging Topics in Cardiometabolic and Psychologic Sequelae, Pathogenesis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Review. *Children (Basel)*. 2019;6(8):89.

35. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284.

36. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Russell ME, et al.. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg*. (2006) 29: 486–91.

37. Acara AC, Bolatkale M, Kiziloglu I, Ibisoglu E, Can C. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: asprosin. *Am J Emerg Med.* (2018) 36: 1504–5.

38. Zhang Z., Tan Y., Zhu L., Zhang B., Feng P., Gao E., Hu C., Wang X., Yi W., Sun Y. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019;231:116554.

39. Wen M.S., Wang C.Y., Yeh J.K., Chen C.C., Tsai M.L., Ho M.Y., Hung K.C., Hsieh I.C. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20: 402.

40. Chen S., Wang X., Qiu C.M., Hou J.N., Wei X.Y., Xiang C.X., Pei H.F. Study of the role and mechanism of asprosin/spartin pathway in cardiac microvascular endothelial injury induced by diabete mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;50: 827–834.

41. Gropp E., Shanabrough M., Borok E., Xu A.W., Janoschek R., Buch T., Plum N., Hampel B., Weisman A., Barsh G.S., et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat. Neurosci.* 2015;8: 1289–1291.

42. Beutler LR, Knight ZA. A Spotlight on Appetite. *Neuron.* 2018;97(4):739-741.

43. Wei F., Long A., Wang Y. The Asprosin-OLFR734 hormonal signaling axis modulates male fertility. *Cell Discov.* 2019;5: 55.

44. Li X., Liao M., Shen R., Zhang L., Hu H., Wu J., Wang X., Qu H., Guo S., Long M., et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediat. Inflamm.* 2018;2018:7375294.

45. Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum. Reprod.* 1998;13(Suppl. 1):33–44.

46. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144((5)):646–74

47. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotech Histochem.* 2020;95((3)):171–5

48. Wiecek M., Szymura J., Sproull J., Szygula Z. Decreased Blood Asprosin in Hyperglycemic Menopausal Women as a Result of Whole-Body Cryotherapy Regardless of Metabolic Syndrome. *J. Clin. Med.* 2019;8: 1428.

49. Mishra I, Duerschmid C, Ku Z, He Y, Xie W, Silva ES, et al. Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *Elife.* 2021;10:e63784.



## BÖLÜM V

# MİTOKONDİRİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

### *Mitochondria and Related Diseases*

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

<sup>1</sup>*Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,  
E-mail: demet.kivanc@istanbul.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-2451-5709*

<sup>2</sup>*Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology  
E-mail: bioayseerol@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-4454-4651*

## 1. Giriş

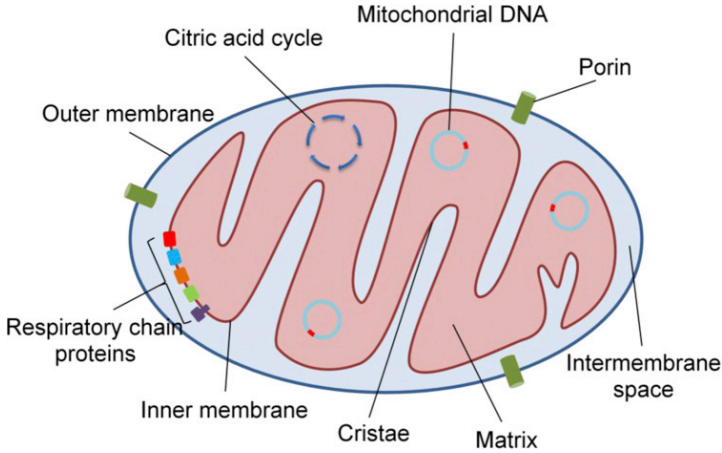
**M**itokondri, neredeyse tüm ökaryotik organizmalarda bulunan çift membranlı bir organeldir. Mitokondriler, aerobik oksidatif fosforilasyondaki temel rolleri nedeniyle hücre metabolizması için gereken ATP'nin ana kaynağı olan “enerji santralleri” olarak kabul edilmekte olup iyon homeostazisinin, hücre büyümesinin, redoks durumunun, hücre sinyallemesinin düzenlenmesine katılırlar ve dolayısıyla hem hücrenin hayatta kalması hem de hücre ölümü mekanizmalarında önemli bir rol oynarlar (1).

Mitokondrilerin muhtemelen yaklaşık 2 milyar yıl önce ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Ökaryogenez hipotezi, arkeal bir konak hücrenin alfaproteobakteriyel bir endosimbiontla (gelecekteki mitokondriyon) birleşerek fakültatif olarak aerobik olan ve böylece çevredeki artan oksijen seviyelerine uyum sağlayabilen ve bunlardan yararlanabilen ilk ökaryotik hücreye dönüştüğünü öne sürmekte olup bu hipotez son zamanlarda deneysel verilerle güçlenmiştir (2,3). Bu teori, mitokondrinin (yapısal olarak bakterilere benzeyen) morfolojisini ve mitokondrinin, bakteri genetik koduna benzeyen kendi genetik koduna yani mitokondriyal DNA'ya (mtDNA) sahip olduğu gerçeğini



açıklamaktadır (4). Hayvanlarda mtDNA kalıtımı neredeyse tamamen anneden gelir ve birçok türde babaya ait mtDNA döllenmeden hemen sonra aktif olarak yok edilir (5,6).

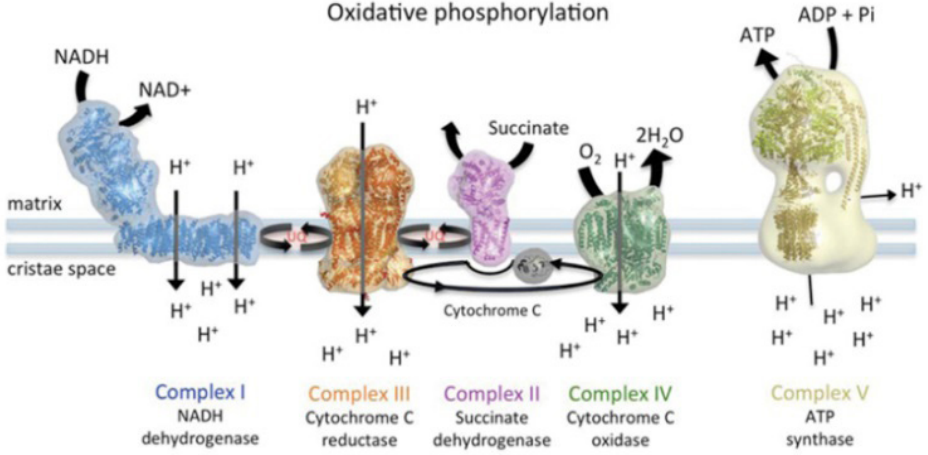
Bakteriyel ataları gibi mitokondriler de, zarlar arası boşluğu (IMS) ve matris bölmelerini kapsülleyen iki ayrı ve işlevsel olarak farklı dış (OM) ve iç zardan (IM) oluşmaktadır (7,8). Dış zar, kanal proteini (porin) yoluyla 5.000 Da'dan küçük moleküllere geçirgendir (9). Ancak iç zar, iyonlara ve moleküllere karşı oldukça geçirimsizdir ve elektron taşıma zincirinin (ETC) bileşenleri için bir çapa görevi görmektedir (9,10) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Mitokondrinin genel yapısı (9,11).

Proteomik, genomik ve biyoenformatik yaklaşımlardaki ilerlemeler, çeşitli ökaryotlardaki mitokondriyal proteinlerin kapsamlı bir envanterini sağlamıştır (12-15). Bu envanter, memeli mitokondrisinin dokuya bağlı olarak değişen 1.500'den fazla protein içerdiğini göstermektedir. mtDNA bu proteinlerden yalnızca 13'ünü kodladığından mitokondri, protein ve lipidlerinin çoğu için çekirdeğe ve diğer hücresel bölümlere bağımlıdır (16,17).

Mitokondrinin önemli bir işlevi, hücresel enerji ihtiyaçlarını karşılamak için gereken adenzin trifosfatın (ATP) büyük bir kısmını sağlamaktır (18). Bu büyük ölçüde mitokondriyal matristen sağlanan nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH) mitokondriyal ETC'ye elektron aktarması ve bu elektronları son elektron alıcısı olan moleküler oksijene ileten oksidatif fosforilasyon (aerobik solunum) işlemiyle gerçekleştirilir (18) (Şekil 2). Elektronların ETC'den aşağı doğru hareketi (kompleks I-IV), hidrojen iyonlarının iç mitokondri zarı boyunca taşınmasıyla bağlantılıdır ve bu zar boyunca elektrokimyasal bir gradyan yaratır. Bu gradyanta depolanan enerji, ATP sentaz (kompleks V) yoluyla adenzin difosfatı (ADP) ATP'ye fosforile etmek için kullanılır.



**Şekil 2.** Mitokondriyal elektron taşıma zinciri (19)

Bu sürecin sonunda besin maddelerinin oksitlenmesi meydana gelir ve ADP'yi ATP'ye dönüştürmek için enerji üretilir. Tüm komplike metabolik süreçlerde olduğu gibi, kritik ETC proteinlerinin tükenmesi nedeniyle elektron taşınmasının engellenmesi, normalde düşük geçirgenliğe sahip iç membrandan proton sızıntısı, potansiyel olarak süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, peroksinitrit gibi toksik moleküler türlerin oluşmasıyla elektronların moleküler oksijene eksik iletimi ve ETC'ye NADH'nin aşırı veya eksik iletimi dahil olmak üzere pek çok mitokondriyal bozukluk patolojik sonuçları olan hastalık süreçlerinin başlamasına neden olabilmektedir (20).

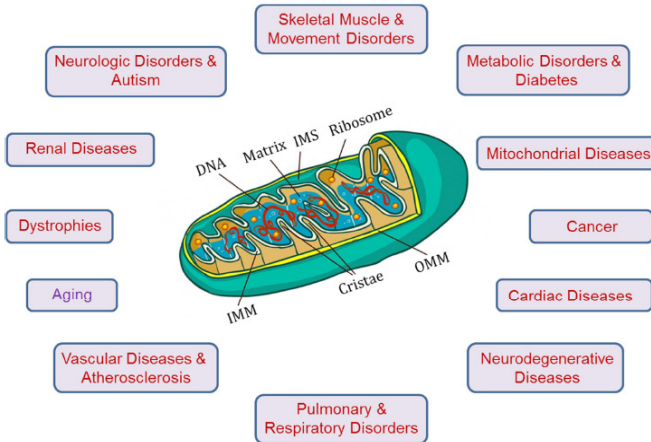
NADH, elektron taşınmasını besleyen ve ATP sentazı tarafından ATP üretimine yol açan önemli bir elektron kaynağıdır. NADH'nin ana kaynağı ise mitokondriyal matriste bulunan sitrik asit döngüsüdür. Piruvattan veya yağ asitlerinin beta-oksidasyonundan türetilen asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne giren ana substrattır (21). Sitrik asit döngüsü asetil-CoA'yı oksitleyerek NADH (flavin adenin dinükleotid [FADH<sub>2</sub>]) ve guanozin trifosfat üretir. NADH daha sonra kompleks I yoluyla ETC'ye elektron sağlayabilirken FADH<sub>2</sub>, kompleks II yoluyla ETC'ye elektron sağlar. İndirgeyici eşdeğerler ayrıca gliserol fosfat mekiği yoluyla ETC'ye beslenebilir.

Mitokondrinin iyi performans gösterebilmesi, elektron taşınması, sitrik asit döngüsü fonksiyonu ve mitokondriyal yapı için gerekli olan kritik proteinlerin yeterli seviyede olmasına bağlıdır. Bu protein konsantrasyonlarının korunması, nükleer DNA tarafından kodlanan proteinlerin ve mtDNA'dan kopyalanan proteinlerin koordineli sentezi yoluyla düzenlenmektedir. Son çalışmalar ile artık bazı hastalık süreçlerinin mitokondriyal biyogenezi inhibe ettiği ve bu kritik

proteinlerin yeterli seviyelerinin korunmasını bozduğu bilinmektedir. Ek olarak, mitokondriyal biyogenezi aktive edebilen, potansiyel olarak mitokondriyal onarımı ve hastalığın neden olduğu mitokondriyal hasarı tersine çevirebilen farmakolojik tedaviler de tanımlanmıştır (22).

Mitokondri hücresel enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamasına rağmen, bu organeller aynı zamanda diğer bazı hücresel fonksiyonları da düzenlemektedir. Mitokondri, hücresel kalsiyum homeostazisini korur (23) ve sitozolik süreçlerde kalsiyumun aracılık ettiği toksisiteyi önler. Mitokondri ayrıca programlanmış hücre ölümünde (yani apoptozda) merkezi bir rol oynar. Aşırı mitokondriyal stres, mitokondriyal kaspazın aktivasyonunu tetikler, bu da nükleer DNA'yı böler ve hücre ölümüne neden olur. Mitokondri ayrıca serbest radikallerin ve diğer reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi yoluyla hücre sinyalleşmesini de düzenlemektedir (24). Mitokondri aynı zamanda hücre farklılaşmayı, hücre döngüsünün düzenlenmesini ve hücre büyümesini de modüle eder (25). Ayrıca steroidlerin sentezi için de mitokondri gereklidir (26).

Son zamanlarda yapılan önemli keşifler, mitokondrinin özellikleri ve işlevindeki değişikliklerin, birçok kritik hastalık türünün gelişiminin modüle edilmesinde rol oynadığını göstermektedir. Hastalıkların artık mitokondriyal ETC fonksiyonunun düzenlenmesini değiştirdiği, mitokondri tarafından serbest radikallerin (süperoksit dahil) üretimini etkilediği, mitokondriyal kalsiyum taşınması ve mitokondriyal kalsiyum konsantrasyonlarının düzenleyicilerini önemli ölçüde değiştirdiği, mitokondriyal olarak yönlendirilen apoptotik yolların aktivasyonunu etkilediği, mitokondriyal şekil/fisyon/füzyon dinamiklerini değiştirdiği ve mitofaji yollarını aktive ettiği bilinmektedir (11).



Şekil 3: Mitokondri, çeşitli insan hastalıklarının ve yaşlanmanın patogenezinde rol oynar (27)

## 2. Mitokondri İlişkili Hastalıklar

Organ yetmezliği ve ölümün düzenlenmesinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun rolünün belki de en iyi örneği sepsistir. Her ne kadar sepsis hastalarında makrodolaşım yetmezliği (örn., sıvının sızdıran kılcal yataklar yoluyla üçüncü boşluk bırakması ve kardiyak kontraktilitenin bozulması nedeniyle arteriyel basınçta ve kalp debisinde azalma) ortaya çıksa da, birçok hasta yeterli şekilde canlandırıldığında ve normal ila yüksek kardiyak kan seviyeleri ile hala ölmektedir (28). Sepsisin neden olduğu organ yetmezliğine katkıda bulunan ikinci bir sürecin mikro dolaşım anormallikleri olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli kanıtlar, hücrel oksijen seviyeleri yeterli kaldığında bile organ yetmezliği ve laktat üretiminin meydana gelebileceğini ileri sürmektedir; bu da, doku metabolizmasında sepsisin neden olduğu değişiklikleri tek başına oksijen dağıtımının tamamen açıklayamayacağını düşündürmektedir. Bunun tersine, sepsisteki mitokondriyal fonksiyondaki ve mitokondriyal olarak yönlendirilen hücrel yollardaki değişiklikler üzerine çok sayıda çalışma rapor edilmiştir ve bu araştırma, sepsisin neden olduğu mitokondriyal değişikliklerin, sepsisin neden olduğu organ yetmezliğinin başlatılmasında ve yayılmasında patofizyolojik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (29-33)

Akut akciğer hasarı olan hayvan modellerinde alveolar hücre mitokondriyal fonksiyonunun azaldığı iyi bilinmektedir. Ayrıca kemik iliği kaynaklı stromal hücrelerin infüzyonunun akut akciğer hasarında akciğer hasarını azalttığı da bilinmektedir. Ayrıca bir çalışma, kemik iliğinden türetilen stromal hücrelerin, mitokondriyi pulmoner alveoler hücrelere doğrudan aktarma kapasitesine sahip olduğunu ve bu yüksek işlevli bağışlanmış mitokondrinin, stromal hücrelerin yararlı etkilerinden sorumlu olabileceğini buldu. Bu çalışma için, İslam ve arkadaşları (34) lipopolisakkarid (LPS) ile indüklenen akut akciğer hasarı ile fare akciğerlerine kemik iliği stromal hücrelerini enjekte etmişler ve stromal hücrelerin alveoler epitel hücreleri ile boşluk bağlantı kanalları oluşturduğunu ve bunun ardından mikropartiküller içeren mitokondrinin transfer edildiğini bulmuşlardır. (35).

Klinik veriler, mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında diyafram fonksiyon bozukluğunun yaygın olduğunu ve diyafram zayıflığının uzun süreli mekanik ventilasyon için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diyafram zayıflığı aynı zamanda yüksek yoğun bakım mortalitesi ile de ilişkilidir. Sepsisin neden olduğu zayıflık ve ventilatörün neden olduğu diyafram işlev bozukluğu (VIDD) dahil olmak üzere, YBÜ ile ilişkili diyafram işlev bozukluğunun ana nedenleri olan iki sürecin olduğuna inanılmaktadır. Hayvan

modelleri, diyafram zayıflığının her iki mekanizmasının da mitokondriyal özelliklerdeki değişikliklerle bağlantılı olabileceğini göstermiştir (36).

Mitokondri, bağışıklık hücresi fonksiyonunun çeşitli mekanizmalarla modüle edilmesinde rol oynar. Birincisi, birçok inflamatuvar sürecin önemli bir özelliği, sitokinlere, LPS'ye, diğer ligandlara (örn. fibronektin) ve enfeksiyona neden olan organizmaların bileşenlerine yanıt olarak bağışıklık hücrelerinin (örn. nötrofiller, makrofajlar) aktivasyonudur. Bu sinyallerin çoğunun kendi etkileri vardır. Hücre yüzeyindeki Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) aktivasyonu aracılık eder. Mitokondri ROS oluşumunun makrofaj TLR aktivasyonunu güçlendirerek bağışıklık hücrelerinin bakteri ve virüsleri yok etme yeteneğini arttırdığı artık bilinmektedir. İkincisi, mitokondri ayrıca mitokondriyal yüzeyde toplanan mitokondriyal antiviral sinyal proteinleri (MAVS) olarak adlandırılan spesifik proteinleri de içerir. (37,38).

Çift sarmallı RNA virüsleri, MAVS'ye bağlanan sitoplazmik helikaz RIG-1 ile etkileşime girer ve daha sonra aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa hafif zincir arttırıcısını ve viral proteinlerin ana düzenleyicisi olan interferon düzenleyici faktör 3 aracılı interferon beta oluşumunu başlatır. savunmalar. Bu şekilde mitokondri, virüslere karşı hücre savunmasında kritik bir rol oynar. Üçüncüsü, iltihaplanma aynı zamanda mitokondriyal türevli keseciklerin hücresel üretimini de indükleyebilir, bu da majör doku uyumluluk kompleksine bağlı sinyallemenin aktivasyonu ile hücre yüzeyinde mitokondriyal antijenlerin sunulmasıyla sonuçlanır. Makrofajların proinflamatuvar (M1) ve antiinflamatuvar (M0) fenotiplere farklılaşması, iltihaplanma ve enfeksiyona akciğer tepkilerine aracılık etmek için kritik bir süreç, mitokondriyal biyoenerjetik fonksiyondaki değişikliklere bağlıdır. Tüm bu mekanizmalar aracılığıyla, bağışıklık hücrelerindeki mitokondriye bağımlı süreçler, istilacı bakteri ve virüslere karşı konak savunmasının modüle edilmesinde önemli bir rol oynar (39,40).

Mitokondriyal fonksiyonu yeniden sağlamanın bir başka tekniği, yüksek kaliteli mitokondrinin hedeflenen dokulara doğrudan transplantasyonudur. Bu tekniğin kullanımıyla ilgili en fazla deneyim, hastalıklı kalplerin işlevini yeniden sağlamaktır. Bu çalışmalar, kalp dokusuna enjekte edilen veya perfüze edilen mitokondrinin in vivo olarak kalp hücreleri tarafından hızla içselleştirildiğini göstermektedir. En önemlisi, bu çalışmalar iskemik kalp dokusuna mitokondriyal transplantasyonun kalp fonksiyonunu belirgin şekilde arttırdığını, enerji üretimini arttırdığını, miyokard kontraktilitesini iyileştirdiğini ve hücre ölümünü azalttığını göstermektedir. Daha yeni çalışmalar, mitokondriyal transplantasyonun diğer organları da kurtarabildiğini göstermektedir (41).

Otto Warburg, kanserlerin oksijen varlığında glikozu fermente ettiğini gözlemledi; bu da mitokondriyal solunumdaki bozuklukların kanserin altında yatan neden olabileceğini öne sürdü. Artık anormal kanser hücresi proliferasyonunu yönlendiren genetik olayların, aerobik glikolizi teşvik etmek de dahil olmak üzere biyokimyasal metabolizmayı da değiştirdiğini ancak tipik olarak mitokondriyal fonksiyonu bozmadığını biliyoruz. Mitokondri enerji sağlar; yeni hücreler için yapı taşları sağlamak; ve redoks homeostazisini, onkogenik sinyalleme, doğuştan gelen bağışıklığı ve apoptozu kontrol eder. Gerçekten de, kanserlerde mitokondriyal biyogenez ve kalite kontrol sıklıkla yukarı doğru düzenlenir. Bazı kanserlerde, onkogenik metabolitler üreten nükleer kodlu mitokondriyal trikarboksilik asit (TCA) döngüsü enzimlerinde mutasyonlar bulunurken, patojenik mitokondriyal genom mutasyonları için negatif seçim vardır. MtDNA'nın ortadan kaldırılması tümör oluşumunu sınırlar ve mutant mitokondriyal genomlara sahip nadir insan tümörleri nispeten iyi huyludur. Bu nedenle mitokondri, malign tümörün ilerlemesinde merkezi ve çok işlevli bir rol oynar ve mitokondriyi hedef almak, terapötik fırsatlar sağlar (42).

Mitokondrinin kanserdeki rolünün anlaşılması, hedefe yönelik tedaviye yeni yaklaşımları ortaya çıkarmaktadır. Mitokondri, makromoleküler sentez ve enerji üretimi yoluyla kanserde önemli bir rol oynar. Kötü huylu tümörler seçici olarak mitokondriyal genomu ve ETC fonksiyonunu korurken, patojenik mitokondriyal DNA mutasyonlarına sahip tümörler iyi huyludur, bu da kanserin ilerlemesinde solunumun önemini gösterir. Buna karşılık, mutant TCA döngüsü enzimleri, tümör oluşumunu teşvik eden onkometabolitler üretir. Kanser hücrelerindeki farklı yolların yeniden düzenlenmesi, kaçınılmaz olarak terapötik stratejilerde kullanılabilir bazı hassasiyetleri ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte, tümör heterojenliği ve telafi edici yolların varlığı bu tür terapötik yaklaşımların ilerlemesini sınırlamaktadır. Bugüne kadar, kanser tedavisi için mitokondriyal metabolizmanın farklı fonksiyonlarına (biyoenerjetik, sinyalleme ve biyosentez) saldıracak çok sayıda ilaç önerilmiştir. Tümörlerin, büyüme hızlarını ve yayılmalarını artırmak için değişen mitokondriyal fonksiyondan yararlanmasına olanak tanıyan yolların tam olarak anlaşılması, kanserin ayırt edici metabolik özelliklerinin entegre bir modelini oluşturmak ve etkili terapötik stratejiler oluşturmak için çok önemli olacaktır. Kanser hücrelerinin metabolik profilini etkileyen tüm faktörlere ışık tutmak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, mitokondriyal düzenleme mekanizmalarının ve kanser hücrelerinin metabolizmasındaki işlevin anlaşılması, tedavi stratejilerini daha iyi tanımlamak için kullanılabilir (43).

### 3. Sonuç

Son 20 yıl, hücresel fonksiyonun birçok yönünün düzenleyicisi olarak mitokondrinin önemine dair anlayışımızda büyük bir artışa yol açtı. Son zamanlardaki önemli keşifler, mitokondrinin özelliklerinde ve işlevinde meydana gelen değişikliklerin, birçok kritik hastalık türünün gelişimini modüle etmede rol oynadığını göstermektedir. Çeşitli mitokondriyal hedefli ilaçlar, mitokondriyal biyogenezi indükleyen ajanlar ve normal mitokondriyi hasarlı hücrelere nakletmeye yönelik yeni teknikler dahil olmak üzere mitokondriyal disfonksiyonu önleme ve tersine çevirme potansiyeli olan yeni tedaviler üzerinde şu anda çalışılmaktadır.

### Kaynakça

1. Picard M, Wallace DC, Burrelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*. 2016;30:105–116.
2. Roger AJ, Munoz-Gomez SA, Kamikawa R. The origin and diversification of mitochondria. *Curr. Biol*. 2017;27:1177-1192.
3. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol*. 1967; 14:255-274.
4. Rongvaux A. Innate immunity and tolerance toward mitochondria. *Mitochondrion*. 2018;41:14–20
5. Al Rawi S, Louvet-Vallée S, Djeddi A, Sachse M, Culetto E, Hajjar C, et al. Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission. *Science*. 2011; 334: 1144-1147.
6. Sato M, Sato K. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. *Science*. 2011; 334: 1141-1144.
7. Lecrenier N, Van Der Bruggen P, Foury F. Mitochondrial DNA polymerases from yeast to man: a new family of polymerases. *Gene*. 1997; 185: 147-152
8. Tiranti V, Savoia A, Forti F, D'Apolito MF, Centra M, Rocchi M, et al. Identification of the gene encoding the human mitochondrial RNA polymerase (h-mtRPOL) by cyberscreening of the Expressed Sequence Tags database. *Hum. Mol. Genet*. 1997; 6: 615-625
9. Ralto KM, Parikh SM. Mitochondria in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2016;36:8–16
10. Abate M, Festa A, Falco M, Lombardi A, Luce A, Grimaldi A, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;98:139-153.

11. Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. Mitochondria and Critical Illness. *Chest*. 2020;157:310-322.
12. Gaston D, Tsaousis AD, Roger AJ. Predicting proteomes of mitochondria and related organelles from genomic and expressed sequence tag data. *Methods Enzymol*. 2009; 457: 21-47
13. Mootha VK, Bunkenborg J, Olsen JV, Hjerrild M, Wisniewski JR, Stahl E. et al. Integrated analysis of protein composition, tissue diversity, and gene regulation in mouse mitochondria. *Cell*. 2003; 115: 629-640
14. Pagliarini DJ, Calvo SE, Chang B, Sheth SA, Vafai SB, Ong SE, et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell*. 2008; 134: 112-123
15. Sickmann A, Reinders J, Wagner Y, Joppich C, Zahedi R, Meyer HE. et al. The proteome of *Saccharomyces cerevisiae* mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 13207-13212.
16. Neupert W, Herrmann JM. Translocation of proteins into mitochondria. *Annu. Rev. Biochem.* 2007; 76: 723-749.
17. Schmidt O, Pfanner N, Meisinger C. Mitochondrial protein import: from proteomics to functional mechanisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11: 655-667.
18. Wilson DF. Oxidative phosphorylation: regulation and role in cellular and tissue metabolism. *J Physiol*. 2017;595:7023–7038
19. Davies KM, Daum B. Role of cryo-ET in membrane bioenergetics research. *Biochem Soc Trans*. 2013;41:1227–1234
20. Baker N, Patel J, Khacho M. Linking mitochondrial dynamics, cristae remodeling and supercomplex formation: how mitochondrial structure can regulate bioenergetics. *Mitochondrion*. 2019;49:259-268.
21. Haddad A, Mohiuddin SS. Biochemistry, Citric Acid Cycle. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541072/>
22. Whitaker RM, Corum D, Beeson CC, Schnellmann RG. Mitochondrial biogenesis as a pharmacological target: a new approach to acute and chronic diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:229–249
23. Bravo-Sagua R, Parra V, Lopez-Crisosto C, Diaz P, Quest AF, Lavandero S. Calcium transport and signaling in mitochondria. *Compr Physiol*. 2017;7:623–634
24. Li X, Fang P, Mai J, Choi ET, Wang H, Yang XF. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *J Hematol Oncol*. 2013;6:19



25. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr Biol*. 2006;16:551–560.

26. Rossier MF. T channels and steroid biosynthesis: in search of a link with mitochondria. *Cell Calcium*. 2006;40:155–164

27. Javadov S, Kozlov AV, Camara AKS. Mitochondria in Health and Diseases. *Cells* 2020;9: 1177.

28. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis—hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care*. 2003;7:359-373.

29. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2007;35:441-448.

30. Stanzani G, Duchen MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865:759-773.

31. Thiessen SE, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863:2534-2545.

32. Duran-Bedolla J, Montes de Oca-Sandoval MA, Saldana-Navor V, Villalobos-Silva JA, Rodriguez MC, Rivas-Arancibia S, et al. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction. *Clin Invest Med*. 2014;37:58-69.

33. Exline MC, Crouser ED. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Front Biosci*. 2008;13:5030-5041.

34. Islam MN, Das SR, Emin MT, Wei M, Sun L, Westphalen K, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*. 2012;18:759-765

35. Hough RF, Islam MN, Gusarova GA, Jin G, Das S, Bhattacharya J. Endothelial mitochondria determine rapid barrier failure in chemical lung injury. *JCI Insight*. 2019;4:e124329

36. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17:120

37. West AP, Brodsky IE, Rahner C, Woo DK, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS. *Nature*. 2011;472:476-480.

38. Zhang W, Wang G, Xu ZG, Tu H, Hu F, Dai J, et al. Lactate is a natural suppressor of RLR signaling by targeting MAVS. *Cell*. 2019;178:176-189.

39. Matheoud D, Sugiura A, Bellemare-Pelletier A, Laplante A, Rondeau C, Chemali M, et al. Parkinson's disease-related proteins PINK1 and parkin repress mitochondrial antigen presentation. *Cell*. 2016;166:314-327.

40. Pearce EL, Poffenberger MC, Chang CH, Jones RG. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science*. 2013;342:1242-1245.

41. McCully JD, Cowan DB, Emani SM, Del Nido PJ. Mitochondrial transplantation: From animal models to clinical use in humans. *Mitochondrion*. 2017;34:127-134.

42. Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and Cancer. *Mol Cell*. 2016 ;61:667-676.

43. Missiroli S, Perrone M, Genovese I, Pinton P, Giorgi C. Cancer metabolism and mitochondria: Finding novel mechanisms to fight tumours. *EBioMedicine*. 2020;59:102943.



## BÖLÜM VI

# MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE GVHD İLİŞKİSİ

### *Relationship between Mesenchymal Stem Cell And GVHD*

Ayşe EROL BOZKURT<sup>1</sup> & Demet KIVANÇ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology*

*E-mail: bioayseerol@gmail.com*

*ORCID: 0000-0003-4454-4651*

<sup>2</sup>*Istanbul University, Institute of Health Sciences,*

*Department of Medical Biology*

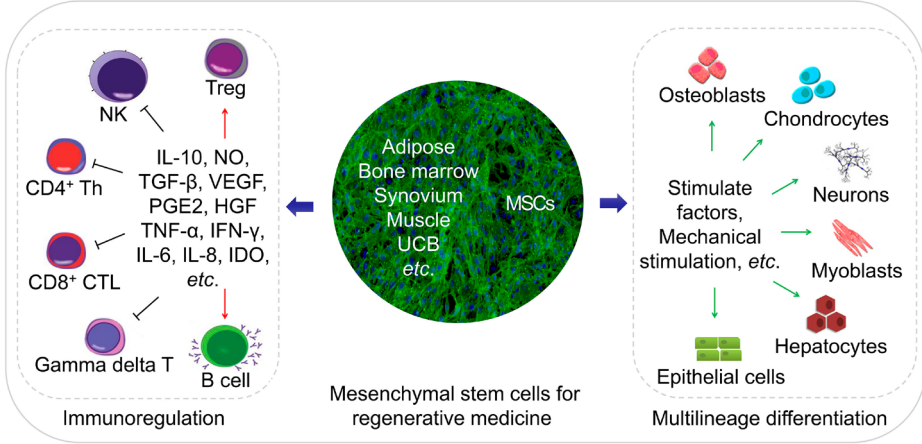
*E-mail: demet.kivanc@istanbul.edu.tr*

*ORCID: 0000-0002-2451-5709*

### 1. Giriş

1970'lerin ortalarında iğ şeklindeki, kemik iliğinden türetilen plastik yapışık hücrelerin keşfinden bu yana (1), bilim uzun bir yol kat etti ve çalışmalar bu hücrelerin osteoblastlara ve kondrositlere farklılaşabildiğini buldu (2,3). Ekstraksiyon, kültür ve mezenkimal kök hücrelerin (MKH'lar) indüksiyonu gelişmiştir; çeşitli dokulardan türetilen hemen hemen tüm MKH türleri artık osteositlere ve son aşama soylara farklılaşabilmektedir (4). Moleküler biyoloji ve transplantasyon tekniklerinin hızlı gelişimi, rejeneratif tıpta MKH uygulamalarına fayda sağlamıştır. MKH'lar aşağıdaki mükemmel özellikleri nedeniyle doku yenilenmesi için ideal bir hücre kaynağıdır. MKH'lar kemik iliği, yağ ve sinovyum da dahil olmak üzere hemen hemen tüm dokularda bulunur (5) ve kolayca çıkartıldı. MKH'lar, belirli iskelelere tohumlanmalarını sağlamak için hemen hemen tüm son aşama soy hücrelerine farklılaşabilir (Şekil 1) (6). Anti-inflamatuar, immün düzenleyici ve immün baskılayıcı kapasiteler de dahil olmak üzere immünolojik özellikleri, immün toleranslı ajanlar olarak potansiyel rollerine katkıda bulunur (7,8).

Çeşitli klinik raporlar MKH bazlı hücre terapisinin potansiyel etkinliğini doğrulamaktadır; Etkinliği sınırlı kalsa da sonuçlar ilham vericidir. MKH ekstraksiyon yöntemlerine ve sonraki farklılaşma potansiyeline ve farklılaşma potansiyeliyle rejeneratif uygulamalardaki gelecekteki uygulamalarına umut vaat etmektedir.



**Şekil 1:** Mezenkimal kök hücelere (MKH'lar) dayalı rejeneratif tıbbın şematik diyagramı. MKH'lar çeşitli dokulardan kolayca ekstrakte edilebilir ve MKH'ların çok yönlü farklılaşması ve immün düzenleyici özellikleri onları ideal bir hücre terapötik aday haline getirir.

## 2. MKH Türlerinin Farklılaşma Potansiyelleri

Çok yönlü farklılaşma potansiyeli MKH'lerin en kritik özelliklerinden biridir. Ayrıca farklı doku kaynakları da MKH'lerin farklılaşma eğilimini ve çoğalma yeteneğini etkilemektedir. MKH'lerin heterojenliğini ele alan artan sayıda yayın vardır (9). Çeşitli MKH türlerinin transkriptom, proteom, immünofenotip ve immünomodülatör aktiviteleri farklılık gösterir; bu da MKH'lerin benzersiz farklılaşma potansiyelleri sergilediğini gösterir. MKH'ye özgü kritik bir özellik olarak farklılaşma potansiyeli MKH'nin kaderini etkiler; farklı dokudan türetilen MKH'ler, osteoblastlar ve kondrositler gibi farklı son aşama soy hücrelerine farklılaşma konusunda farklı eğilimler gösterir. Doku mühendisliği için kritik bir MKH kaynağı olarak, kemik iliğinden türetilen MKH'ler (BMKH'ler), standart farklılaşma protokolleri altında osteogenez ve kondrojenez için üstün kapasiteler sergiler (10) ve adipoz dokudan üretilmiş MKH'lerden daha önemli proliferasyon ve kondrojenik potansiyel gösterir (11). Göbek kordonu kanından elde edilen MKH'ler (UCB-MKH'ler), daha uzun kültür süreleri, daha büyük ölçekli genişleme, yaşlanmanın daha belirgin

şekilde geciktirilmesi ve daha yüksek anti-inflamatuar etkiler dahil olmak üzere diğer yetişkin kaynaklara göre biyolojik avantajlar sergiler (12). Araştırmacılar, spesifik amaca göre istenen MKH tipini seçmelidir.

### 3. Mezenkimal Kök Hücre Tabanlı Rejeneratif Tıp

Şimdiye kadar MKH'lar rejeneratif tıpta geniş çapta araştırılmış ve uygulanmıştır. Vücudun hasarlı kısımlarının yenilenerek kaybedilen işlevlerin yeniden kazanılmasına yönelik sihirli yetenek, uzun zamandır insanlığın bir hayali olmuştur. MKH'ların ilk tanımlanmasından bu yana 50 yıl geçti ve MSC tabanlı doku mühendisliğindeki gelişmeler bunu takip etti. Son yıllarda ekstraksiyon, kültür ve farklılaştırma yöntemlerindeki optimizasyonlar, MKH'ların hastalık tedavisi ve doku rekonstrüksiyonuna yönelik klinik uygulamalara daha yakın ilerlemesine olanak tanıdı. Üç MKH özelliği onları doku yenilenmesi için ideal kılar: (1) İmmünmodülatör özellikleri, (2) parakrin ve otokrin salgıladıkları büyüme faktörleri ve (3) hedef hücrelere farklılaşma yeteneği. MKH bazlı rejeneratif tıpla ilgili önceki çalışmalar esas olarak kas-iskelet dokularına odaklanmıştı; ancak son gelişmeler, bunların CNS, kalp, karaciğer, kornea ve trakea dahil olmak üzere diğer dokulara da uygulanmasını sağlamıştır. İndüksiyon faktörleri, MKH tedavisinin sonucunu etkileyen en kritik faktörlerden biridir ve MKH'ların dokulardaki onarım sürecini keskin bir şekilde hızlandırır. Ayrıca indüksiyon faktörleri MKH'ların terapötik etkilerini artırır ve bu da daha fazla çalışmaya olanak sağlar.

Klinikte, MKH'ların insandaki klinik sonuçlar üzerindeki etkisi, farelerde ağırlıklı olarak olumlu sonuca hemen ulaşmadı. Farklı sonuçlar temel olarak MKH'ların bağışıklık uyumluluğuna ve uygunluğuna atfedilmektedir. Hastalıkların belirtilerini genişletmek ve farklı bireyler arasındaki farklılıkları azaltmak, mezenkimal kök hücrelerin gelecekteki araştırmalarında karşılaşılan zorluklardır. MKH'ların in vivo olarak nasıl çalıştığı ve doğru uygulamanın nasıl sağlanacağı konusunda hücre fizyolojisi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (1, 5,6).

### 4. Mezenkimal Kök Hücreler ve GVHD

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik malign bozuklukların, bazı genetik ve metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılan yoğun bir tedavidir. İnsan lökosit antijen-haploidentik kan veya ilik transplantasyonuna modern yaklaşımlar ve transplantasyon sonuçlarındaki iyileşmeler, HKHN'lerin daha fazla kullanılmasına yol açmıştır (13). Bununla birlikte, akut graft versus host hastalığı (aGVHD) veya kronik graft versus host hastalığı (cGVHD) olarak

ortaya çıkabilen majör ölümcül komplikasyonu olan graft-versus-host hastalığı (GVHD), HKHN'nin etkinliğini sınırlamaktadır (14).

GVHD, donörden gelen bağıışıklık hücrelerinin mide-bağırsak sistemi, karaciğer, deri ve akciğerler de dahil olmak üzere alıcının sağlıklı dokularına saldırdığı bir immünolojik bozukluktur. GVHD, HSCT uygulanan hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkmakta olup (15) etkilenen organların tutulum derecesine göre aGVHD; hafif (I), orta (II), şiddetli (III) ve çok şiddetli (IV) olmak üzere dört tipe, cGVHD ise sınırlı cGVHD ve kapsamlı cGVHD olarak 2 alt bölümlere ayrılmaktadır. GVHD hem profilaktik hem de terapötik zorluklar sunar. Profilaktik olarak, transplantasyondan sonra T hücrelerinin farmakolojik manipülasyonu en yaygın kullanılan önleyici stratejidir. Son birkaç yılda HKHN alanında ortaya çıkan önemli ilerlemelere rağmen, GVHD'nin morbidite ve mortalitesindeki iyileşme oranı çok az olmuştur (16). Şiddetli GVHD'li hastaların tahmin edilen uzun vadeli sağ kalım oranları derece III için %25 (5 yıl) ve derece IV için %5 olarak bildirilmiştir (17).

MKH'leri kullanan hücre bazlı bir terapötik yaklaşımın, potansiyel immünomodülatör etkilerinden dolayı yakın zamanda önemli umut vaat edeceği düşünülmektedir (18,19).

MKH'lerin, HLA ilişkisiz immün hücrelerle etkileşime girme ve tepkilerini modüle etme yeteneğinin, transplantasyon biyolojisinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Allojeneik nakil alıcıları sıklıkla allograftta bulunan alloreaktif T hücreleri nedeniyle akut GVHD yaşamaktadırlar (20,21).

GVHD, konakçı doku hasarını, proinflatuar sitokinlerin (TNF-a, IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-12) artan salgılarını ve dendritik hücrelerin, makrofajların, doğal öldürücü (NK) hücrelerinin ve sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu içine alan bir patofizyolojiyi içerir (22). Bu olayların tümü GVHD yönetiminin çok önemli bileşenleridir; burada proinflatuar sitokinlerin inhibisyonunun, GVHD'nin şiddetinin ve görülme sıklığının çözülmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (23,24).

MKH'ler, farklılaşma potansiyellerine ek olarak immünoşüpresiftir. Yapılan bir çalışmada insan MKH'lerin IFN-g'yı inhibe etme ve IL-4 sekresyonunu artırma yetenekleri açısından proinflatuar Th1 hücrelerinin belirginliğinden, antiinflatuar TH2 hücrelerindeki artışa doğru bir geçişi düzenleyebileceği gösterilmiş olup bunun GVHD yönetimi için faydalı olabileceği önerilmiştir (25). Bartholomew ve ark. çalışmalarında ilk olarak in vivo MKH uygulamasının deri grefti sağ kalımını uzatabildiğini göstermiştir (26). Daha sonra yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışma, MKH'lerin T hücrelerinin, B hücrelerinin, dendritik hücrelerin ve doğal öldürücü hücrelerin proliferasyonunu ve fonksiyonlarını inhibe edebildiklerini göstererek

immünomodülatör aktivitesini doğrulamıştır (27-30). Çalışmalarda ayrıca MKH'lerin, hematopoezi destekledikleri ve hematopoietik kök hücre nişinin bir parçası oldukları için, transplantasyon sonrasında hematopoietik kök hücre engraftasyonunun kolaylaştırılmasında aktif bir rol oynadığını bildirmiştir (31,32). Le Blanc ve ark.'larının çalışması MKH infüzyonu alan bir çocukta steroide dirençli aGVHD'nin tamamen remisyonunu ilk bildiren çalışma olmuş (33), ve bundan sonra MKH'lerin GVHD'deki olası faydasını araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, HKHT sırasında MKH infüzyonunun GVHD'nin tedavisinde etkili olup olmadığı konusunda sonuçlar hala çelişkilidir (34).

## 5. Sonuç

Yapılan çalışmalar sayesinde MKH'lerin işlevi ve önemi çok daha iyi anlaşılmış olup HKHT ortamında profilaksi ve GVHD'nin tedavisi için heyecan verici bir araç haline gelmişler ve klinik deneylerde immünomodülatörler olarak kullanımları onaylanmıştır.

## Referanslar

- 1) Han, Y., Li, X., Zhang, Y., Han, Y., Chang, F., & Ding, J. (2019). Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*, 8(8), 886.
- 2) Friedenstein, A.J.; Gorskaja, U.F.; Kulagina, N.N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp. Hematol.* 1976, 4, 267–274.
- 3) Ashton, B.A.; Allen, T.D.; Howlett, C.; Eaglesom, C.; Hattori, A.; Owen, M. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980, 151, 294–307.
- 4) Owen, M.; Friedenstein, A. Stromal stem cells: Marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp.* 1988, 136, 42–60.
- 5) Campagnoli, C.; Roberts, I.A.G.; Kumar, S.; Bennett, P.R.; Bellantuono, I.; Fisk, N.M. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood* 2001, 98, 2396–2402.
- 6) Chen, Y.; Shao, J.Z.; Xiang, L.X.; Dong, X.J.; Zhang, G.R. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008, 40, 815–820.
- 7) Gao, F.; Chiu, S.M.; Motan, D.A.L.; Zhang, Z.; Chen, L.; Ji, H.L.; Tse, H.F.; Fu, Q.L.; Lian, Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016, 7, e2062.



8) Aggarwal, S.; Pittenger, M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005, 105, 1815–1822.

9) Andrzejewska, A.; Lukomska, B.; Janowski, M. Concise review: Mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem Cells*. 2019, 37, 855–864.

10) Lin, H.; Sohn, J.; Shen, H.; Langhans, M.T.; Tuan, R.S. Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing. *Biomaterials* 2018, 203, 96–110.

11) Mochizuki, T.; Muneta, T.; Sakaguchi, Y.; Nimura, A.; Yokoyama, A.; Koga, H.; Sekiya, I. Higher chondrogenic potential of fibrous synovium- and adipose synovium-derived cells compared with subcutaneous fat-derived cells: Distinguishing properties of mesenchymal stem cells in humans. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 843–853.

12) Jin, H.J.; Bae, Y.K.; Kim, M.; Kwon, S.J.; Jeon, H.B.; Choi, S.J.; Kim, S.W.; Yang, Y.S.; Oh, W.; Chang, J.W. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 17986–18001.

13) Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(2):132. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.234.

14) Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:139–170.

15) Petinaty N, Shipounova I, Kuzmina L, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells as graft-versus-host disease prophylaxis: a prospective randomised clinical trial. *Blood.* 2010;116(21):538.

16) Gao L, Zhang Y, Hu B, et al. Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2843–2850.

17) Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood.* 2005;106(4):1495–1500. doi: 10.1182/blood-2004-11-4557

18) Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. *Eur J Immunol.* 2006;36(10):2566–2573. doi: 10.1002/eji.200636416.

19) Fierabracci A, Del FA, Muraca M, Delfino DV, Muraca M. The use of mesenchymal stem cells for the treatment of autoimmunity: from animals models to human disease. *Curr Drug Targets*. 2016;17(2):229–238.

20) Elfenbein GJ, Sackstein R. Primed marrow for autologous and allogeneic transplantation: a review comparing primed marrow to mobilized blood and steady-state marrow *Exp Hematol*, 32 (2004), pp. 327-339.

21) Zeng D, Lan F, Hoffmann P, Strober S. Suppression of graft-versus-host disease by naturally occurring regulatory T cells. *Transplantation*, 77 (2004), pp. S9-S11.

22) Van den Brink MR, Burakoff SJ. Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Immunol*, 2 (2002), pp. 273-281.

23) Bruner RJ, Farag SS. Monoclonal antibodies for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Semin Oncol*, 30 (2003), pp. 509-519.

24) Tsimberidou AM, Giles FJ. TNF-alpha targeted therapeutic approaches in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2 (2002), pp. 277-286.

25) Zhao L, Chen S, Yang P, Cao H, Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Jun 21;10(1):182.

26) Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. 2002;30(1):42–48

27) Puissant B, Barreau C, Bourin P, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*. 2005;129(1):118–129.

28) Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006;107(1):367–372.

29) Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation*. 2007;83(1):71–76.

30) Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*. 2006;107(4):1484–1490.

31) Dazzi F, Ramasamy R, Glennie S, Jones SP, Roberts I. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis. *Blood Rev*. 2006;20(3):161–171.

32) Devine SM, Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2000;7(6):358–363.

33) Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004;363:1439–1441.

34) Galipeau J. The mesenchymal stromal cells dilemma--does a negative phase III trial of random donor mesenchymal stromal cells in steroid-resistant graft-versus-host disease represent a death knell or a bump in the road? *Cytotherapy*. 2013;15:2–8.

## BÖLÜM VII

# BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN BÖBREK NAKLİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ<sup>1</sup>

### *The Effect of Body Mass Index on Renal Transplantation Outcomes*

Rasime Sevgi CENAN<sup>1</sup> & Yahya EKİCİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Dr.), Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi  
E-mail: sevgicenan@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-8008-4712

<sup>2</sup>(Prof. Dr.), Medicana International İstanbul Beylikdüzü  
E-mail: dryahyaekici@gmail.com  
ORCID:0000-0002-8518-8967

### 1. Giriş

**B**öbrek nakli, son dönem böbrek yetersizliğinde günümüzde en seçkin tedavidir. Geçtiğimiz yüzyılda cerrahi ve immünoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde böbrek nakli başarısı oldukça artmıştır. (1,2) Literatürde böbrek nakli başarı oranlarını inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Obezitenin böbrek nakli sonuçları üzerindeki etkisi hakkında da araştırmalar mevcuttur.

Obezitenin sistemik hastalıkların patofizyolojisinde önemli yere sahip olduğu ve cerrahi girişimler sonrasında, yumuşak doku komplikasyonları, yara yeri enfeksiyonları ve lenfösel oluşumu riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca obeziteye bağlı gecikmiş greft fonksiyonu, immunsupresif tedavide sorunlar, böbrek nakli sonrası yeni gelişen diyabet gibi, organ nakline özgü durumlar da ortaya çıkabilmektedir. (3-6)

---

<sup>1</sup> Beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerine etkisi / The effect of body mass index on renal transplantation outcomes” başlıklı tezden üretilmiştir.

Literatürde, farklı özelliklere sahip hasta serilerinde beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerine etkisini inceleyen çok sayıda araştırmaya rastlamak mümkündür. Bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermekle birlikte, obez ve fazla kilolu bireylerde greft sağ kalımının ve erken dönemde greft fonksiyonunun olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir. (7,10) Ancak Türkiye’de bu konuda yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, böbrek nakli alıcı adaylarında beden kitle indeksinin, böbrek nakli sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır. Beden kitle indeksi 25’in altında olan bireyler ile beden kitle indeksi 25’in üstünde olan bireylerin greft fonksiyonu, greft sağkalımı durumu, akut rejeksiyon atağı ve postoperatif komplikasyon sıklığı gibi verilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntemler

### 2.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamızda Mart 2005- Eylül 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde canlı donörden böbrek nakli yapılan erişkin hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Verilerine ulaşılamayan, retransplantasyon yapılan, eşzamanlı karaciğer nakli yapılan, hiperakut rejeksiyon gelişen ve takiplerine düzenli gelmediği görülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun dışında kalan canlı vericiden böbrek nakli yapılan 323 hasta çalışmaya dahil edildi.

### 2.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulundan onay alındı. (Proje No: KA16/251, Onay Tarihi 29.06.2016) Retrospektif Kohort Çalışması olarak planlanan çalışma için etik kurul onayı alınmasına gerek görülmedi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı.

Hastalara ait veriler Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi arşivinden, elektronik hasta kayıtlarından, böbrek nakli indeksinden ve böbrek nakli alıcı aday hazırlık formu arşivinden elde edildi ve retrospektif olarak incelendi.

Alıcı ve vericilerin yaşları, alıcının cinsiyeti ve beden kitle indeksi, kronik böbrek hastalığının süresi, hastanın bazal kreatinin düzeyi, greft ağırlığı, iskemi süresi, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar, erken dönemde diyaliz ihtiyacı, ilk 6 aylık dönemde rastlanan rejeksiyon atakları ve greft sağkalım süreleri incelendi.

### 2.3. İstatistiksel Yöntem

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov normallik testi” ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Medyan (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiş olup, kategorik değişkenler sayı (%) şeklinde verilmiştir.

Sürekli sayısal değişkenlerin Beden Kitle İndeksi (BKİ) gruplarında normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile grup varyanslarının homojenliği “Levene testi” ile test edilmiştir. BKİ gruplarında normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için tanıttıcı istatistik olarak Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise Medyan (Minimum-Maksimum) verilirken kategorik değişkenler için tanıttıcı istatistik olarak sayı(%) verilmiştir. BKİ gruplarında sayısal değişkenler açısından fark olup olmadığı gerekli varsayımların sağlandığı durumda “Student t testi” ile test edilirken varsayımların sağlanmadığı durumda “Mann-Whitney U testi” kullanılmıştır. BKİ ile kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık durumu “Pearson Ki-Kare testi” ve çapraz tabloda beklenen sıklığı 5’ten küçük olan göze sayısının toplam göze sayısına oranı %20-%50 arasında ise tablo boyutuna göre kesin testlerden “Fisher’s Exact Test” ile değerlendirilmiştir.

Gecikmiş greft fonksiyonu bağımlı değişkeni üzerine etkisi olduğu düşünülen hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, hastanın bazal kreatinin **düzeyi**, greft ağırlığı, soğuk iskemi süresi ve BKİ bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde “İki Kategorili (Binary) Lojistik Regresyon analizi” yapılmıştır.

İlk 6 ay içerisinde Akut Rejeksiyon bağımlı değişkeni üzerine etkisi olduğu düşünülen hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, hastanın bazal kreatinin **düzeyi**, greft ağırlığı, soğuk iskemi süresi ve BKİ bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde İki Kategorili (Binary) Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır.

Komplikasyon bağımlı değişkeni üzerine etkisi olduğu düşünülen hasta yaşı, diyaliz süresi ve BKİ bağımsız değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde “Sıralı (Ordinal) Lojistik Regresyon analizi” yapılmıştır.

BKİ gruplarına göre ölüm sansürlü ve ölüm sansürlü olmayan greft sağkalım eğrileri “Kaplan-Meier yöntemi” ile çizdirilmiş ve sağkalım eğrileri arasındaki fark “log-rank testi” ile değerlendirilmiştir.

BKİ’nin greft başarısızlığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ölüm sansürlü “Cox oransal hazard regresyon modeli” ile değerlendirilmiştir. Bu modelde bağımsız değişken olarak hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi,

hastanın bazal kreatinin **düzeyi** greft ağırlığı, iskemi süresi ve BKİ ele alınmıştır.

BKİ'nin greft başarısızlığı ve hasta ölümü için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı ölüm sansürlü "Cox oransal hazard regresyon modeli" ile değerlendirilmiştir. Bu modelde bağımsız değişken olarak hasta yaşı, donör yaşı, diyaliz süresi, hastanın bazal kreatinin düzeyi ,greft ağırlığı, iskemi süresi ve BKİ ele alınmıştır.

Tüm testler için I. Tip hata olasılığı  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirme için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v17.0" (SPSS for Windows version 17.0, Chicago, IL, USA – September 2012 license number:1093910, Baskent University) istatistik paket programı kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerin tamamı Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilmiştir.

### 3.Bulgular

#### 3.1. Demografik Veriler

Çalışma kapsamına dahil edilen 323 olgunun klinik ve demografik özellikleri

Tablo 1'de gösterilmiştir

**Tablo 1:** Demografik Veriler

<b>Alıcı Yaşı (min-max)</b>		35 (18-67)
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	98 (%30)
	<b>Erkek</b>	225 (%70)
<b>Verici Yaşı (min-max)</b>		44 (19-79)
<b>Hastanın Bazal Kreatinin Düzeyi (min-max)</b>		7,9 (1,44-16)
<b>Kreatinin (böbrek nakli sonrasında) (min-max)</b>		1,2 (0,5-8)
<b>Diyaliz Süresi (ay) (min-max)</b>		24 (1-180)
<b>Greft Ağırlığı (gr) (min-max)</b>		180 (60-290)
<b>İskemi Süresi (dk) (min-max)</b>		60 (40-145)
<b>Beden Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>) (min-max)</b>		24,8 (16-38)

Tablo 1'de verilen tanıtıcı istatistikler tüm veri seti (n=323) için değişkenler normal dağılım göstermediği için Medyan (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir.

Beden kitle indeksi 18,5'in altında olan hastaların sayısı, istatistiksel karşılaştırma yapmaya yetecek düzeyde olmadığı için, bu gruptaki hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra 313 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir.

Beden kitle indeksi 25-30 arasında olan fazla kilolu hastalar ile beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan obez hastalar ise birleştirilmiş, hastalar BKİ 25'in altında olan hastalar Grup 1, BKİ 25'in üzerinde olanlar Grup 2 olacak şekilde iki alt gruba ayrılmıştır. Tablo 2'de grupların demografik özellikleri normal dağılım gösteren değişkenler için Ortalama±Standart Sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Medyan (Minimum-Maksimum) değerler verilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların temel karakteristikleri

	Beden Kitle İndeksi	
	<25(n=158)	≥25(n=155)
Yaş	33 (18-67)	38 (18-66)
Verici Yaşı	43,47±11,17	44,82±11,85
Kreatinin (önce)	7,8 (1,8-16)	8,1±2,33
Kreatinin (sonra)	1,14 (0,5-2,36)	1,2 (0,6-8)
Diyaliz Süresi (ay)	24 (1-180)	24 (1-122)
Greft Ağırlığı (gr)	180±35,4	175 (60-270)
İskemi Süresi (dk)	60 (40-120)	65 (40-145)

### Gruplar arasında böbrek nakli sonuçları açısından farklılıklar

Beden kitle indeksi 25'in altında olanlar (Grup 1) ve beden kitle indeksi 25'in üstünde olanlar (Grup 2) böbrek nakli sonrası komplikasyonlar, rejeksiyon atakları, greft fonksiyonu, mortalite açısından karşılaştırıldı.

Komplikasyonların sınıflandırılmasında Modifiye Clavien sınıflandırmasından yararlanıldı. (11) Normal kilolu bireyler ile karşılaştırıldığında, fazla kilolu ve obez bireylerin cerrahi sonrasında komplikasyon gelişme riski daha yüksek olarak saptanmıştır. Minör komplikasyonlar şeklinde de özetlenebilecek olan Grade 1 komplikasyonların normal kilolu bireylerde daha sık gözlendiği ancak cerrahi ya da girişimsel yöntemlerin gerektiği ciddi komplikasyonların (Grade 3a, Grade 3b, Grade 4a, Grade 4b) fazla kilolu ve obez bireylerde daha sık gözlendiği dikkati çekmiştir. Sonuçlar Tablo 3'te gösterilmektedir.

Gecikmiş greft fonksiyonu, böbrek fonksiyonlarının nakil sonrası ilk bir hafta içinde hemodiyaliz ihtiyacı doğuracak şekilde bozuk olmasıdır. İlk bir



hafta içinde hemodiyalize alınmış olan hastalar bu gruba dahil edilmektedir. Veriler karşılaştırıldığında gecikmiş greft fonksiyonuna fazla kilolu ve obez hasta grubunda daha sık rastlandığı görülmüştür. Gecikmiş greft fonksiyonu ile beden kitle indeksine göre kilo durumu arasındaki bağımlılık %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır ( $\chi^2=20,26$ ), (sd=1),  $p<0,001$ ).

Akut rejeksiyon atakları arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında, fazla kilolu ve obez olan hastalarda akut rejeksiyon gelişme olasılığının da daha fazla olduğu gözlenmiştir. İlk altı ay içinde böbrek biyopsisi ile doğrulanmış rejeksiyon atakların varlığı sorgulanmıştır. Bulgular ışığında %95 güven düzeyinde Akut rejeksiyon atağı varlığı ile beden kitle indeksine göre kilo durumu arasındaki bağımlılık istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $\chi^2=17,226$ ), (sd=1), ( $p<0,001$ ). Sonuçlar Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Böbrek nakli sonuçlarının komplikasyonlar, gecikmiş greft fonksiyonu ve akut rejeksiyon atağı açısından karşılaştırılması

	Beden Kitle İndeksi		p
	<25	≥25	
<b>Gecikmiş Greft Fonksiyonu (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Yok	%94,9	%77,4	
Var	%,5,1	%22,6	
<b>Akut Rejeksiyon (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Yok	%75,9	%53,5	
Var	%24,1	%46,5	
<b>Komplikasyon (%)</b>			<b>&lt;0,001*</b>
Yok	%2,5	%2,6	
Grade 1	%47,5	%16,8	
Grade 2	%40,5	%47,1	
Grade 3a	%7,6	%16,1	
Grade 3b	%0,6	%11,6	
Grade 4a	%1,3	%5,2	
Grade 4b	0	%0,6	

\*Fisher's Test

### **Beden kitle indeksinin gecikmiş greft fonksiyonu üzerine etkisi**

Gecikmiş greft fonksiyonu üzerinde beden kitle indeksinin etkisi araştırılmak üzere yapılan lojistik regresyon analizinin sonucunda, fazla kilolu

veya obez hastalarda normal hastalara göre gecikmiş greft fonksiyonu görülme riski yaklaşık 4,97 kat daha fazla bulunmuş ve bu risk %95 güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir (Seçicilik %63,3, Duyarlılık %76,2, Doğru sınıflama oranı %65,1).

Ayrıca soğuk iskemi süresindeki bir dakikalık artış gecikmiş greft fonksiyonu görülme riskini yaklaşık %2,3 artırmaktadır ve bu artış %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

### **Beden kitle indeksinin akut rejeksiyon üzerine etkisi**

Fazla kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre akut rejeksiyon görülme riski yaklaşık 2,7 kat daha fazladır ve bu risk %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ayrıca Donör yaşındaki bir yaş artış akut rejeksiyon görülme riskini yaklaşık %3,5 artırmaktadır ve bu artış %95 güven düzeyinde anlamlıdır.

Akut rejeksiyon üzerine etkilerin araştırıldığı lojistik regresyon analizi ile elde edilen modelin seçiciliği %51,7,duyarlılığı %74,5 ve doğru sınıflama oranı %59,7'dir.

### **Beden kitle indeksinin komplikasyonlar üzerine etkisi**

Komplikasyon değişkenlerinin gruplar arasında karşılaştırılması için, komplikasyon alt kategorileri birleştirilmiştir. Sıralı lojistik regresyon yapılabilmesi için orantısız odds varsayımının (Paralel doğrular varsayımı) sağlanması gerekmektedir. Sıralı lojistik regresyon modeli için doğruların paralelligi varsayımı test edilmiştir.  $p > 0,05$  olduğu için paralellik varsayımı %95 güven düzeyinde sağlanmaktadır.

Tablo 4'te görüleceği üzere, Fazla kilolu ve obez olanların, normal kilodaki bireylere göre daha yüksek bir komplikasyon evresinde olması riski yaklaşık 4,19 kat fazladır (Odds=  $e^{1,479} = 4,187$ ).

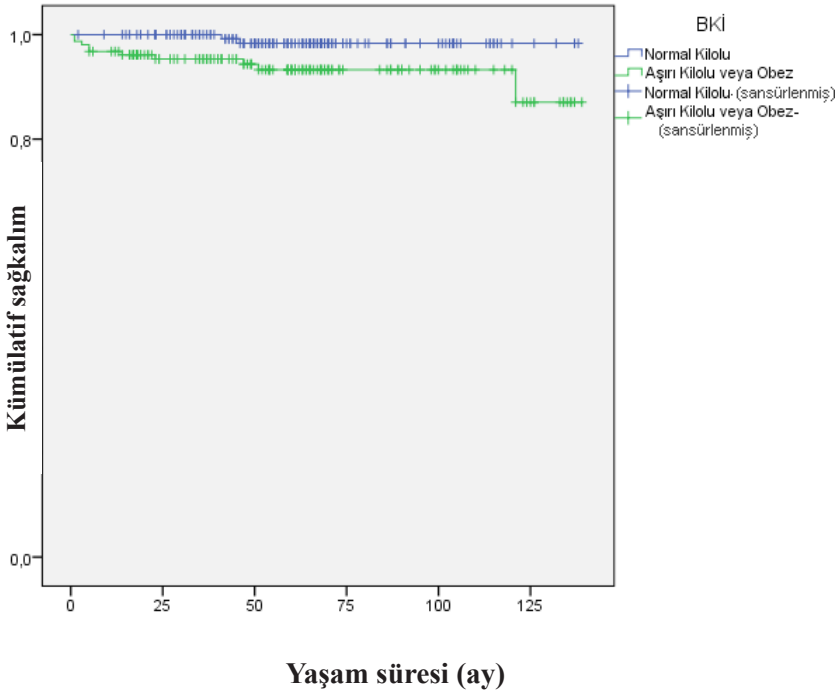
**Tablo 4:** Sıralı lojistik regresyona ilişkin sonuçlar

	Tahmin	OR	St. Hata	Wald	sd	p	OR	
							95% G.A	
							Alt	Üst
Fazla kilolu + Obez	1,479	4,39	,229	41,763	1	<0,001	2,80	6,871
Normal kilolu	0		.	.	0	.		

## Gruplar arasında greft sağkalımı arasındaki farklar

Literatürde böbrek nakli sonrası greft sağkalımını tanımlayan iki farklı model bulunmaktadır. Ölüm sansürlü sağkalımda, hasta kaybedildiğinde, greftin hala fonksiyon gördüğü kabul edilir ve ölümün böbrek nakliyle ilişkisiz nedenlerden kaynaklandığı düşünülür. Ölümün sansürlenmediği greft sağkalımında da ölümün böbrek nakliyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hasta yaşamını yitirdiyse, greft fonksiyonunun da sona erdiği kabul edilir.

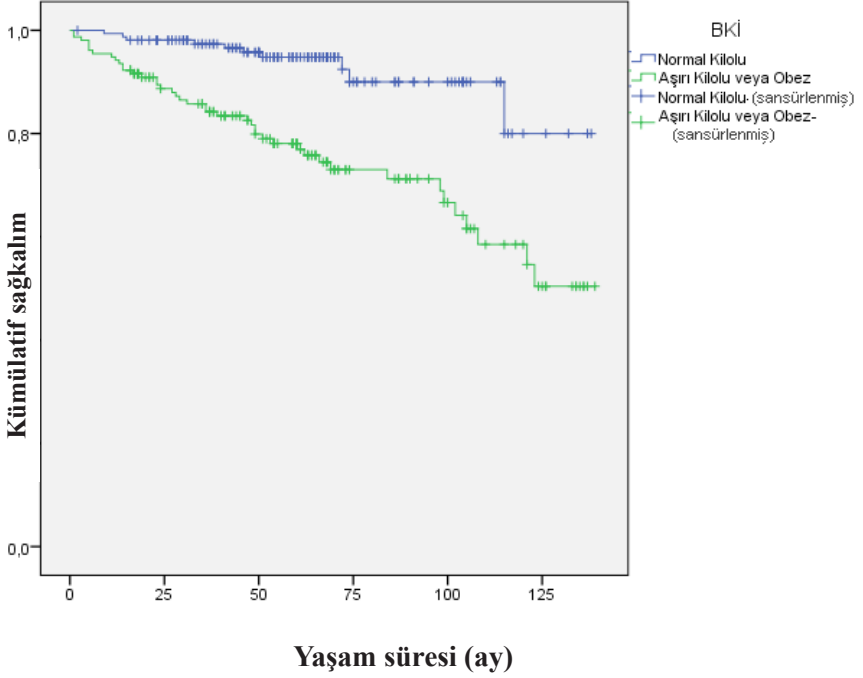
Şekil 1’de ölüm sansürlü modelde, greft sağkalımları karşılaştırılmaktadır. Log-rank testi sonucuna göre normal kilolu hastaların fazla kilolu veya obez hastalara göre medyan sağkalım zamanı %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (Log-rank test istatistiği=5,448), (sd=1), (p=0,020).



**Şekil 1:** Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve fazla kilolu ya da obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Karşılaştırması

Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve fazla kilolu ya da obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Eğrileri Şekil 2’de verilmiştir. Log-rank testi sonucuna göre normal kilolu hastaların fazla kilolu veya obez hastalara göre medyan sağkalım zamanı %95 güven düzeyinde

istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (Log-rank test istatistiği=19,655), (sd=1),( p<0,001).



**Şekil 2.** Ölüm sansürlü model için, BKİ sınıflamasına göre normal kilolu ve fazla kilolu yada obez olan hastalara ilişkin Kaplan-Meier Eğrileri

### Değişkenlerin sağkalıma etkisinin Cox- regresyon ile analizi

#### Ölüm sansürlü model için Çok değişkenli Cox Regresyon:

Ölüm sansürlü greft sağkalımı üzerine etkili olan faktörlerin saptanması için değişkenler Cox-regresyon analizine tabi tutulmuştur. Sonuçlara göre, ölüm sansürlü greft sağkalımı üzerine etkili faktörler, diyaliz süresi, soğuk iskemik süresi ve beden kitle indeksidir. Diyaliz süresindeki 1 aylık artış greft başarısızlığı görülmesi riskini yaklaşık %1,4 oranında arttırmaktadır. Soğuk iskemik süresindeki 1 dakikalık artış greft başarısızlığı görülmesi riskini yaklaşık %2,7 arttırmaktadır.

Fazla kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre greft başarısızlık görülmesi riski 4,44 kat daha fazladır. Sonuçlar %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. P değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5:** Ölüm sansürlü modelde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımı		
	Tek Değişkenli Analiz p değeri	Çok Değişkenli Analiz	
		HR(%95 GA)	p
Diyaliz süresi(ay)	<b>0,027</b>	1,014(1,001-1,028)	<b>,042</b>
Soğuk iskemi süresi (dk)	<b>0,002</b>	1,027(1,005-1,050)	<b>,016</b>
Normal kilolu bireyler		1	
Fazla kilolu + Obez bireyler	<b>0,036</b>	4,442(0,939-20,999)	<b>,060</b>

**Ölüm sansürlü model için Çok değişkenli Cox Regresyon:**

Ölüm sansürlü greft sağkalımı modelinde, değişkenler Cox-regresyon ile analiz edildiğinde ortaya çıkan sonuçlar, ölüm sansürlü modelden farklıdır. Burada istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler beden kitle indeksi ve donör yaşıdır. Ölüm sansürlü modelin Cox-regresyon analizi sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Ölüm sansürlü modelde Cox regresyon analizi sonuçları

Değişken	Ölüm Sansürlü Greft Sağkalımı		
	Tek Değişkenli Analiz p değeri	Çok Değişkenli Analiz	
		HR(%95 GA)	p
Donör yaşı	<b>0,006</b>	1,027(1,003-1,051)	<b>,024</b>
Normal kilolu bireyler		1	
Fazla kilolu + Obez bireyler	<b>&lt;0,001</b>	3,963(1,974-7,956)	<b>&lt;0,001</b>

Donör yaşındaki 1 yaş artış greft başarısızlığı görülmesi riskini yaklaşık %2,7 oranında arttırmaktadır ve bu artış %95 güven düzeyinde anlamlıdır (p=0,024). Fazla kilolu veya obez hastalarda normal hastalara göre greft başarısızlığı görülmesi riski 3,96 kat daha fazladır ve bu risk %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

**4. Tartışma**

Obez bireylerin sayısında son yıllarda görülen artış, böbrek nakli alıcı adaylarında da izlenmiştir. Beden kitle indeksi 40-45'in üzerinde olan hastalara böbrek nakli yapılmasını uygun bulmayanlar mevcuttur. (12) Fazla kilolu ve obezlerde ise kılavuzlar net bir çizgi çizmese de organ nakli cerrahine göre hastanın vücut yapısının cerrahi riski arttırmayacaksa, bu alıcı adayı nakil için uygundur denilmektedir.

Genel olarak bilinen, böbrek nakli sonrasında da en önemli mortalite ve morbidite nedenleri, kardiyovasküler komplikasyonlardır. Yapılan çalışmalar kardiyovasküler komplikasyonların da obez hastalarda artmış olduğunu göstermiştir. (13)

Obez ve fazla kilolu hasta grubunda insidansının yüksek olduğu bulunan bazı diğer olası komplikasyonlar da gecikmiş greft fonksiyonu ve greft sağkalımında azalmadır. Ayrıca böbrek nakli sonrası diabetes mellitus gelişme riski, uzun hastanede kalış süreleri ve artmış sağlık masrafları da diğer sonuçlar arasında yer almaktadır. Mortalitenin de obez hasta grubunda arttığı gösterilmiştir. (14)

Fazla kilolu ve obez hasta grubunda böbrek nakli öncesi diyetisyenin gözetiminde kilo verme özendirilmektedir ancak diyalize bağlı ortaya çıkan düşkünlük ve kullanılan ilaç tedavileri nedeniyle, bu hastaların diyet ve egzersize çok uyum sağlayamayadıkları görülmüştür. (15-18)

Nicolette ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında, obez hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu sıklığının arttığı bulunmuştur. Bu çalışmada, obez hasta grubunda böbrek nakli cerrahisinin sonuçları karşılaştırılmamıştır. Komplikasyon riski nedeniyle obez hastalara böbrek nakli önerilmeyen merkezler bulunmaktadır. Bu nedenle böbrek nakli alıcı adayı obez hastaların cerrahi komplikasyonlar açısından da karşılaştırılması çok önemlidir. (19)

Obez hasta grubunda böbrek nakli sonuçlarını inceleyen bir diğer meta analiz çalışmasında ise Lafranca ve arkadaşları beden kitle indeksi 30 ve üzerinde olan hastalarda, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyonun istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde artmış greft sağkalımının azalmış olduğunu gösterilmişlerdir (20)

Chow ve arkadaşları, 150 ardışık böbrek naklinin sonuçlarını inceledikleri gözlemsel çalışmalarında, hastaları beden kitle indekslerine göre 25'in üstündekiler ve 25'in altındakiler olarak sınıflandırmışlardır. Beden kitle indeksi 25 ve üzerinde olan hastalarda greft kaybının daha çok olduğunu bulmuşlardır. (21)

Kamali ve arkadaşlarının 2 yıllık bir süreçte merkezlerinde uygulanmış 180 böbrek nakli üzerinde yaptıkları retrospektif analizler sonucunda da beden kitle indeksi 30 ve üzerinde olan hastaların renal arter stenozu, hematom ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlara daha eğilimli olduğu çıkarımı yapılmıştır. (22)

Bardonnad ve arkadaşları tarafından tek merkezde yapılmış benzer bir çalışmada 202 hasta incelenmiştir. Bu hasta popülasyonunda obez hastalarının yaş ortalamasının da diğer gruptan yüksek olduğu görülmektedir. Obez hasta

grubunda greft sağ kalımı açısından anlamlı bir fark bulunamamışken, gecikmiş greft fonksiyonun obez hastalarda daha çok olduğu görülmüştür. (23)

Obez bireyleri, normal kilodaki bireyleri ve fazla kiloluları ayrı üç katerogide inceleyen bir çalışma, Finlandiya'da tek merkezde yapılan çalışmada, Halme ve arkadaşları, düşük beden kitle indeksine sahip bireylerde 1,2 ve 3 yıllık greft sağkalımının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (24)

Johnson ve arkadaşlarının 493 böbrek nakli hastası üzerinde yaptığı araştırma sonucunda beden kitle indeksi yalnızca yara yeri komplikasyonları açısından anlamlı bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuşken, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, greft kaybı ya da hasta sağkalımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. (25)

Daha geniş bir hasta serisi üzerinde analiz yapan Aalten ve arkadaşları, beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan 196 hasta ile, beden kitle indeksi 30'un altında olan 1871 hasta arasında karşılaştırma yapmış. Bu büyük ölçekli retrospektif çalışma sonucunda, obez hastalarda hem hasta hem greft sağkalımı bulunmuştur. (26)

Beden kitle indeksinin kategorik bir değişken olarak ele alan bir başka çalışmada Grosso ve arkadaşları 376 böbrek nakli alıcısını ele almıştır. Obez hastalarda 1 ve 3 yıllık greft sağkalımı obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Obezitenin, hasta ve greft sağkalımını olumsuz etkileyen bağımsız bir değişken olduğu yorumu yapılmıştır. (27)

Weissenbacher ve arkadaşlarının 1132 hasta sayısı ile yaptığı analizde beden kitle indeksine hastalar iki kategoriye ayrılmıştır. BKİ 25'ten büyük olanlar ve BKİ 25'ten küçük olanlar. Beden kitle indeksi ve alıcı adayının diyalize girme süresi, gecikmiş greft fonksiyonu açısından anlamlı birer bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Ayrıca, organ donöründe obezitenin de greftlerde gecikmiş greft fonksiyonu sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. (28)

Cannon ve arkadaşları 74.983 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiş, hastaları dört grupta kategorize etmişlerdir: BKİ<30 olan hastalar, BKİ 30.0–34.9 aralığında olanlar, BKİ 35.0–39.9 aralığında olanlar ve BKİ>40 olan hastalar. Veriler ışığında, greft sağkalımı üzerinde beden kitle indeksinin tek başına etkili bir bağımsız değişken olamayacağı sonucuna varılmıştır. (29)

Obezite ve organ nakli sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Böbrek naklinde rejeksiyon zemininde, obez hastalarda yağ dokusundaki inflamatuvar sürecin rolü var mıdır? Adipoz dokudaki inflamasyonun böbrek nakli sonuçlarında, greft fonksiyonu ya da rejeksiyon süreci üzerindeki etkisi hakkında çok az yayın mevcuttur, bunlar da hücresel düzeyde mekanizmayı açıklamakta yetersizdir. (30)

Beden kitle indeksi, klinikte hastaların yağ dokusunun miktarını belirtmek için kullanılan pratik bir ölçüttür. Ancak yağ dokusunun vücutta dağılımı, kas oranı, kemik dansitesi, ırk ve cinsiyete bağlı farklılıklar beden kitle indeksine bakarak tahmin edilemez. Alternatif olarak kullanılabilir başka antropometrik ölçümler de mevcuttur. Ancak yapılan gözlemsel çalışmaların hiçbirinde bel çevresi, karın çevresi, ekstremitelerin çevresinden bahsedilmemektedir. Obeziteyi daha spesifik bir şekilde değerlendiren yöntemler arasında Dual enerji X-ışını absorpsiyometri ve Biyoelektrik direnç ölçümü sayılabilir. Alet bağımlı ölçümler olması nedeniyle prospektif çalışmalarda kullanılması kolay olmayacaktır.

Böbrek nakli sonuçları ve beden kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalara açıktır. Bu epidemiyolojik çalışmaların ortak sonucu, obez bireylerde hastanede kalış süresinin uzun olduğu yönündedir bu da perioperatif komplikasyonlar, yara yeri enfeksiyonları, sepsis ve uzun iskemi süreleri ile ilişkilendirilmiştir. Kısa dönem sağkalım açısından bir farklılık görülmemiş, ancak uzun dönemde sağkalımın daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu durumun greft fonksiyonunda azalmaya mı yoksa obeziteye bağımlı etkilere mi bağlı olduğu tam olarak belirlenememiştir.

Literatürdeki benzer çalışmalarda, obez ve fazla kilolu bireylerde gecikmiş greft fonksiyonu sıklığında artış ve greft sağkalımında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, elbette merkezlerin hasta profilleri, tedavi protokolleri, cerrahi teknikleri ve teknikteki başarılarından etkilenmektedir. Ancak bu çalışmaların ortak noktası, beden kitle indeksinin, sonuçları etkileyen bağımsız bir değişken olduğunu göstermiş olmalarıdır. (19-30)

Bizim çalışmamızda da hastaların verileri değerlendirildiğinde, özellikle greft sağkalımı üzerinde beden kitle indeksinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fazla kilolu ve obez bireylerde sağkalımın göreceli olarak düşük olması, hipotezimizi doğrular niteliktedir. Diğer çalışmalarda gecikmiş greft fonksiyonunun yağ dokusu fazla olan bireylerde daha sık olduğu çıkarımı yapılmıştır. Bizim serimizde gecikmiş greft fonksiyonu, beden kitle indeksi 25 ve üzerinde olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermektedir.

Cerrahi komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında, fazla kilolu ve obez olan hastaların, normal kilodaki hastalara göre daha yüksek bir komplikasyon evresinde olduğu gösterilmiştir. Ancak komplikasyon sıklığını arttıracak daha önemli değişkenlere bağlı da bu sonuca varılmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Beden kitle indeksi 25'in üzerinde olan bireylerde rejeksiyon sıklığının arttığı izlenmiştir. Literatürde akut rejeksiyon ataklarının da yağ dokudaki



proinflamatuar süreç tarafından tetiklendiğini gösteren yayınlar mevcuttur ancak bu artış, beden kitle indeksinin geçilmiş greft fonksiyonu üzerindeki etkisi kadar net gösterilememiştir. Akut rejeksiyonu tetikleyen diğer mekanizmalar da hesaba katıldığında, bu sonuçların ortaya çıkması çok şaşırtıcı değildir.

Bu çalışmanın sonuçlarının literatürdeki bazı verilerle çelişmesinin altında yatan pek çok neden olabilir. Öncelikle, ülkemizde daha önce bu konuda yapılan bir çalışma olmaması nedeniyle benzer hasta profili hakkında yeterli ön bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışma ülkemiz verileri açısından önemli ve örneklem açısından yapılan ilk çalışmadır.

Canlıdan böbrek nakli yapılan hasta grubundan, sadece akrabadan yapılan nakiller çalışmaya alınmıştır. Ancak doku uyumu, sensitize olma durumu, immunsupresif tedavi protokolleri hakkında araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmanın zayıf yönlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bilindiği üzere, ırksal farklılıklar, vücut yapısında da farklılıklar ortaya çıkaracaktır. Beden kitle indeksi, vücuttaki yağ kompozisyonunu göstermekte yararlı bilgiler sağlasa da her zaman spesifik değildir. Özellikle bölgesel yağlanma ve visseral yağlanma hakkında yeterli bilgi sağlayamamış ve yanıltıcı sonuçlar doğurmuş olabilir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle, hastaların preoperatif verileri de sınırlıdır. Hastaların yağ kompozisyonu hakkında bilgi verecek diğer antropometrik ölçümler, böbrek nakli alıcı aday hazırlığı sırasında rutin olarak yapılmadığı için, hastaların yağ doku miktarı ve kompozisyonu hakkında çıkarım yapılmak zorunda kalmıştır.

## 5. Sonuç

Çalışmamızda beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerindeki etkisini araştırdık. Beden kitle indeksi, böbrek nakli alıcılarında greft sağkalımı açısından bağımsız bir değişken olarak etkili bulunmuştur. Beden kitle indeksine göre sınıflanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Beden kitle indeksinin akut rejeksiyon sıklığı, gecikmiş greft fonksiyonu ve cerrahi komplikasyon olasılığı üzerindeki etkileri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmüştür. Fazla kilolu ve obez grupta gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon sıklığı daha fazladır. Ciddi komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı da fazla kilolu ve obez hastalarda daha fazladır.

Obezitenin böbrek nakli alıcılarındaki etkisi üzerinde yapılmış çok fazla çalışma varken, bu etkinin mekanizması ve temeli üzerine de çok fazla eğilen olmamıştır. Obez hastalardaki visseral yağ dokunun kronik inflamasyon hali,

grefte karşı gelişen bağıışıklık yanıtının tetiklenmesinde rol oynuyor olabilir. Obezitenin rejeksiyon arasındaki ilişkinin mekanizmasını anlamaya yönelik araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Öte yandan beden kitle indeksinin böbrek nakli sonuçları üzerine ülkemizde yeterli yayın bulunmamaktadır. Bu alışma ülkemizde yapılan obez ve böbrek nakilli hasta grubu açısından klinisyenlerimize fikir vermesi açısından önemlidir ve bu konuda geniş bir hasta topluluğu taranarak yapılmış ilk çalışmadır. Daha geniş hasta serileri ile planlanacak prospektif çalışmalarda, beden kitle indeksinin yanı sıra diğer antropometrik ölçümlerin kullanılmasının yararlı olacağı görüşünderiz.

### KAYNAKLAR

1. Shrestha B, Haylor J, Raftery A, Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. *Prog Transplant* 25(1):64-9 2015
2. Haberal M. Transplantation in Turkey *Clin Transpl.* 175-80 2013
3. Tran MH, Foster CE, Kalantar-Zadeh K, Ichii H Kidney transplantation in obese patients. *World J Transplant.* 24;6(1):135-43 2016
4. Di Cocco P, Okoye O, Almario J, Benedetti E, Tzvetanov IG, Spaggiari M. Obesity in kidney transplantation. *Transpl Int.* 33(6):581-589 2020
5. Azhar A, Hassan N, Tapolyai M, Molnar MZ. Obesity, Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation: An Evolving Relationship. *Semin Nephrol.* 41(2):189-200 2021
6. Buggs J, Mehta R, Boone J, Adesunkanmi M, Rogers E, Kumar A, Bowers V. Outcomes of Donor and Recipient Obesity in Kidney Transplantation. *Am Surg.* 1;84(9) 2018
7. G. Grosso, D. Corona, A. The Role of Obesity in Kidney Transplantation Outcome. *Transplantation Proceedings,* 44, 1864–1868, 2012
8. L.W. Gusukuma, K.M. Harada, Outcomes in Obese Kidney Transplant Recipients, *Transplantation Proceedings,* 46, 3416-3419, 2014
9. Glicklich D, Mustafa MR. Obesity in Kidney Transplantation: Impact on Transplant Candidates, Recipients, and Donors. *Cardiol Rev.* 27(2):63-72 2019
10. Quero M, Montero N, Rama I, Codina S, Couceiro C, Cruzado JM. Obesity in Renal Transplantation. *Nephron.* 145(6):614-623 2021
11. Clavien PA1, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibańes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 250(2):187-96 2009

12. Lesage J, Gill JS. Management of the obese kidney transplant candidate. *Transplant Rev* 31(1):35-41 2017

13. Young JB, Neumayer H-H, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl.* 118:S1-7 2010

14. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int.* 19:901-7. 2006

15. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant.* 6:357-63.2006

16. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int.* 19:901-7. 2006

17. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation.* 68:1294-7. 1999

18. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int.* 63:647-53.2003

19. Nicoletto BB, Fonseca NKO, Manfro RC, Gonçalves LFS, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 98:167-76. 2014

20. Lafranca J, IJermans J, Betjes M , Dor F, Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis *BMC Medicine* 13:111-129 2015

21. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Lui SF, Tong YF, Li PKT. Body mass index as a predictive factor for long-term renal transplant outcomes in Asians. *Clin Transplant.* 20:582-9. 2006

22. Kamali K, Abbasi MA, Abbasi A, Mortazavi A, Seifee MH. Impact of obesity on urologic complications among unrelated living donor kidney transplants. *Indian J Surg.* 72:211-4 2010

23. Bardonnaud N, Pillot P, Lillaz J, Delorme G, Chabannes E, Bernardini S, et al. Outcomes of renal transplantation in obese recipients. *Transplant Proc.* 44:2787-9 2012

24. Halme L, Eklund B, Salmela K. Obesity and renal transplantation. *Transplant Proc.* 27:3444-5. 1995

25. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*. 74:675–81 2002
26. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int*. 19:901–7 2006
27. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. The role of obesity in kidney transplantation outcome. *Transplant Proc*. 44:1864–8 2012
28. Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bosmuller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation*. 93:524–9 2012
29. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. *Ann Surg*. 257:978–84 2013
30. Wu D, Dawson NA, Levings MK. Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation and Transplantation. *Am J Transplant* 16(3):743-50 2016



## BÖLÜM VIII

# KALP VE DAMAR CERRAHİSİ DİSİPLİNİNDE KAROTİD CİSİM TÜMÖRLERİ

### *Carotid Body Tumors in The Discipline of Cardiovascular Surgery*

Cengiz GÜVEN<sup>1</sup> & Abuzer Deniz SÜRÜCÜ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Doç. Dr.), Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

*Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı*

*E-mail: guvencengz@yahoo.com*

*ORCID:0000-0000-1969-434X*

<sup>2</sup>(Uzman Dr.), Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

*Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği*

*E-mail: denizsurucu@yahoo.com*

*ORCID:0000-0002-5766-6132*

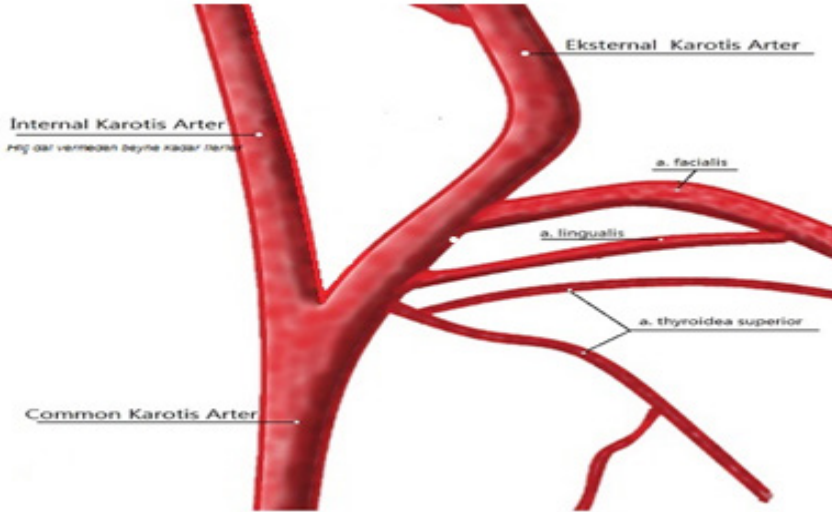
### 1. Giriş

**G**lomus cisimleri nöral krestten köken alan kemoreseptör hücre topluluklarıdır. Kanda bulunan pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> ve pH'a duyarlı hücrelerdir. Bu hücre topluluklarının tümoral oluşumları genel olarak paragangliom olarak bilinir. Nadir görülür ve yüksek oranda iyi huylu tümörlerdir (1,2). Glomus cisimleri vücutta yaygın olarak bulunur. Tümoral oluşumları ekstremitelerdeki tüm yumuşak doku tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur (3). Sıklıkla hemanjiomlarla karıştırılır. Boyunda görülen paragangliomalar ise insanda görülen tümörlerin %0.03'ünü, baş-boyun tümörlerinin %0.6'sını oluşturur. Boyun bölgesi paragangliomların da %60'ını karotid cisim tümörleri oluşturur (4,5). Bizim konumuz olan karotis cisim tümörleri ise boyunda bulunan karotis

arterlerinin bifurkasyon bölgede bulunan glomus cisimciğinin nörovasküler tümörüdür.

## 2. Karotis Arter ve Karotid Cisim Anatomisi

Aort kalpten çıktıktan sonra arcus aorta olarak devam eder. Arcus aortanın ilk dalı brakiaosefalik arterdir. Sağ common karotis arter brakiosefalik arterden ayrılır. Sol common karotis arter direk arcus aortadan ayrılır ve ikinci büyük daldır (Resim 1).



**Resim 1.** Karotis arter anatomisi

Common karotis arter boynun orta üst-yan kısmında, yaklaşık 3.-4. servikal vertebra seviyesinde, internal ve eksternal dallarına ayrılır. Eksternal karotis arter baş, boyun ve yüz dokularının besleyen dallara ayrılırken, internal karotis arter hiç dal vermeden beyne kadar gider. Bu ayırım noktasının kas komşulukları; arkada m. longus colli ve capitis, ön-dış yan kısmında m. sternocleidomastoideus, yukarıda m. digasticus ve en dış yüzeyelde m. platysma çevreler. Venöz komşuluğu ise; dış yanda v. jugularis interna, ön transversten de vena jugularis internanın v. facialis communis dalı geçer. Nöral komşulukları özellikle; yukarıda n. glossopharyngesus, n. laryngeus superior ve n. hypoglossus, aşağı ve önde n. transversus colli (n. cervicalis'in dalları) ve n. facialis ramus colli, dış yanda n. vagus ve kısmen arkaya doğru uzanan ganglion cervicale superius bulunmakta. Karotid cisim ise bu karmaşık yapının ortasında bulunan common karotis arterin, internal ve eksternal dallara ayrıldığı yerin hemen üzerinde damar yapısına bitişik konumdadır (Resim 2A).

Anatomik yapının karmaşıklığı nedeniyle cerrahi müdahalede deneyimsiz ellerde komplikasyonlara sebep olacağı aşikardır.

### 3. Etiyolojisi ve Prevalansı

Kadınlarda ve yüksek rakımlı bölgelerde yaşayanlarda daha sık görülür. Genellikle 4-5. dekatlarda görülür (2,6). Literatür incelemesinde cerrahi uygulanan 1432 hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama hasta yaşı 54 (45-63 yıl) ve çalışma kohortunun %82.9'u (1184) kadın olarak tespit edilmiştir (2).

Ailesel, sporadik ve hiperplastik formlar dâhil olmak üzere üç farklı karotis cisim tümörü (KCT) türü vardır. Ailesel KCT'ler çoğunlukla genç hastalarda görülür ve malign olma olasılığı daha yüksektir. Genellikle süksinat dehidrojenaz (SDH) genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Hiperplastik tip en yaygın tiptir. Kronik hipoksiye maruz kalan hastalarda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjenital siyanotik kalp hastalığı ve yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan hastalarda daha sık görülür (7). 40 yaşın altındaki hastaların yanı sıra, özellikle karotis gövdesinde bilateral veya çoklu tümörlerin varlığı, SDH gen mutasyonlarına sahip olma olasılığı daha yüksek olduğu görülmüştür (8).

### 4. Fiziopatoloji

Glomus hücreleri, kronik hipoksemiye adaptasyon için kök hücreye bağımlı karotis cisim hipertrofisine indükleyen endotelin-1 salgırlar (5,9). En sık görülen hiperplastik tipin yüksek rakımda yaşama ile oluşması bu şekilde açıklanabilir.

### 5. Sınıflama

Shamblin 1971 yılında kendi ismi ile anılan KCT'nin cerrahi sınıflamasını tarif etmiştir. Bu sınıflamaya göre tümörleri üç sınıfa ayırmıştır (10)

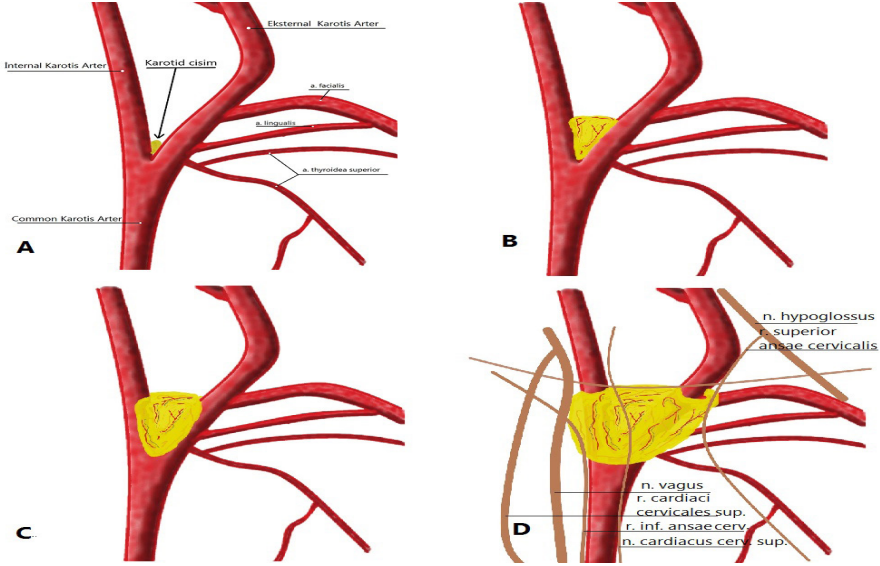
**Sınıf 1** – Tümör karotis bifurkasyonuna yayılıyor, arteriel bağlantısı zayıftır ve kolayca rezeke edilebilir (Resim 2B).

**Sınıf 2** – Tümör kısmen karotis arterleri tutar (Resim 2C).

**Sınıf 3** – Tümör karotis bifurkasyon öncesi ve sonrasını tamamen kaplar (Resim 2D).

Tümörlerin %91'inin sol veya sağ karotis gövdesinde yer aldığı ve ağırlıklı olarak tek taraflı olduğu görülmektedir. Tümörlerin sadece %4.6'sının tanı anında bilateral veya lateralitesi bilinmeyen olduğu görülmüştür (11). Bu sınıflama cerrahi tedavide kanama riskini göstermede de önemlidir (2).





**Resim 2.** Karotis cisim anatomisi ve karotis cisim tümörlerinin sınıflaması

## 6. Klinik Bulgular

Tümör belirgin bir çapa ulaşana kadar hastalar genellikle asemptomatiktir. Çoğu vaka genellikle boyun ultrason kontrolünde tesadüfen tanı alır. Artan boyut ve müteakip kitle etkisi disfaji, odinofaji veya diğer kompresyon semptomlarına yol açabilir.

## 7. Tanı

Palpasyonda, karotis cisim tümörü sadece yatay, yani sefalokaudal yönde (Fontaine işareti) hareket edebilen titreşimli bir kitle olarak görünür. Dikey olarak hareket eden kitleler genellikle lenfadenomlardır.

Ultrason (USG) incelemesi, bir karotis cisim tümörünü tesadüfen tespit eden ilk yöntem olabilir. Tipik olarak, USG’de karotis cisim tümörleri, ana karotis arterin bifurkasyonunda, ağırlıklı olarak hipoekoik, nispeten iyi tanımlanmış yumuşak doku kitleleridir. Renkli Doppler’de incelemesinde bu lezyonlar hipervasküler görünümündedir. Yüksek vaskularize karotid cisim tümörlerinde arteriyel beslenme, asendan faringeal arter yoluyla olur, ancak lingual arter, superior tiroid arter ve oksipital ve vertebral arterlerin kas dalları da rol alır. Tümör beslenmesi çok az miktarda karotis arter adventisyal arteriolleri sayesinde de olur (5).

Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi’de (BTA), paraganglioma tespiti için iyi bir yöntemdir. BTA’da karotis cisim tümörü genellikle karotis

bifurkasyonunda görülen; iç ve dış karotis arteri sarabilen homojen ve canlı bir şekilde gelişen yumuşak doku kitlesidir. BTA ile dış karotis arterin dalları tarafından beslenen tümör görselleştirebilir. Kullanılan kontrast madde ve yöntemin yüksek radyasyon oluşturması seçili hastalarda bu tanı yöntemini kontrendike yapabilir ve ayrıca seri takiplerde kullanılması uygun değildir. Dijital subtraction anjiyografisi tanısal işlemlerde gerekli değildir, ancak besleyen damarları en iyi şekilde değerlendirir. Paragangliomların nöroendokrin özellik göstermesi nedeniyle, metaiodobenzilguanidin ve oktreoscan ile sintigrafi multiple lezyonların değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme, iyonlaştırıcı radyasyon oluşturmaması ve yumuşak doku uzantılarını göstermede BT'den daha üstündür. Çekim süresi konusunda ise BT hala daha hızlıdır (5,9).

KCT'lerin yüksek vasküler yapısından dolayı tanısal amaçlı biyopsilerden kaçınılmalıdır.

### 8. Ayırıcı Tanı

- Karotis arter anevrizması
- Lenfadenopati
- Schwannoma
- Aksesuar tiroid

### 9. Tedavi

KCT'lerinin önemli bir kısmı kitle etkisi oluşturana kadar asemptomatiktir. Bu nedenle seçilmiş vakalarda «bekle ve tara» politikası dikkate alınabilir ve ilk aşamada semptom oluşturmeyen hastalarda cerrahi müdahaleden kaçınılabilir. Baş ve boyun bölgesinde, KCT'nin cerrahi rezeksiyonu, hipoglossal, aksesuar ve vagus sinir felci veya sempatik sinir yaralanması, karotis arter yaralanması gibi komplikasyon risklerinden dolayı tümör büyümesi “bekle ve tara” yaklaşımında önemli bir faktördür. KCT durumunda “bekle ve tara” stratejisi, tümör semptomları olmayan ancak diğer komorbiditeleri olan yaşlı hastalara önerilmektedir. Radyasyon, zararlı sinir hasarının kaçınılmaz olduğu durumlarda ve cerrahi tedaviyi reddeden hastalarda bir seçenek gibi görünmektedir. Bununla birlikte, genç hastalarda malign radyasyon sonrası tümör gelişme riski devam etmektedir. KCT için tek küratif seçenek cerrahi tedavidir. Bu zorlu lezyonların cerrahi rezeksiyonu için multidisipliner bir yaklaşım faydalı olabilir. Tarihsel olarak yüksek mortalite ile ilişkilendirilen KCT rezeksiyonu, perioperatif yönetim ve cerrahi teknikteki evrim ile güvenli ve küratif bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (8,9,12).

Büyük tümörlerde ameliyat öncesi embolizasyon, ameliyat sırasında kan kaybını azaltmaya yardımcı olur. Büyük boyutlu tümörlerde çıkan faringeal arter veya oksipital arterlerin embolizasyonu düşünülebilir (5,9). Farklı cerrahi disiplinlerde cerrahi rezeksiyondan önce preoperatif olarak tümörü besleyen arterlere embolizasyon uygulansa da, bunun ameliyat süresi ve kanama miktarına ek fayda getirmediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (14). Birden fazla cerrahi uzmanlık arasında bölünmüş nadir bir tümör türü olduğu için, bireysel cerrahlar bu tümörleri tedavi etme konusunda sınırlı deneyime sahip olabilir (7). Kulak burun boğaz (KBB) hastalıkları, nöroşirürjik ve kalp ve damar cerrahisi uzmanları tarafından oluşan bir multidisipliner yaklaşım uygulanabilir. Bu tür yaklaşımlarda komplikasyon oranı oldukça düşüktür (13).

Literatür incelemesinde multidisipliner yaklaşımlarla ilgili bir çalışmada, ek kardiyovasküler hastalığı olan hastaların KCT rezeksiyonu damar cerrahları tarafından yapılma oranı 5,3 kat daha yüksek ve bu grup hastaların daha yaşlı olduğu görüldü. Genç hastalar daha çok KBB uzmanları tarafından opere edildi. Cerrahiye karar vermede KBB uzmanları konvansiyonel anjiyografiyi tercih ederken, damar cerrahlarının BTA ile cerrahiye karar verme oranları daha yüksek tespit edildi. Shamblin sınıflaması üzerinden yorum yapılırsa KBB uzmanları genel olarak Sınıf 1 tümörleri rezeke ederken, damar cerrahları Sınıf 2 tümörleri rezeke etti. Daha kompleks olan Sınıf 3'te ise multidisipliner yaklaşım tercih edildi. Komplikasyonlar malign grupta daha yüksekti. Malign tümörlerin rezeksiyonunu genel olarak KBB uzmanları yaptığı görüldü. Klinik olarak malignite şüphesi olmadığında, eşlik eden lenf nodu diseksiyonunun değer katmadığı görülmüştür. Bu çalışmada; deneyimsiz tek cerrahla yapılan rezeksiyonlarda, komplikasyonlara bağlı revizyon oranları 17,3 kat daha fazla olduğu görüldü (7,14,15).

Cerrahi komplikasyonlar başlıca; kanama, vasküler tromboz, iskemik inme, sinir hasarı, hematoma, vasküler yaralanma olarak sayılabilir. Sinir hasarlarında geri dönüş olabildiği ve bu sürenin bir yıla kadar sürebileceği görülmüştür. Cerrahi sırasında vasküler yaralanmalarda kullanılan heterogreft veya sentetik greftlerde vasküler tromboz ve buna bağlı iskemik inme olasılığı daha yüksektir. Böyle durumlarda mümkünse hastanın kendi vasküler yapısından uygun greft (özellikle vena safena magna) kullanmak daha az komplikasyon oluşturmaktadır. Daha az kanama, daha az sinir ve damar hasarı oluşturmada bipolar koterlerin, daha yüksek sıcaklık oluşturan monopolar koterlerden daha etkin olduğu da görülmüştür (8).

## 10. Sonuç

Glomus tümörleri karmaşık anatomik yerleşimlerinden dolayı operasyon için endikasyon zamanlaması önemlidir. Semptomatik ve bası nelirtileri olan hastalara multidisipliner yaklaşılmalı, öncesinde gerekirse embolizasyon ile tümör boyutu küçültülmeli ve daha sonra uygun cerrahi ekip ile tümör eksize edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Gombos Z, Zhang PJ. Glomus tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(9):1448-1452. doi:10.5858/2008-132-1448-GT
2. Gonzalez-Urquijo M, Viteri-Pérez VH, Becerril-Gaitan A, et al. Clinical Characteristics and Surgical Outcomes of Carotid Body Tumors: Data from the Carotid Paraganglioma Cooperative International Registry (CAPACITY) Group. *World J Surg.* 2022;46(10):2507-2514. doi:10.1007/s00268-022-06663-1
3. Chou T, Pan SC, Shieh SJ, Lee JW, Chiu HY, Ho CL. Glomus Tumor: Twenty-Year Experience and Literature Review. *Ann Plast Surg.* 2016;76 Suppl 1:S35-S40. doi:10.1097/SAP.0000000000000684
4. Yüce I, Çağlı S, Bayram A, Güney E. Baş-boyun paragangliomları [Head and neck paragangliomas]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2008;18(6):343-348.
5. Berger G, Łukasiewicz A, Grinevych V, Tarasów E. Carotid Body Tumor - radiological imaging and genetic assessment. *Pol Przegl Chir.* 2020;92(6):39-44. doi:10.5604/01.3001.0014.4872
6. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Granados-Garcia M, Herrera-Gomez A. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncol.* 2005;41(1):56-61. doi:10.1016/j.oraloncology.2004.06.006
7. Melachuri S, Valappil B, Snyderman C. Variations in Surgical Outcomes of Carotid Body Tumors by Surgical Specialty. *Laryngoscope.* 2021;131(1):E190-E195. doi:10.1002/lary.28688
8. Wernick BD, Furlough CL, Patel U, et al. Contemporary management of carotid body tumors in a Midwestern academic center. *Surgery.* 2021;169(3):700-704. doi:10.1016/j.surg.2020.07.030
9. Berger G, Łukasiewicz A, Grinevych V, Tarasów E. Carotid Body Tumor - radiological imaging and genetic assessment. *Pol Przegl Chir.* 2020;92(6):39-44. doi:10.5604/01.3001.0014.4872

10. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg.* 1971;122(6):732-739. doi:10.1016/0002-9610(71)90436-3

11. Verghis NM, Brown JA, Yousef S, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Carotid and Aortic Body Tumors. *Am J Cardiol.* 2023;199:78-84. doi:10.1016/j.amjcard.2023.05.003

12. Mohebalı J, Edwards HA, Schwartz SI, Ergul EA, Deschler DG, LaMuraglia GM. Multispecialty surgical management of carotid body tumors in the modern era. *J Vasc Surg.* 2021;73(6):2036-2040. doi:10.1016/j.jvs.2020.10.072

13. Han T, Pu J, Tang H, et al. Retrospective, multicenter study of surgical treatment for carotid body tumors with or without preoperative embolization. *Front Oncol.* 2023;13:1123430. Published 2023 Mar 2. doi:10.3389/fonc.2023.1123430

14. Zhang W, Liu F, Hou K, et al. Surgical outcomes and factors associated with malignancy in carotid body tumors. *J Vasc Surg.* 2021;74(2):586-591. doi:10.1016/j.jvs.2020.12.097

15. Davila VJ, Chang JM, Stone WM, et al. Current surgical management of carotid body tumors. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1703-1710. doi:10.1016/j.jvs.2016.05.076

## BÖLÜM IX

# HEPATİT C TEDAVİSİNDE GÜNCEL EĞİLİMLER

### *Current Trends in the Treatment of Hepatitis C*

Azad MAMMADOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Dr. Ecz.), Tıbbi Farmakoloji,

E-mail: azadov@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-2416-5745

### 1. Giriş

Hepatit C virüsü, progresif karaciğer hasarına neden olabilen ve tedavi edilmediğinde siroz ve hepatoselüler karsinoma yol açabilen hepatotropik virüstür (1). Bu literatür taraması, tarihsel tedavilerden Hepatit C virüs enfeksiyonu yönetiminin mevcut durumuna kadar olan yolculuğun izini sürerek bu gelişmeleri özetlemeyi amaçlamaktadır. Hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu kronik bir karaciğer hastalığı olan Hepatit C, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu literatür taraması, Hepatit C'nin farmakoterapisindeki gelişmeleri araştırmayı amaçlıyor. Ayrıca, interferon bazlı rejimlerden, tedavi ortamında çığır açan doğrudan etkili antivirallerin (DEA'lar) ortaya çıkışına kadar olan geçen süreci vurguluyor.

Tarihsel olarak Hepatit C'nin tedavisi, genellikle sınırlı etkinlik ve önemli yan etkilerle ilişkilendirilen interferon bazlı tedavilerin kullanımıyla dikkat çekiyordu (2). Doğrudan etkili antivirallerin piyasaya sürülmesi, %90'ı aşan tedavi oranları ile daha kısa tedavi süreleri ve yan etkilerde önemli bir azalma sunarak bu senaryoyu önemli ölçüde değiştirdi (3). Bu dönüşüm, sadece bir bilimsel ilerleme anlamına gelmiyor, aynı zamanda Hepatit C virüsünden (HCV) etkilenen kişiler için de umut vaat etmektedir.

## 2. Hepatit C Epidemiyolojisi

Hepatit C virüsü RNA virüsüdür ve Flaviviridae familyasında sınıflandırılan Hepacivirus cinsinin bir üyesidir. Hepatit C virüsü, yüksek mutasyon oranlarına sahiptir ve bu nedenle nükleotid sekansı heterojenliğine dayalı olarak farklı genotiplere evrimleşmiştir. Majör olarak altı ana genotip ve 50'den fazla alt tip halinde sınıflandırılmıştır (4). Bazı kaynaklarda, HCV filogenetik olarak 8 ana genotip ve 57 alt tipe ayrılmıştır şeklinde de bildirilmiştir. Ayrıca, HCV genotipi ve alt tip dağılımı coğrafi kökene ve bulaşma riski kategorisine göre farklılık göstermektedir (5). Orta Doğu ve Kuzey Afrika'daki (MENA) HCV genotiplerinin epidemiyolojisini analitik ve kantitatif bir meta-regresyon metodolojisi ile araştıran bir çalışmada, HCV genotiplerinin coğrafi olarak dağılımında büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir. MENA bölgesinde genotip 1'in daha yaygın olduğu ve yüksek riskli klinik popülasyonlarda genel popülasyona göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Afganistan, İran ve Pakistan'da ise genotip 3'e daha sık rastlandığı ve bu durum daha çok damar içi madde kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Mısır'da ise Genotip 4 tipinin daha yaygın olarak bulunduğu saptanmıştır (6).

Çin ankarasında yapılan bir çalışmada, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden (Çin CDC) alınan hepatit C verilerine göre yapılan modellemeye göre, akut fazda bulunan hastalarda hastalığın kronikleşme oranının %82,62 olduğu, yatan hastalarda sağkalım oranının ise %76,24 civarında olduğu tahmin edilmiştir (7).

Bazı bölgelerde, HCV'nin bulaşma yolları arasında kan transfüzyonları ve bağımlılık yaratan ilaç kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Cezayir'in Oran Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, HCV kontaminasyonunun en yaygın yollarının dış tedavileri (%54.7) ve cerrahi işlemler (%26.3) olduğu bulunmuştur (8). Brezilya'da yapılan bir çalışma, HCV antikorlarının prevalansının %1,84 olduğunu ve intravenöz yasadışı ilaç kullanımı, dövme yapımı ve erkek cinsiyetinin risk faktörleri arasında olduğunu bulmuştur (9). Pakistan'ın Svat Bölgesi'nde rastgele toplam 500 kan örneği (n=500) ile yapılan bir çalışmada, HCV'nin genel insidansının çalışılan popülasyonda %11,4 olduğu ve kan transfüzyonu geçmişi olan hastaların daha yüksek oranda enfekte olduğu bulunmuştur (10). Bu bulgular, hepatit C'nin global çapta çeşitli coğrafyalarda yaygın olduğunu ve risk faktörlerinin bölgeye göre değişkenlik gösterdiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar, hepatit C epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını ve etkin mücadele stratejilerinin geliştirilmesini sağlamaktadır.

Ayoub ve ark. (1) tarafından yapılan bir araştırmada, Lübnan'da HCV prevalansının düşük olduğu ve HCV insidansının erkeklerde ve Lübnan Dağı

bölgesinde yaşayanlar kişiler arasında daha yüksek rastlandığı ve genotip 1'in daha yaygın olduğu saptanmıştır. Ayrıca, çalışmaya göre, Lübnan'da hepatit C'nin ortadan kaldırılmasını engelleyen birçok engel bulunmaktadır, bu engeller arasında kapsamlı bir tarama politikasının olmaması, damgalama, yüksek riskli gruplar arasında ihmal, ekonomik çöküş ve mülteciler arasında uygun bakım ve gözetim eksikliği yer almaktadır (1).

### 3. Hepatit C Önleme

Hepatit C virüsü enfeksiyonu, küresel sağlık açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. HCV'nin önlenmesi, hem bireysel hem de toplumsal sağlık için kritik öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016 yılında, HCV halk sağlığı tehdidinin 2030 yılına kadar ortadan kaldırılmasına yönelik küresel bir stratejiyi onayladı. Bu stratejiye göre, yeni HCV enfekte olma oranında %90 azalma ve ölüm oranında %65 azalma hedeflendi. Küresel olarak ülkeler, genotip dağılımları ve prevalansına dayalı olarak HCV riskini ortadan kaldırmaya yönelik politikalar ve önlemler uygulamaktadır (5, 11). DSÖ'nün küresel stratejisi, erken teşhis ve akut hepatit C'nin tedavisini içerir. Direkt etkili antiviral ilaçların kullanımı, sirozu ve mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Risk altındaki bireyleri koruyacak etkili bir hepatit C aşısı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Son zamanlarda, HCV'nin çeşitli antijenlerine odaklanan ya da alternatif yöntemlerle uygulanan bir dizi HCV aşı adayı ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, virüsün sürekli değişen yapısı ve adaptasyon kabiliyeti, aşı geliştirme sürecini önemli ölçüde zorlaştırmaktadır. Ayrıca, HCV'nin yüksek genetik çeşitliliği de aşı geliştirme sürecini zorlaştırmaktadır (12, 13).

### 4. Hepatit C Teşhisi

Hepatit C virüsü enfeksiyonu, geniş bir semptom yelpazesine sahip olmakla birlikte hem hepatik hem de ekstrahepatik birçok sistem üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu semptomlar, enfeksiyonun erken ve ileri evrelerinde farklılık gösterebilir ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir (14). Hepatit C enfeksiyonu, özellikle erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. Semptomlar genellikle kronik enfeksiyonun ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkar. HCV ile enfekte olmuş bireylerin yaklaşık %75 ila %85'inde kronik hepatit gelişebilirken %60 ila %70'inde hepatik steatoz veya fibrozis görülebilir. Ayrıca, hastaların %5 ila %20'sinde siroz gelişimi gözlenebilir ve %1 ila %5'inin durumu ilk akut enfeksiyonu takip eden yirmi yıl içinde ciddi komplikasyonlara ve hepatoselüler karsinoma



(HCC) ilerleyebilir (13, 15). Hepatit C virüsü enfeksiyonunun akut evresinde hastalar sıklıkla halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, hafif hepatomegali ve splenomegali, artralji gibi spesifik olmayan semptomlar gösterebilirler. Bu semptomlar genellikle 2 ile 12 hafta arasında devam eder. Kronik evrede bazı hastalar halsizlik, bulantı, karın ağrısı ve kaşıntı gibi şikayetlerde bulunabilirler. Zaman içinde, kronik hepatit C, siroz gelişimine yol açabilir (16). Hepatik semptomlara ek olarak, ekstrahepatik semptomlara da rastlanabilir. Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi anomalileri, kognitif fonksiyonlarda disfonksiyon, bilişsel işlev bozuklukları ve depresif durumlar gibi çeşitli ekstrahepatik semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu semptomlar, hepatik patolojinin klinik şiddetiyle her zaman korele olmayabilir ve hepatik ensefalopati, bu bağlamdan ve semptomlardan bağımsız olarak gelişebilir (17). Hepatitis C virüsü (HCV) enfeksiyonu, nörokognitif işlevler üzerinde etkili olabilir ve kronik yorgunluk sendromuna paralel semptomlar, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde azalma ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Bu nöropsikiyatrik etkiler, hepatik ensefalopati veya parenteral ilaç kullanım öyküsünden bağımsız olarak gelişebilir, bu da ekstrahepatik semptomların patogenezi içinde biyolojik mekanizmaların varlığını gösterir (18). Buna ek olarak, HCV enfeksiyonu, irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi gastrointestinal semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Hepatit C virüsü pozitif bireylerde, IBS prevalansının kontrol popülasyonlarına kıyasla artış gösterdiği gözlenmiştir (19). Hepatit C virüs enfeksiyonunun saptanmasında serolojik testlerden faydalanılır. Bu testler, HCV'ye karşı vücut tarafından üretilen antikorları belirler. Fakat bu antikorlar enfeksiyonun mevcutta aktif olduğunu doğrulamaz; yalnızca geçmişte ya da halihazırda bir enfeksiyonun varlığına işaret verir (20). Hepatit C virüsü RNA'sını doğrudan saptamak amacıyla nükleik asit testleri (NAT) uygulanır. Bu testler, enfeksiyonun aktif halde olduğunu ve viral replikasyonun devam ettiğine işaret eder. Özellikle antikor testlerinin pozitif sonuç verdiği durumlarda, NAT enfeksiyonun varlığının doğrulanmasında kritik öneme sahiptir (21). Gelişmiş moleküler testler, Hepatit C virüsünün genotipini belirlemek ve tedaviye yönlendirmek için kullanılır. Bu testler, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve tedavi süresinin ayarlanmasında önemli rol oynar (22). Karaciğerdeki hasarın derecesini ve fibrozisin varlığını belirlemek için biyobelirteçler ve gelişmiş ileri laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bu testler, karaciğer biyopsisi gibi girişimsel yöntemlere bir alternatif olarak tasarlanmıştır ve HCV'nin karaciğere olan etkilerini değerlendirmek için kullanılır (23).

## 5. Hepatit C Tedavisi

### 5.1. Hepatit C'nin Keşfi ve İlk Tedavi Yaklaşımları

Hepatit C virüsü, 1989 yılında Choo ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup, bu keşif, daha önce “non-A non-B hepatiti” olarak adlandırılan hastalığın etiyojisini aydınlatmıştır (24). İlk tedavi seçenekleri arasında interferon alfa yer alsa da, bu tedavi sınırlı etkinlik göstermekle birlikte yüksek yan etki profiline sahipti (25).

Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisi, son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Tarihsel olarak, HCV enfeksiyonunun tedavisi interferon alfa ve ribavirin kombinasyonuna dayanıyordu ve genellikle sınırlı etkinliğe sahipti (26). Ancak, doğrudan etkili antiviral ajanların geliştirilmesi, HCV tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (27). Hepatit C virüsü enfeksiyonunun prevalansı ve genotip dağılımı, ülkelere ve bölgesel risk faktörlerine göre değişiklik göstermektedir. Bu durum, HCV'nin yönetiminde ve tedavisinde önemli bir faktördür (5).

### 5.2. Kombine Tedavi Dönemi

1990'ların ortalarında, ribavirin ile kombine edilen interferon alfa tedavisi, tedavi etkinliğini önemli ölçüde artırmıştır (28). Bu kombinasyon tedavisi, sürdürülebilir virolojik yanıt (SVR) oranlarını %30-40 seviyelerinden %50-60 seviyelerine çıkarmıştır. Ancak, tedavi süresi uzun (24-48 hafta) ve yan etkiler hala önemli bir sorun teşkil etmekteydi.

1998 yılında, McHutchison ve ark. (28) tarafından yapılan bir araştırmada, Ribavirin ile kombine edilmiş interferon alfa tedavisinin Hepatit C tedavisindeki etkinliğini önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur. Bu kombinasyon tedavisi ile sürdürülebilir virolojik yanıt (SVR) oranları, %30-40 gibi daha düşük seviyelerden %50-60 gibi daha yüksek seviyelere çıkarılmıştır. Ancak, tedavinin uygulanma süresi oldukça uzun (24-48 hafta) olmuş ve yan etkiler, tedavinin önemli sorunları arasında yer almaya devam etmiştir (28).

### 5.3. Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarının Gelişimi

Afdhal ve ark. (29) tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada, Sofosbuvir ve Simeprevir gibi doğrudan etkili antiviral ilaçların piyasaya sürülmesi, tedavi yaklaşımlarında köklü bir değişiklik getirdiği belirtilmiştir. Bu yeni nesil ilaçlar, HCV'nin çoğalmasını doğrudan hedef alarak, sürdürülebilir virolojik yanıt (SVR) oranlarını %90'ın üzerine çıkarmayı başarmış ve tedavi süresini 8-12 haftaya kadar düşürmüştür. Doğrudan etkili antivirallerin geliştirilmesiyle

birlikte, yan etkilerde görülen azalma ve ilaçların oral yoldan alınabilmesi, hastaların tedaviye olan uyumunu önemli ölçüde artırmıştır (29).

#### **5.4. Doğrudan Etkili Antiviral Ajanlar**

##### **5.4.1. Sofosbuvir**

Sofosbuvir, HCV tedavisinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir. Sofosbuvir, Aralık 2013'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda kullanımı için onaylandı (30). Bu onay, daha etkili ve tolere edilebilir HCV tedavi rejimlerine doğru önemli bir geçiş için önem arz etmektedir. Sofosbuvir, HCV replikasyonu için çok önemli olan NS5B polimerazı inhibe eder ve genellikle diğer antiviral ilaçlarla birlikte kombinasyon tedavisinde kullanılan doğrudan etkili bir antiviral ajandır (31, 32). Sofosbuvir'in FDA tarafından onaylanması özellikle kombinasyon tedavi rejimlerindeki rolü için önem taşımaktadır. Sofosbuvir, ribavirinle veya pegile interferon ve ribavirinle kullanıldığında interferona ihtiyaç duymadan birden fazla HCV genotipinin tedavisinde etkili olmuştur. Bu durum, ciddi yan etkilerle ilişkilendirilen interferonun kontrendikasyonları olan daha geniş bir hasta popülasyonunun tedavisine olanak tanımıştır (29). HCV NS5B polimerazını inhibe eden bir nükleotid analogu olarak Sofosbuvir, dirençli viral suşların gelişimine karşı bir bariyer ortamı sunar. Aktivasyonu, intraselüler metabolizma yoluyla aktif bir uridin analog trifosfat formunu oluşturmayı içerir; bu da NS5B polimerazı tarafından HCV RNA'sına dahil olur ve bir zincir sonlandırıcı olarak işlev görür (32-34).

Klinik deneyler, Sofosbuvir'in çeşitli HCV genotipleri arasında etkililiğini göstermiştir. Diğer antiviral ajanlarla kombinasyon halinde Sofosbuvir, HCV enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek sürdürülebilir virolojik yanıt (SVR) oranları göstererek, özellikle en yaygın ve tarihsel olarak en zor tedavi edilen genotip 1 dahil olmak üzere, tedavi oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (35, 36). Sofosbuvir'in geliştirilmesi, HCV tedavi paradigmasını interferon bazlı rejimlerden DEA tedavilere geçişe dönüştürmüştür. Bu geçiş, daha kısa tedavi süreleri, daha az yan etki ve daha yüksek iyileşme oranları ile sonuçlanarak, hasta sonuçlarını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir (36, 37).

##### **5.4.2. Simeprevir**

Simeprevir, viral replikasyon için gerekli spesifik bir enzimi hedef alarak hepatit C virüsü (HCV) yaşam döngüsünü bozmada önemli bir rol oynayan pan-genotipik bir NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Simeprevir için önerilen dozaj, günde tek bir kapsül olarak oral yoldan uygulanan 150 mg'dır. ABD Gıda ve İlaç

Dairesi (FDA) 2014 yılında simeprevir için, özellikle kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için, kombinasyon tedavisi rejiminin bir parçası olarak onay vermiştir (38, 39).

Ancak, simeprevirin etkinliği, hastada bulunan HCV suşunun genetik yapısından etkilenebilir. Q80K polimorfizminin varlığı, özellikle genotip 1a HCV ile enfekte olan ve simeprevir, pegile interferon (PEG) ve ribavirin (RBV) kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, tedavi sonrası 12. haftada sürdürülen virolojik yanıt oranında (SVR12) önemli bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Bu tedavi etkinliğindeki azalma, Q80K polimorfizmi taşıyan hastalar için alternatif tedavi seçeneklerinin düşünülmesi gerektiğini önermektedir (33, 38).

Hepatit C Virüsü (HCV) genomunun heterojenliği, DEA'lar için önemli bir engel oluşturmaktadır; simeprevire dirençli suşların ortaya çıkması, HCV enfeksiyonlarını hedef alan antiviral tedavilerin etkisizliğinin birincil nedenini oluşturmaktadır. Q80K varyantı ağırlıklı olarak Hepatit C Virüsü genotip 1a (HCV-1a) sekanslarında gözlenmekle birlikte hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda diğer proteaz inhibitörlerinin yanı sıra simeprevirin azalan etkinliği ile ilişkilendirilmiştir (40-42). Buna ek olarak, bu genetik varyasyon dirençle ilişkili mutasyonların (RAS) çoğalmasını sağlayarak virüse proteaz inhibitörlerinin yanı sıra diğer DEA'lara karşı daha fazla dayanıklılık kazandırabilir (42, 43). Peres-da Silva ve ark. (44) tarafından yapılan bir çalışmada, Q80K varyantının oluşumu simüle edildiğinde HCV-1a sınıf II'deki doğal polimorfizmlerin yapısal protein değişiklikleri gerektirip gerektirmediği araştırıldı. Bu çalışmada, HCV-1a'nın Q80K polimorfizminin NS3 proteazının fizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma, HCV-1a sınıf I ve II protein sekanslarına dayanarak, HCV-1a Q80K mutantı NS3-4A'nın yapısını karşılaştırmalı modelleme yoluyla elde ederek varyant varlığında proteazın yapısal ve dinamik özelliklerindeki değişikliklerini moleküler dinamik simülasyonları ve ağ analizini kullanarak ortaya koymuştur. Çalışmadan elde edilen bulgular, K80 varyantının proteaz ve NS4A kofaktörü arasındaki etkileşimlerin olası destabilizasyonuna yol açabileceğini göstermiş olup. K80 varyantının varlığında, sınıf II proteaz polimorfizmleri A91 ve S/G174'ün hidrojen bağı doluluklarında değişikliklere yol açtığını göstermektedir (44).

#### 5.4.3. Daclatasvir

Daclatasvir, kronik hepatit C virüsü (HCV) genotip 1 veya genotip 3 enfeksiyonunun tedavisinde sofosbuvir ile kombinasyon halinde kullanılması endike olan bir NS5A inhibitörüdür (45 FDA, 24 Temmuz 2015 tarihinde, kronik hepatit C virüsü (HCV) genotip 3 enfeksiyonunun tedavisinde, sofosbuvir ile

kombinasyon halinde kullanılmak üzere daclatasvir adlı antiviral ilacı onayladı. Şubat 2016'da FDA, daclatasvir endikasyonlarını değiştirdi ve daclatasvirin artık kronik HCV genotip 1 veya 3 olan hastalarda ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan sofosbuvir ile birlikte kullanılması endikasyonu olarak genişletti. Yeni endikasyonlar ayrıca, HIV enfeksiyonu olan hastalar, dekompanse sirozlu hastalar ve karaciğer transplantasyonu sonrası hastalar için kullanım onayını da içermektedir (45-47).

#### **5.4.4. Sofosbuvir + ledipasvir**

Sofosbuvir (400 mg) ve oldukça etkili bir NS5A replikasyon kompleksi inhibitörü olan ledipasvir'den (90 mg) oluşan ortak formüle edilmiş tek bir tableten oluşan terapötik rejim, günde bir kez oral olarak uygulanır. Bu rejim, HCV genotip 1 enfeksiyonunun yönetimi için 10 Ekim 2014 tarihinde FDA tarafından onay almıştır. Ayrıca, HCV genotip 3 enfeksiyonunun potansiyel tedavisine yönelik klinik çalışmalarda uygulaması halen araştırılmaktadır (48).

#### **5.4.5. Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir ve dasabuvir**

Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir ve dasabuvir, oral terapötik rejim, Ombitasvir (12,5 mg), Paritaprevir (75 mg)/Ritonavir (50 mg) ve Dasabuvir'in (250 mg) dörtlü bir kombinasyonunu içerir; burada Ombitasvir, Paritaprevir NS5A proteininin pan-genotipik inhibitörü olarak işlev görür. bir NS3/4A proteaz inhibitörü olarak görev yapar ve Dasabuvir, NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimerazın nükleosid olmayan bir inhibitörü olarak görev yapar. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enziminin güçlü bir inhibitörü olan ritonavir, metabolizmasını inhibe ederek öncelikle Paritaprevir'in sistemik maruziyetini arttırmak için kullanılır. Bu rejim, özellikle kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak, Hepatit C Virüsü (HCV) genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için 2014 yılında FDA tarafından onay aldı. Bu farmasötik ajanların monoterapi olarak uygulanması onaylanmamıştır (49, 50).

#### **5.4.6. Glecaprevir/Pibrentasvir**

Glecaprevir/pibrentasvir kombinasyonu, geniş bir HCV genotip yelpazesine karşı etkili, DEA'lardan oluşan sabit dozlu uygulanan bir tedavidir. Bu kombinasyon, özellikle HCV genotipleri 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'yı içeren kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi için endikedir. Glecaprevir, HCV NS3/4A proteaz inhibitörü olarak işlev görürken, pibrentasvir NS5A inhibitörü olarak etki eder. Bu iki ajanın birleşimi, HCV'nin çoğalmasını engelleyerek viral yükü azaltır ve potansiyel olarak hastalığın tedavisini sağlar. Siroz olmayan veya kompanse

siroz (Child-Pugh A) olan yetişkinlerde, genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 enfeksiyonunun tedavisi için kullanılır. Bu durum, HCV'nin neden olduğu kronik enfeksiyonun tedavisinde geniş bir etki spektrumu sunar (51, 52).

### 5. Hepatit C Virüsü ve Küresel Sağlık Üzerindeki Etkisi

Doğrudan etkili antivirallerin geliştirilmesi, Hepatit C virüsü tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamış olsa da tedavi maliyetleri ve erişilebilirlik konusunda yeni zorluklar ortaya çıkmıştır. Yüksek ilaç fiyatları, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hastaların bu hayat kurtarıcı tedavilere erişimini ciddi şekilde kısıtlamaktadır (54). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), uluslararası sağlık kuruluşları, hükümetler ve sivil toplum kuruluşları, genel erişimi artırmak için çeşitli stratejiler geliştirmeye yönelik çalışmalarına hız vermiştir (53).

Dünya Sağlık Örgütü'nün "Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021" raporunda, Hepatit C ile mücadelede ilaç erişilebilirliğinin artırılması için uluslararası iş birliklerinin önemi vurgulanmıştır (53,54). İlaç şirketleri ile yapılan lisans anlaşmaları ve jenerik ilaç üretiminin teşvik edilmesi, tedavi maliyetlerinin önemli ölçüde düşürülmesine ve daha geniş bir hasta popülasyonunun tedaviye erişiminin sağlanmasına yardımcı olmuştur (54). Gilead Sciences'ın sofosbuvir için uyguladığı jenerik lisanslama programı, düşük gelirli ülkelerde tedavi maliyetlerinin dramatik bir şekilde azalmasına olanak tanımıştır (14, 55). Bu program, belirli ülkelerdeki üreticilere, sofosbuvir ve diğer DEA'ları jenerik olarak üretme ve dağıtma hakkı vererek, milyonlarca insanın bu hayat kurtarıcı tedavilere erişimini genişletmiştir (14, 54, 55).

Ancak, tüm bu çabalar rağmen, tedaviye erişimdeki engeller tamamen aşılmış değildir. Tedavi maliyetleri, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hâlâ yüksek kalmakta ve bu durum, Hepatit C'nin küresel sağlık yükünü azaltma çabalarını karmaşıklaştırmaktadır (55, 56). Bu nedenle, maliyet etkinliği yüksek, geniş erişilebilir tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve uygulanması için süregelen uluslararası işbirlikleri ve yenilikçi finansman mekanizmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (54, 55).

### 6. MikroRNA ve Hepatit C Virüsü İlişkisi

Son yıllarda, HCV tedavisindeki araştırmalar, daha etkili ve geniş kapsamlı tedavilere odaklanmıştır. MikroRNA ve epigenetik düzenleyiciler gibi yeni tedavi hedefleri üzerine yapılan çalışmalar, HCV tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesi için umut vaat etmektedir (57, 58). Ayrıca, HCV aşısı üzerine yapılan araştırmalar, uzun vadede HCV'nin önlenmesi ve kontrol altına alınması

açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Hepatit C Virüsü (HCV) tedavisine ilişkin son çalışmalar, microRNA'ları ve epigenetik faktörleri hedeflemenin yanı sıra potansiyel bir aşı geliştirmeyi de içeren daha etkili ve kapsamlı stratejilerin belirlenmesine odaklanmıştır (58, 59). Böylelikle, microRNA-122 (miR-122), virüsün genomunun 5' çevrilmemiş bölgesine (UTR) bağlanarak yayılmasını kolaylaştırdığından, HCV replikasyonundaki rolü açısından özellikle önemlidir. miR-122 ve HCV arasındaki etkileşim, viral replikasyonu azaltmak için bu süreci kesintiye uğratmayı amaçlayan anti-miR-122 tedavilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Panigrahi ve ark. (59), miR-122'nin HCV enfeksiyonlarındaki önemine ışık tutmuş, viral davranış ve hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkilerini ve anti-miR-122 tedavilerine karşı bir önlem olarak HCV'nin miR-122'den bağımsız olarak çoğalma olasılığı olduğunu bildirmiştir.

## 7. Sonuç

Bu kitap bölümünde, HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi, genotipleri, tanısı, tedavisine genel bir bakış sunulmuştur. HCV enfeksiyonunun tedavisinde, son yıllarda DEA'lar ile büyük ilerleme kaydedilmiştir. DEA'lar, genel olarak, HCV'nin farklı hedeflerine yönelik olarak tasarlanmıştır ve yüksek terapötik etkinlik, kısa tedavi süresi, iyi tolerabilite ve daha az yan etki profili sunmaktadır (60, 61).

Sofosbuvir, ledipasvir ve daclatasvir gibi DEA'lar, HCV'nin farklı genotiplerine karşı yüksek etkinlik göstermekle birlikte bunlar, tedavi süresini önemli ölçüde kısaltmış ve tedavi başarısını artırmıştır (60). HCV hastalarında terapötik etkinliklerini belirlemek için birçok farmakolojik ajanın klinik araştırmalarına devam ediyor. Yeni terapötik ajanlar için ortak hedeflerden olan güvenlik ve etkinlik gerekliliklerinin yanı sıra, mevcut viral genotipleri baskılayabilme ve dirençli mutantların gelişimini önleme yeteneği de HCV prevalansını azaltmada önemli ölçüde etkili olabilir.

Güncel tedavi protokolleri, HCV genotipine, hastanın tedavi öncesi durumuna ve önceki tedavi deneyimlerine bağlı olarak kişiselleştirilmiştir. Çoğu hasta için, DEA kombinasyonları 8-12 haftalık bir tedavi süresi içinde HCV'yi tamamen eradike edebilmektedir (62). Bu tedavi yaklaşımları, yan etkilerin azaltılması ve hasta uyumunun artırılması açısından da önemli avantajlar sunmaktadır.

Ayrıca, bu bölümde, HCV enfeksiyonunun yönetimi ve kontrolü için multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin yanında enfeksiyonun erken tanısı ve önlenmesi için stratejilerin uygulanması ve enfeksiyonla mücadelede

toplumsal farkındalığın artırılması gereğini içermektedir. HCV ile mücadelede kaydedilen ilerlemeler umut verici olsa da, enfeksiyonun yayılmasını önleme ve tedaviye erişimi genişletme çabalarının devam etmesi kritik önem taşımaktadır.

### **Kaynaklar**

1. Ayoub N, Hatab T, Bizri AR. Challenges Facing Viral Hepatitis C Elimination in Lebanon. *Pathogens*. 2023;12(3):432.
2. Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, Sagnelli C, Filippini P, Coppola N. Advances in the treatment of hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection. Expert opinion on pharmacotherapy. 2014;15(10):1337-1349.
3. Marino Z, Lens S, Gambato M, Fornis X. Advances in hepatitis C therapies. Expert opinion on pharmacotherapy. 2015;16(13):1929-1943.
4. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-973.
5. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, Ahmed F, Bhatnagar A, Endaya Coronel M. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta gastroenterol belg*. 2021;84(4):637-656.
6. Mahmud S, Chemaitelly HS, Kouyoumjian SP, Al Kanaani Z, Abu-Raddad LJ. Key associations for hepatitis C virus genotypes in the Middle East and North Africa. *Journal of medical virology*. 2020;92(3):386-393.
7. Jia W, Weng J, Fang C, Li Y. A dynamic model and some strategies on how to prevent and control hepatitis c in mainland China. *BMC infectious diseases*. 2019;19:1-11.
8. Zemour L, Amani N, malle L, Belghitri A, Midoun N. 1319Epidemiology and Risk Factors for Viral Hepatitis C in Oran. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(Supplement\_1).
9. Alves PW, de Queiroga MdLA, Basilio ILD, Lira MMP, dos Santos DF. Evaluation of the prevalence of hepatitis C virus through rapid test in public health services users in Campina Grande-PB. *Research, Society and Development*. 2023;12(1):e9812139499-e9812139499.
10. Khan Z, Zaman N, Iqbal S, Khan A, Ualiyeva D, Mahmood RT, Rahim G, Akbar F, Mian IA. 6. Incidence of Hepatitis C virus infection in Swat District, Pakistan: a preliminary study. *Pure and Applied Biology (PAB)*. 2021;11(1):51-57.
11. Busschots D, Arain A, Bielen R, Koc O, Bruckers L, Rakhmawati T, Corten K, Lebbe C, Cornelis K, Mathei C. Uptake of hepatitis C virus screening



and treatment in persons under opioid substitution therapy between 2008 and 2013 in Belgium. *Acta gastro-enterologica belgica-Bruxelles*, 1996-2007. 2021;84(2):311-316.

12. Lorenzo CD, Angus AG, Patel AH. Hepatitis C virus evasion mechanisms from neutralizing antibodies. *Viruses*. 2011;3(11):2280-2300.

13. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(29):9633.

14. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, Zampino R, Rinaldi L, Sellitto A, Giordano M. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(8):2269.

15. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology*. 2008;47(4):1128-1135.

16. Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej= Polish Archives of Internal Medicine*. 2008;118(12).

17. Fletcher N, McKeating J. Hepatitis C virus and the brain. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(5):301-306.

18. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *The Lancet*. 2001;358(9275):38-39.

19. Fouad YM, Makhlof MM, Khalaf H, Mostafa Z, Raheem EA, Meneasi W. Is irritable bowel syndrome associated with chronic hepatitis C? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(7):1285-1288.

20. Caldwell H. Preventing, identifying and treating hepatitis C. *Nursing Standard*. 2019;34(1).

21. Pechelyulko A, Tarakanova Y, Sokolova O, Massino Y, Dmitriev A, Segal O, Lichutina M. Obtaining the VLPs from Recombinant Core Protein of Hepatitis C Virus (HCV). *Microscopy and Microanalysis*. 2020;26(S2):2252-2253.

22. Herrero JI, Ampuero J, Fernández C. One-step diagnosis. A key tool for the elimination of hepatitis C. 2020.

23. Narayanamurthy V, Jeroish Z, Bhuvaneshwari K, Samsuri F. Hepatitis C virus (HCV) diagnosis via microfluidics. *Analytical Methods*. 2021;13(6):740-763.

24. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.

25. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology*. 1997;26(S3):15S-20S.

26. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. *Nature genetics*. 2009;41(10):1100-1104.

27. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C—the arc of a medical triumph. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1576-1578.

28. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling M-H, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1485-1492.

29. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-1898.

30. Keating GM, Vaidya A. Sofosbuvir: first global approval. *Drugs*. 2014;74(2):273-282.

31. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, Vierling JM, Tran TT, Pianko S. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2134-2146.

32. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, Berrey MM. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):34-44.

33. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1421-1432.

34. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(3):131-140.

35. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(20):1878-1887.

36. Singh K, Kamat S, Shukla A. Sofosbuvir: Arrival of a paradigm shift in the management of hepatitis C in India. *Journal of Medical Society*. 2017;31(2):77-85.

37. McQuaid T, Savini C, Seyedkazemi S. Sofosbuvir, a significant paradigm change in HCV treatment. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015;3(1):27.

38. Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9941):414-426.

39. You DM, Pockros PJ. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(18):2581-2589.

40. Cento V, Chevaliez S, Perno CF. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(5):381-389.

41. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):486-504.

42. Pham LV, Jensen SB, Fahnøe U, Pedersen MS, Tang Q, Ghanem L, Ramirez S, Humes D, Serre SB, Schønning K. HCV genotype 1-6 NS3 residue 80 substitutions impact protease inhibitor activity and promote viral escape. *Journal of Hepatology*. 2019;70(3):388-397.

43. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, Buelens A, Ceulemans H, Beumont M, Picchio G. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1008-1014.

44. Peres-da-Silva A, Antunes D, Quintanilha Torres AL, Caffarena ER, Lampe E. Effects of the Q80K polymorphism on the physicochemical properties of hepatitis C virus subtype 1a NS3 protease. *Viruses*. 2019;11(8):691.

45. Keating GM. Daclatasvir: a review in chronic hepatitis C. *Drugs*. 2016;76:1381-1391.

46. Murray M. Mechanisms and Clinical Significance of Pharmacokinetic Drug Interactions Mediated by FDA and EMA-approved Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Agents. *Clinical Pharmacokinetics*. 2023;62(10):1365-1392.

47. Amano M, Ishikawa H. Pharmacological properties and clinical efficacy of daclatasvir (Daklinza®) and asunaprevir (Sunvepra®). *Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica*. 2015;145(3):152-162.

48. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs*. 2015;75:675-685.

49. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW. ABT-450, ritonavir,

ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-365. e351.

**50.** Łucejko M, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir combination in the treatment of chronic HCV infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(8):1153-1164.

**51.** Lamb YN. Glecaprevir/pibrentasvir: first global approval. *Drugs*. 2017;77:1797-1804.

**52.** Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, Chang TT, Lee SS, Marinho R, Dufour J-F. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: an integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):293-300.

**53.** Organization WH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. 2016.

**54.** Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, de Joncheere K, Hill S. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS medicine*. 2016;13(5):e1002032.

**55.** Saeed N, Gurakar A. Tackling HCV-3 in Asia: Breakthroughs for Efficient and Cost-effective Treatment Strategies. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2016;6(1):35.

**56.** Ledezma-Morales M, Amariles P, Salazar-Ospina A, Duque-Zapata N, Gómez Cárdenas J, Vargas-Peláez CM, Rossi FA. Effect of strategic purchasing of antiviral drugs and the clinical pathway for the treatment of Chronic Hepatitis C in Colombia (hepC-STRATEGY): study protocol for a quasi-experimental study. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2021;12(2):173-180.

**57.** Kunden RD, Khan JQ, Ghezelbash S, Wilson JA. The role of the liver-specific microRNA, miRNA-122 in the HCV replication cycle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5677.

**58.** Li H-C, Yang C-H, Lo S-Y. Roles of microRNAs in Hepatitis C Virus Replication and Pathogenesis. *Viruses*. 2022;14(8):1776.

**59.** Panigrahi M, Palmer MA, Wilson JA. MicroRNA-122 Regulation of HCV Infections: Insights from Studies of miR-122-Independent Replication. *Pathogens*. 2022;11(9):1005.

**60.** Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2022;19(8):533-550.

**61.** Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Contreras PE, Martínez IP, de la Cruz Lombardo J, Martín RO. Treatment of chronic hepatitis C with direct-

acting antivirals: The role of resistance. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(29):6573.

**62.** Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H, Liver EAftSot. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series☆. Journal of hepatology. 2020;73(5):1170-1218.

## BÖLÜM X

# SEYAHAT İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR

### *Types of Travel-Related Infections*

**Mustafa UĞUZ<sup>1</sup>**

*(Uzm. Dr.), Mersin Şehir Hastanesi,*

*E-mail: drmustafauguz@gmail.com*

*ORCID:0000-0002-3428-6137*

### **1. Giriş**

**T**arih boyunca insanlar; ekonomik sebepler, savaşlar, ticaret, eğlence gibi birçok sebepten dolayı yer değiştirme ihtiyacı hissetmişlerdir. Günümüze ekonomik ve teknolojik imkanların artması ile seyahat daha kolay bir hal almıştır. Artık ülke içerisinde yolculuk yapmak ile kıtalar arası yer değiştirmek arasındaki fark saatler ile ifade edilmektedir. Ulaşım imkanlarının bu denli artması ve yolculukların süre olarak kısalması tüm dünyayı birbiri ile bağlantılı bir hale getirmiştir. 2019 yılında 1,46

Milyar insan dünya çapında turistik ziyarette bulunmuştur. (1) Bu hareketlilik; Enfeksiyon kaynaklı etkenlerin endemik olarak görüldüğü coğrafyaların dışına da hızlıca ulaşmasına neden olmuştur. Çin kaynaklı COVID 19 pandemisi son yıllarda karşılaştığımız en iyi örnek olarak verilebilir. Buna ek olarak dünya genelindeki yurtdışı seyahatlerin neredeyse yarısını oluşturan gelişmekte olan ülkelere yapılan 1 aylık bir seyahatte, seyahat eden şahısların yaklaşık %50'sinin yolculuk esnasında veya sonrasında kendilerini hasta hissettikleri, %10'unun yurtdışında veya ülkelerine döndüklerinde bir doktora başvurdukları, yaklaşık %7'sinin yatarak istirahat gereksinimi duyduğu, %2 kadarının seyahat dönüşü çalışmayacak kadar hasta olduğu, %1'den azının yurtdışında hastane yatışı öyküsü bulunduğu ve %0,001'inin de yolculuk esnasında hayatını kaybettiği bildirilmiştir. (1,2)

## 2. Seyahat Tıbbı

Bu kadar hareketli bir ziyaret ortamının varlığı Seyahat Tıbbı tanımını da beraberinde getirmiştir. (3) Seyahat tıbbı; seyahate bağlı olarak veya seyahat ile ilişkilendirilen tüm sağlık problemlerini kapsamaktadır. Ancak enfeksiyon hastalıkları bakımından tanım seyahat esnası ile sınırlı olmayıp prodrom dönemdeki enfeksiyonlar için seyahat sonrasını da içine almaktadır. Bu nedenle seyahat ilişkili enfeksiyonlar seyahat tıbbının en önemli ve kısmını oluşturmaktadır. (3) Enfeksiyonların da büyük çoğunluğunu sıtma, sarı humma, sıtma, leişmanyazis, şistozomiyazis, onkoserkiyazis, lenfatik filaryazis, Şagas hastalığı gibi tropikal hastalıklar oluşturmaktadır. (4) Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından; orta ve uzak doğu, afrika, Latin Amerika seyahatleri seyahat enfeksiyonları açısından en riskli bölgeler olarak kabul edilmektedir. (4)

Seyahat ile ilişkili Enfeksiyonlar hem seyahat edilen bölge açısından hem de ziyaret gerçekleştiren açısından önemlidir. Seyahat ilişkili enfeksiyonların yönetimi seyahat başlamadan uygun dönem de başlamalı ve seyahat sonrası prodromal dönem süresince de takipler devam etmelidir. (5) Bu nedenle seyahat planı oluşturulduktan sonra ortalama 4-6 haftalık süre öncesinde profilaksiler planlanmalıdır. WHO tarafından seyahat öncesi önerdiği sorgulama formunda; gidilecek yer, seyahat süresi, kalınacak alanlar, tüketilecek gıda içerikleri, kişinin bağışıklama durumu, kullanılan diğer tedaviler yer almakta ve buna göre risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. (6)

### 2.1. Seyahat Öncesi Aşılama

Seyahat öncesi aşılama protokollerinde amaç ziyaret öncesi 4-6 hafta önceden immunprofilaksinin başlatılarak hareket anında gerekli tüm dozların uygulanarak tam bir profilaksinin sağlanmasıdır. Kişilerin rutin aşı programlarının uygulanma durumu gözden geçirilerek (grip, tetanoz, difteri ve boğmaca, MMR [kızamık, kabakulak ve kızamıkçık], çocuk felci virüsü ve su çiçeği aşılı) güncel olduğundan emin olunmalıdır. Daha sonra gidilecek endemik bölge için risk durumuna göre gerekli aşılamalar uygun doz ve zaman diliminde uygulanmalıdır.

#### 1.a. Canlı Aşılar.

Canlı aşılar arasında; Sarı humma, MMR, suçiçeği oral tifo, oral kolera, oral çocuk felci aşılı yer alır Parenteral canlı aşılarından birden fazlasının uygulanması gerekliliğinde tüm canlı aşılar aynı gün içerisinde uygulanabilir. Ancak bu mümkün değil ise parenteral aşılar arasında en az dört haftalık süre olması gerekir. Oral tifo, oral kolera, oral çocuk felci için etkileşim potansiyel

bir sorun değildir; bunlar parenteral canlı aşılarla göre herhangi bir zamanda uygulanabilir. (7)

### **1.b. Adjuvan Aşılar**

Bu grup aşılar arasında; Rekombinant Hepatit B, Grip aşıları, Rekombinant Zooster aşısı, Rekombinant Respiratuar sinsityal virüs aşısı, COVID aşıları sayılabilir. Adjuvanlı aşıların olası yan etki potansiyellerinden dolayı birden fazla adjuvan aı ihtiyacı hallerde farklı günlerde uygulanması önerilir.(8)

#### **2.1.1. Sarı Humma Aşısı:**

Güney Amerika ve Ekvator afrikasında endemik olan ve sivrisineklerin vektör olduğu bir hastalıktır. WHO tarafından zorunlu tutulan bir aşıdır. Sadece endemik olan ülkeye ziyaret değil endemik bir ülkeden gelmiş olmak da aşı için yasal bir zorunluluktur. Virüs ile enfekte bir bir yolcu aracılığı ile ülkeye sarı humma bulaş riskine karşın riskli bölgelerden gelen tüm kişilere havalanından transit geçmiş olsalar dahi aşılama zorunludur. (9) Planlı yolculuklarda aşının etkinliğini sağlayabilmesi için en az on gün öncesinden aşının uygulanması gerekmektedir. Aşı tek bir 0,5 mL subkutan enjeksiyondan oluşur, diğer canlı edilebilir viral aşılarla aynı anda veya 4 hafta arayla uygulanmalıdır. Diğer inaktive aşılar ve oral canlı aşılar, sarı humma aşılamasından önce veya sonra eş zamanlı olarak veya herhangi bir zamanda uygulanabilir. Aşının koruyuculuk oranı %99 oranındadır. (9)

#### **2.1.2. Meninkok Aşısı**

Meningokok salgınları; batıda Senegal'den doğuda Etiyopya'ya kadar uzanan Sahra altı Afrika bölgesinde sık görülür ve en çok izole edilen suşlar A,B,C,W135,Y'dir. Bu bölgelere ziyaret edecek olan kişilere ACWY135 aşısı önerilmektedir. Meningokok aşısı afrika menenjit kuşağı olarak kabul edilen bölgelere ziyaret edenlere önerilir. Suudi Arabistan ziyareti öncesi en az 10 gün önce meningokok aşılmasının yapılmış olması veya aşılama üzerinden 3 yıldan uzun süre geçmemiş olması gerekir. Yayınlanan veriler, Afrika salgınlarından sorumlu C ve W serogruplarına karşı koruma da dahil olmak üzere, üç yıl sonra korumanın önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. (10)

#### **2.1.3. Hepatit A Aşısı**

Hepatit A, fekal-oral yolla bulaşan ve nadir durumlarda karaciğer yetmezliğine yol açabilen viral bir enfeksiyondur. WHO hepatit a ya karşı



bağışıklığı olmayan kişilerin Hepatit A'nın orta ve yüksek endemikliği olan ülkelere seyahatlerinde aşı yaptırmasını zorunlu tutmaktadır. Ancak ıda kaynaklı hepatit A'nın potansiyel riski göz önüne alındığında, günümüzde seyahat edenlere varış yeri ne olursa olsun hepatit A aşısı yaptırmayı düşünmelerini tavsiye etmektedir. (11) Seyahatten en az dört hafta önce aşılama başlatılmalı ve 6-12. Ayda rapelleri yapılmalıdır. Yüksek riskli bölgelere gidecek ve immünsüpresif kişilere seyahat için iki haftadan daha az süre kalmış ise aşı ile birlikte immunglobülin önerilmektedir. (12)

#### **2.1.4. Tifo Aşısı**

Tifo ateşi, , fekal-oral geçişli sistemik bakteriyel bir hastalıktır. *Salmonella enterica* Typhi enfeksiyonu Asya, Afrika ve Latin Amerika'nın birçok bölgesinde yaygındır ve ilaca dirençli *S. Typhi* türleri dünya çapında giderek daha yaygın hale gelmektedir. *S. Typhi*'ye karşı koruma için mevcut aşilar arasında Ty21a aşısı (canlı bir oral aşı), Vi polisakkarit aşısı (bir parenteral aşı) ve Vi-TT tifo konjuge aşısı (TCV; Hindistan, Nepal ve diğer bazı bölgelerde mevcut olan bir parenteral aşı) bulunmaktadır. (13) WHO yüksek endemik bölgelere ziyaret edecek ve özellikle 1 aydan fazla kalacak olanlara aşılama önermektedir. Oral aşı gün aşırı (1, 3, 5 ve 7. günler) 4 kez önerilmekte ve son dozdan iki hafta sonra bağışıklık başlamaktadır. 5 yılda sonrasında tekrarlanması önerilmektedir. Oral tifo aşısı ile eş zamanlı olarak diğer canlı aşiların da uygulanması kabul edilebilir.(14)

#### **2.1.5. Japon Ensefaliti Aşısı**

Japon ensefaliti (JE), Asya'nın büyük bölümünde ve Batı Pasifik'in bazı kısımlarında endemik olan bir arboviral ensefalittir. JE'ye maruz kalmanın en yüksek riski, genellikle pirinç üretimi ve taşkın sulama ile ilişkili kırsal tarım alanlarında meydana gelir. Hastalık daha çok Çin, Japonya, Kore ve güneydoğu Asya'da özellikle kırsal kesimlerde bulunmaktadır. WHO riskli bölgelere ziyaret palını olan ve 2 haftadan daha uzun kırsal kesimde bulunma ihtimali olan bireylere aşılama önermektedir. (15)

Amerika Birleşik Devletleri'nde bir JE aşısı mevcuttur: inaktive edilmiş bir Vero hücre kültürü türevi aşı (JE-VC; IXIARO) (2009'da lisanslanmıştır). JE-VC, beş JE virüs genotipinin tamamına karşı koruma sağlar. Amerika dışında canlı atenüe aşilar mevcuttur. Aşı ziyaretten önce 0-1-3. hafta olarak planlanmalıdır. Son doz seyahatten en az 10 gün önce uygulanmış olmalıdır. Bağışıklığın devamı için 3 yılda bir rapel yapılmalıdır. (15)

### 2.1.6. Kene Kaynaklı Ensefalit Aşısı

Kene kaynaklı ensefalit, merkezi sinir sisteminin keneler tarafından bulaşan viral bir enfeksiyonudur. Özellikle ixodes cinsi keneler ile insana bulaş olur. İskandinavya’da, eski Sovyetler Birliği ülkelerinde, batı ve orta Avrupa’da ve bazen de Yunanistan veya eski Yugoslavya kadar özellikle ormanlık alanlarda görülebilir. (16) Ancak Etkili aşılar Avrupa’da (FSME-IMMUN/Ticovac ve Encepur; Rusya dahil) ve Avustralya’da mevcuttur. (17) Aşı üç doz halinde uygulanır (ilk doz 0. günde, ikinci doz ilk dozdan 14 gün ila 3 ay sonra, üçüncü doz ikinci dozdan 5 ila 12 ay sonra). Kene kaynaklı ensefalit virüsüne maruz kalmanın devam etmesi veya yeniden maruz kalma bekleniyorsa, birincil serinin tamamlanmasından en az üç yıl sonra bir rapel dozu verilebilir. (18)

### 3. Sonuç

Artan ekonomik ve teknolojik gelişmeler nedeni ile tüm dünya birbiri ile ilişkili hale gelmiştir. Artan seyahat sıklığı ve bireylerin toplumsal temas endemik enfeksiyonların çok kısa sürelerde dünya geneline yayılmasına ve pandemi gibi tüm dünyayı tehdit eden durumlara da neden olmaktadır. Seyahat ile ilişkili enfeksiyonlar bireyin sağlığı yanında toplumun da korunması açısından önem arz etmektedir. Seyahat öncesi rehberlerin önerileri doğrultusunda uygun zamanda profilaksiler başlanmalı ve seyahat ile ilişkili enfeksiyonlar için ziyaretin tamamlanması sonrası da prodromal dönemdeki enfeksiyonlar için dikkatli olunmalıdır.

### REFERANSLAR

1. UNWTO *World Tourism Barometer (English version)*. 18 (7): 1-36. 18 Aralık 2020.
2. Robert Steffen, Herbert L. DuPont, Travel Medicine: What’s That?, *Journal of Travel Medicine*, Volume 1, Issue 1, 1 March 1994, Pages 1–3
3. Tunalı V, Turgay N. Seyahat Tıbbı Kavramı ve Seyahat ile ilişkili Hastalıkların Güncel Durumu. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2017; 41: 114-8
4. WHO | Tropical diseases. WHO. World Health Organization; 2015
5. Brown AB, Miller C, Hamer DH, et al. Travel-Related Diagnoses Among U.S. Nonmigrant Travelers or Migrants Presenting to U.S. GeoSentinel Sites- GeoSentinel Network, 2012-2021. *MMWR Surveill Summ* 2023; 72:1.
6. Hatz C, Chen LH. Pre-Travel Consultation. In: Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, Connor BA, Nothdurft HD. ed. *Travel Medicine*. 3rd Edition. Elsevier Saunders 2013: 31–35.

7. Timing and Spacing of Immunobiologics: General Best Practice Guidelines for Immunization. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP, Centers for Disease Control and Prevention.

8. Timing and Spacing of Immunobiologics: General Best Practice Guidelines for Immunization. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP, Centers for Disease Control and Prevention.

9. Staples JE, Gershman M, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.

10. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020

11. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2020: The Yellow Book

12. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis* 2015; 212:378.

13. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis* 2015; 212:378.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2018: The Yellow Book.

15. Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, et al. Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen With Japanese Encephalitis Vaccine in Combination With a Rabies Vaccine: A Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study. *J Travel Med* 2015; 22:225.

16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tick-borne encephalitis among U.S. travelers to Europe and Asia - 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:335.

17. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25:7559.

18. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86:241.

# BÖLÜM XI

## EPİLEPSİ VE GEBELİK

### *Epilepsy and Pregnancy*

**Deniz KAMACI ŞENER**

*(Dr.), Bursa Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği*

*E-mail: drdenizkamaci@gmail.com*

*ORCID: 0000-0003-3433-6859*

### **1. Giriş**

**N**öbet bazı nöron gruplarının ani elektriksel deşarjına bağılı olarak ortaya çıkan klinik tablodur. Nöbetler tekrarlayan nitelikte ise epilepsi sendromu ortaya çıkar. Epilepsi dünyada en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre epilepsi görülme sıklığı daha fazladır. (1) Çocuklarda ilk bir ay ve ilk bir yaş epilepsi nöbetlerinin en sık görüldüğü dönemdir. Ancak yaşlılık döneminde de epilepsi nöbetleri sık görülmektedir. (2) Epilepsi hastalığı erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunun sebebinin erkeklerde alkol kullanımının daha çok olması, sosyal yaşantıya daha çok katılmaları, daha çok travmaya maruz kalmaları nedeniyle olduğu düşünülmektedir. İdiopatik jeneralize epilepsi kadınlarda daha çok görülür ve fotosensitif epilepsilerin 2/3'ü kadındır. (3,4)

### **2. Epilepsi ve gebelik**

Epilepsi tanısı olan kadınlarda gebelik, riskli gebelik grubundadır. Antiepileptik kullanımı ve epileptik nöbetlerin gebelik üzerine olumsuz etkilerinin olduğu kabul edilmektedir. Her 1000 doğumdan 3-5'inin epilepsi hastası anneden olduğu düşünülmektedir. (5) Epileptik annelerden doğan bebeklerde %4-6 oranında malformasyon riski vardır. Bu oran normal popülasyonun yaklaşık 2 katıdır. (6) Gebelikteki nöbetler düşük, ölü doğum, erken doğum, doğum öncesi ve doğum sonrası kanamalar ve gelişimsel

geriliğine sebep olmaktadır .(7) Tüm bu risklerden dolayı epilepsili gebeler nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca yakın takip edilmeli, hastalara gebelik, doğum ve doğum sonrası süreçte olabilecek komplikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. Tüm bu risklere rağmen epilepsili gebeler %92-69 oranında sağlıklı çocuk dünyaya getiriler. Bu oran normal popülasyonda %98 'dir. Nöbet sıklığı gebelik boyunca artabilir, değişmez ya da azalabilir. (8)

Epilepsi tanısı olmayan bir gebede epileptik nöbette olabilir. Kadınlar ilk nöbetlerini nadiren gebeliklerinde geçirirler. Bu hastalar nöroloji uzmanınca anamnez, nörolojik muayene ve gerekli tetkikler ile değerlendirilmelidir. Hastalar daha önceden nöbet varlığı açısından sorgulanmalı, nöbetin nasıl başlayıp nasıl bittiği, ne kadar sürdüğü, hastanın nöbet esnasında nasıl davranışlar sergilediği nöbete şahit olan bir kişiye mutlaka sorulmalıdır. Nöbeti tetkikleyebilecek ilaçlar, madde kullanımı vb. sorgulanmalı, hastalar serebrovasküler hastalık, intrakraniyal yer kaplayan lezyon (tümör, arteriovenöz malformasyonlar, enfektif odak vb.) açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca nöbet geçiren gebe hasta tam kan sayımı, metabolik değerleri, tam idrar tahlili, tansiyon arteriel düzeyi de incelenmelidir. Tablo 1 'de gebelerde epileptik nöbete neden olabilecek nedenler verilmiştir.

Epilepsi nöbeti geçiren bir gebede eğer ilk kez nöbet oluyorsa sekonder nedenleri dışlamak için mutlaka nöroradyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Manyetik Rezonans (MR) gebelikte güvenilirdir. Ayrıca hastalara Elektroensefalografi (EEG) çekilmelidir. EEG 'nin gebeler üzerinde olumsuz hiçbir etkisi yoktur. Nöbet geçiren bir hastada EEG % 50 oranında normal olabilir. EEG'nin normal olması epilepsiyi ekarte ettirmez. EEG 'de saptanan epileptiform anomaliler ilaç seçimi konusunda yönlendirici olur. Ayrıca nöbet geçiren bir hastada EEG normal iken nöbetin tekrarlama olasılığı %27 iken EEG 'sinde epileptik aktivitesi olan hastalarda bu oran %49 civarındadır. (9)

Nörolojik muayenesinde anormal bulguları olan, EEG de epileptik bulguları olan hastalar ve nöro görüntülemesinde patoloji olan hastada nöbetin tekrar etme riski yüksektir. İlk nöbeti gebelikte olan kadınlarda bu bulgular var ise nöbetin tekrarlmasını önlemek için uygun ve güvenilir bir antiepileptik tedavi başlanması gerekmektedir. Ancak ilk nöbeti gebelikte olan kadının nörolojik muayene, EEG ve nörogörüntülemesinde anormal bulgular yok ise nöbetin tekrarlama riski daha az olacağından antiepileptik tedavi başlanması için, hastaya bilgi verilerek nöbet tekrar edinceye kadar antiepileptik tedavi başlanmaması uygun olacaktır.

**Tablo.1: Gebelik ve postpartum dönemde nöbet sebepleri**

Epilepsi
Serebrovasküler Hadiseler
<i>Arteriel emboli ve tromboz</i>
<i>Hemorajik inme</i>
<i>Arteriyel anemvirzma, atriovenöz malformasyon</i>
<i>Hipoksik iskemik beyin hasarı</i>
Eklampsi
Konjenital beyin hasarı
İntrakraniyal enfeksiyonlar ( <i>viral, bakteriyel, parazitik</i> )
Travma
Beyin tümörleri ( <i>benign, malign</i> )
<i>Primer beyin tümörü</i>
<i>metastaz</i>
Karaciğer ve böbrek hastalıkları
Metabolik nedenler ( <i>hiponatremi, hipoglisemi, hipokalsemi, hieprosmolar non-ketotik koma</i> )
İlaç aşırı kullanımı
Trombofili ( <i>antifosfolipid sendrom</i> )
Otoimmün hastalıklar ( <i>Lupus, trombotik trombotik purpura</i> )

### 3. Gebelik Öncesi Dönem

Epilepsi hastalarında gebelikte temel amaç anneye ait riskleri azaltmak ve optimal perinatal sağ-kalımı sağlamaktır. O yüzden gebelik öncesi hastalar antiepileptik ilaçların teratojenik yan etkileri, gebelik boyunca nöbet sıklığında değişme olabileceği, antiepileptik tedavinin kesilmesi durumunda olabilecek komplikasyonlar ve düzenli gebelik takibi hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalara poliklinik ziyaretlerinde mümkünse planlı gebe kalmaları söylenmelidir. Gebelik planlandığı anda tedavi gözden geçirilmeli,. epilepsi tanısı hakkında şüphe var ise bu şüpheler giderilmeli, gereksiz tüm ilaçlar kesilmelidir. Çok nadir ve hafif seyreden nöbetlerde gebelik öncesi ilaç kesimi hastaya tüm riskler anlatılarak yapılabilir. İlaç kesildikten sonra nöbetin tekrarlama olasılığı ilk aylarda daha fazla olduğu için ilaç kesimi yapılacaksa , gebelikten birkaç ay önce yapılmalıdır.

Eğer hasta gebeliği boyunca epilepsi tedavisine devam edecek ise öncelikle monoterapi, bölünmüş dozlarda ve nöbeti kontrol altına alan en

düşük dozda mümkünse en az teratojenik olan ilaç tercih edilmelidir. Eğer daha az teratojenitesi olan bir ilaca geçiş yapılacaksa ilaç değişimi gebelikten altı ay önce yapılmalıdır. Hastaya gebeliği boyunca ilacı kesinlikle kesmemesi söylenmelidir.

Standart antiepileptiklerin (valproik asit, karbamezapin, fenitoin, primidon, fenobarbital) hepsinin teratojenik etkisi vardır. (10) Politerapinin ve yüksek doz antiepileptik kullanımının teratojeniteyi arttırdığı bilinmektedir özellikle valproik asit içeren politerapilerde ve valproik asitin yüksek dozlarında malformasyon riski yüksektir. (11 ,12)

Gebelik planlayan epilepsi hastasına folik asit takviyesi (0,4mg/gün) başlanmalı ve ilk oniki hafta devam edilmelidir. Antiepileptik ilaçların etkilerine bağlı kanama riskini azaltmak için K vitamini takviyesi önerilebilir. (13,14)

#### 4. Gebelik dönemi

Epilepsi hastası olan kadınların kendilerinde ve fetüslerinde sorunlar görülebilir. Gebelikte nöbet sıklığında değişme ve obstetrik komplikasyonlar annede görülebilecek sorunlardır. Konjenital malformasyon, büyüme ve gelişme geriliği fetüsta görülebilecek komplikasyonlardır. Tablo. 2 'de gebelikte anne ve bebekte görülebilecek komplikasyonlar verilmiştir.

Gebelikte hastaların büyük kısmında nöbetlerde değişiklik olmazken, tedaviye uyumsuzluk gösteren hastalarda veya gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler sonucu nöbet sıklığında artış olur (14). Epilepsi hastası anneler gebelikte ilacın fetüs üzerine olası yan etkilerinden çekindiğinden dolayı ilacı bırakabilir veya düzensiz kullanabilirler. Hastalara gebelik öncesinde başvurdukları kesinlikle ilacı bırakmamaları gerektiği söylenmelidir. İlacın bırakılması gebelikte nöbetlerin artmasına hatta status epilepticusa neden olabilir. (15)

**Tablo 2. Gebelikte anne ve bebekte görülebilecek komplikasyonlar**

<b>Anneye ait komplikasyonlar</b>	<b>Bebeğe ait komplikasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nöbet sıklığında artış</li> <li>• Doğum esnasında nöbet (hipoksi)</li> <li>• Erken doğum (sigara içinlerde)</li> <li>• Gebelik hipertansiyonu</li> <li>• Status epilepticus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital anomali</li> <li>• Düşük</li> <li>• Hipoksi</li> <li>• Düşük doğum ağırlığı</li> <li>• Erken doğum (sigara içen anne bebeklerinde)</li> <li>• İntrauterin gelişme geriliği</li> <li>• Düşük IQ</li> <li>• Anormal davranışlar</li> </ul>

Kişi epilepsi tedavisi kullanırken gebe kaldı ise ve nöbetler tekli ilaç ile kontrol altında ise antiepileptik tedavi değiştirilmemelidir. Teratojenik etkilerden çekinerek ilaç değiştirmek doğru bir yol değildir. İlaç değiştirirken fetusun birden çok ilaca maruz kalması teratojenite riskini artırır. (16) Epilepsi hastası gebe çoklu ilaç kullanıyor ve nöbetler kontrol altında ise yakın takip ile tek ilaca geçilebilir. Gebelik boyunca hedeflenen tek ilaç ve nöbeti kontrol altına alan optimum dozdur.

Epilepsili gebe kadınların bebeklerinde kullanılan ilaçlar ve hastalığa bağlı konjenital malformasyon görülme sıklığı daha fazladır. İntrauterin dönemde antiepileptik ilaçlara maruz kalan fetusta görülebilecek konjenital malformasyonlar kadiyak defektler, nöral tüp defektleri, iskelet anomalileri, hipospadias, yarık damak ve dudaktır. (17,18)

Fenitoin, karbamezapin ve valproik asit en çok kullanılan birinci kuşak antiepileptiklerdendir. Fenitoinle bağlı Fetal hidantoin sendromu 1975 yılında tanımlanmıştır. Fenitoinle bağlı distal falanks hipoplazisi, yüz dismorfizimi, basık burun kökü, hipertelazizm, intrauterin büyüme geriliği, zeka geriliği bildirilmiştir. (19) Valproik asit %1-5,4 nöral tüp defektine sebep olabilen bir ajandır. Ayrıca %6-11,1 oranında major konjenital malformasyona yol açabilir. nöral tüp defektine ilave olarak iskelet sistemi, kardiyovasküler, ürogenital sistem anomalileri görülür. (20,21) Valproik asitin 1000mg/gün üzerindeki dozlarında malformasyon riski fazladır, yüksek pik dozlardan kaçınmak için yavaş salımlı formlar tercih edilmeli, 2-3 doz/gün olarak verilmelidir. (22) Karbamezapin kullanımına bağlı % 2,2-5,7 oranında anomali görülür. Nöral tüp defektleri, kadiyak malformasyonlar, inguinal herni, hipospadias görülebilen anomalilerdir. (21)

Yeni kuşak antiepileptiklerden levetirasetam, topiramet, okskarbazepin, vigabatrin gibi ilaçların teratojenitesi ile ilgili kesin sonuçlar yoktur. Levitirasetam yüksek dozlarında hayvan çalışmalarında teratojenitesi bildirilmiştir. İnsanlarda kapsamlı çalışma Lamotrijin ile yapılmıştır malformasyon oranı %2,9 olarak bildirilmiştir. Ancak 200mg/gün üzerindeki dozlarda bu risk artmaktadır. (23)

Gebelikte plazma hacminin artması, karaciğer ve böbrekten atılımının artması, plazma proteinlerine bağlanma kapasitesinin değişmesi nedeniyle antiepileptik ilaç dozunu arttırmak gerekebilir. Önerilen gebelik öncesi ve her trimester başında ilaç kan düzeyinin ölçülmesidir.

Epilepsili kadınlarda gebelik hipertansiyonu ve preeklamsi gelişme sıklığı normal bireylere göre daha siktir. (24,25) Ayrıca sigara içen epilepsili kadınlarda epilepsisi olmayan sigara içen kadınlara göre erken doğum riski daha fazladır. (26)



Gebelikte status epilepticus riski %1,8 civarındadır. Status epilepticus 30 dakika veya daha uzun süre veya birbirini takip eden aralarda hiç iyileşmenin olmadığı nöbetlerin görüldüğü klinik tablodur. Tekrarlayan nöbetler sonucu hipoksi, laktik asidemi, hipertermi, dolaşım yetersizliği, travma gelişebilir. Status epilepticusun mortalitesi %30'a kadar ulaşabilir. Gebelikte görülen status epilepticusta anne ve bebek için mortal seyredebilir (14). Bu nedenle status epilepticus düşünülen hastalarda yoğun bakım izlemi yapılarak nöbetler hızlıca kontrol altına alınmalıdır.

Epilepsili gebenin bebeğinde intrauterin gelişme geriliği riski normal bireylere göre iki kat daha fazladır (12) ayrıca epilepsili gebede spontan düşük oranı 2 kat daha fazladır. (27)

Antiepileptik kullanan gebelere gebelik öncesi başlanan folik asit (4-5 mg/gün) organogenez tamamlanana kadar (ilk 3 ay) verilmelidir. Folik asit, antiepileptik tedavilere bağlı olabilecek nöral tüp defektine karşı fetusu korur.

## 5. Doğum Süreci

Doğum süresince veya doğum öncesi günlerde antiepileptik ilaçların ani kesilmesi nöbet ve status epilepticus riskini artırır. O yüzden doğum sürecinde ilaç tedavisi kesinlikle kesilmemelidir.

Epilepsi hastası kadınların doğum şekli ve zamanlaması diğer kadınlardan farklı değildir. Epilepsi hastası kadının normal doğum yapmasında bir sakınca yoktur. Ancak doğumun gidişatını önceden bilememek, nöbet geçirme endişesi epilepsili kadınlarda sık rastlanan kaygılardandır. Bu sebeple epilepsili gebelerde sezeryan doğum sıklığı artmıştır. (28) Doğum esnasında nöbet riski %2 civarındadır, bu hastaların büyük bir kısmında doğum eylemi esnasında nöbet olmayacağı anlamına gelir. (29) Doğum esnasında annenin ihtiyacı olan oksijen artar bu dönemde olabilecek nöbet, bebeği daha fazla hipoksiye maruz bırakır. Eğer doğum esnasında nöbet olursa benzodiazepinler en etkili tedavidir. (30) Benzodiazepinler bebekte solunum depresyonu ve sedasyon yapabilir. Doğum odasında mutlaka bebeğe müdaleyeye hazır bir ekip olmalıdır. Eğer annede doğum esnasında jeneralize nöbet olursa anne uyumu azalır ve büyük değişiklikleri gelişeceği ve bebeğin asfiksisi riski olduğundan acil olarak sezeryan planlanmalıdır. Doğum esnasında aşırı ağrı, stres, fazla nefes alıp verme nöbeti tetikleyebilir. O sebeple hastanın ağrısını azaltmak için epidural anestezi yapılması uygun olacaktır.

## 6. Lohusalık, emzirme dönemi ve bebek bakımı

Lohusalık fiziksel ve psikolojik sıkıntıların olduğu bir dönemdir. Lohusalık sürecinde diğer kadınlarda olduğu gibi epilepsili kadınlara sosyal

destek önemlidir. Hastalar bu dönemde ilaç uyumsuzluğu yaşayabilirler ve uykusuzlukta olabileceği için nöbet geçirme riski olabilir. Hastalara mutlaka ilaçlarını aksatmamaları ve mümkünse uykusuz kalmamaları söylenmelidir. Eğer gebelikte ilaç doz artımı yapıldı ise ilaçların serum konsantrasyonuları ve dozları gözden geçirilmelidir.

Antiepileptiklerin tümü süte geçer. Ancak süt ile bebeğe geçiş plasentadan olan geçişe göre daha azdır. Bu sebeple epilepsi hastası kadının bebeğini emzirmesi desteklenmelidir. Emzirmek hem anne hem de bebek için bazı hastalıkların gelişme riskini azaltır. (Annede meme ve over kanser, bebekte astım, obezite, ani bebek ölümü, lösemi vb.). (31,32) Valproik asit , fenobarbital, karbamezapin fenitoin süte daha az miktarda geçerken, lamotrijin, levetirasetam, topiramat, gabapentin ve primidon önemli oranda süte geçer. Eğer emzirilen bebekte sedasyon, irritablite, beslenme güçlüğü gibi problemler ortaya çıkarsa emzirme kesilmeli ve bebek ilaçların kan düzeyleri açısından izlenmelidir. (14,32)

Annenin nöbet geçirmesi durumunda bebeği koruyacak önlemler alınması gereklidir. Anne yalnız basına iken bebeği yıkamamalı, bebeği taşırken merdiven inip çıkmaktan kaçınılmalı, mümkünse yanında biri olmalıdır. Bebeğin bezi yerde değiştirilmeli, gece uyanmalarında mümkünse bebek biberon ile başka biri tarafından beslenmelidir.

## 7. Sonuç

Epilepsi gebeliğe engel bir hastalık değildir. Epilepsi hastası olan kadınlar gebe kalabilir, normal doğum yapabilir, bebeklerini emzirebilir. Ancak bu hastalarda nöroloji ve kadın hastalıkları doğum branşlarınınca yakın takip gerekir. Hastalar gebelik öncesi dönemde ilaç tedavisinin uyum ve gerekliliği, olası ilaç yan etkileri, karşılaşılabilecek komplikasyonlar ile ilgili bilgilendirilmelidir.

## Kaynakça

1-Medina MT, Durón RM, Martínez L, et al. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salamá Study. *Epilepsia* 2005;(46):124- 31.

2-Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; (62 ): 24-29.

3- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan;88(3):296–303.

4-Crawford P. Best Practice Guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(9): 117–24.

5- Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology*. 2000;55(5 suppl 1): 21–31

6- Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12:749–71.

7- Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; (386):1845–52.

8- Esther Bui. Review Women's Issues in Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Apr 1;28(2):399-427.

9- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69(21):1996–2007 [PubMed PMID: 18025394].

10- Lindhout D. Antiepileptic drugs during pregnancy and cognitive outcomes. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3): 219-20.

11- Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A(8):2071–90

12- Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol*. 2011;21(11):842–50.

13-Cheschier N. Bulletins-Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Neural tube defects.. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(1):123–33

14- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73 (2):142–49

15-Lu YT, Hsu CW, Tsai WC, Cheng MY, Shih FY, Fu TY, et al. Status epilepticus associated with pregnancy: A cohort study. *Epilepsy Behav* 2016; 59:92-7

16- Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 2004;71 (suppl 2):S49–S57 [PubMed PMID: 15379300].

- 17-. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1597–1605.
- 18-Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):609–17
- 19-. Hanson JW, Smith DW. Fetal hydantoin syndrome. *Lancet.* 1976;1(7961):692.
- 20-Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet.* 2002;39:245-47.
- 21-Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:193-98.
- 22-Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999;33:145-58.
- 23-. Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology.* 2005; 64:955-60
- 24-Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):371–379.
- 25- Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(1):186–92
- 26- Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG.* 2000;107(7):896–902
- 27-Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):803–813
- 28- . Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017;74(8):983–991. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1310
- 29-. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015;28:35-8. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.020
- 30-Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. doi:10.1684/epd.2019.1105

31-Ip S, Chung M, Raman G, et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009;4(suppl 1): S17– S30. doi:10.1089/bfm.2009.0050

32-Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol* 2020;77(4):441–450. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4443

## BÖLÜM XII

# TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU TEDAVİSİ: GÜNCEL BAKIŞ

### *Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Current Overview*

Azad MAMMADOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Dr. Ecz.), Tibbi Farmakoloji,

E-mail: azadov@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-2416-5745

### 1. Giriş

**T**ravma sonrası stres bozukluğu (TSSB), şiddetli travmaya maruz kalma neticesinde bunu takip eden aylar ve yıllar içinde gelişen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (1). Travma sonrası stres bozukluğu, baskılanmış anılar, kaçınma davranışları, ruh hali ve bilişte olumsuz değişiklikler ve aşırı uyarılma ile karakterizedir (2, 3). Genellikle savaş, doğal afetler veya kişiler arası şiddet gibi travmatik olaylara maruz kalmış ya da tanık olmuş bireylerde gelişir (1). Birey, bu olayları zaman zaman yeniden yaşar, kaçınma davranışları geliştirir ve aşırı uyarılma durumu gösterir (4). Bu bozukluk, bireyin günlük yaşamını, işlevselliğini ve sosyal ilişkilerini olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı kanıta dayalı kılavuzlar, TSSB tanısı almış hastalar için temel tedavi olarak hem genel bilişsel davranışçı terapi hem de travma odaklı psikoterapiler dahil olmak üzere psikoterapiyi ve buna ek olarak da farmakolojik müdahaleler önerilmektedir (4-7). Temel TSSB semptomlarına yönelik öneriler, genellikle hem psikoterapötik hem de farmakolojik tedavileri birinci basamak tedaviler olarak ele alan kılavuzlar arasında büyük farklılık göstermemektedir (7). Mevcut tedavilerle iyileşme göstermeyen TSSB tanısı almış bireyler için yeni farmakolojik yaklaşımların araştırılmasına yönelik daha fazla çalışmaya ve incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır (8).

Bu kitap bölümü, TSSB'ye yönelik mevcut farmakolojik ve psikoterapötik müdahalelere ilişkin literatürün değerlendirilmesini ele almaktadır. Buna ek olarak, mevcut ve potansiyel farmakolojik yaklaşımların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

## 2. TSSB Tanımı

Travma sonrası stres bozukluğu üzerine devam eden tartışmalar, bu sorunun kesin tanımı konusunda fikir ayrılıkları içermektedir. Bryant'a (9) göre, TSSB'nin tanımı tartışmalı bir konu olmaya devam etmekte olup, DSM-5 ve ICD-11 sınıflandırmaları arasında farklılıklar gözlemlenmekte ve bu farklılıkların giderilmesi, TSSB' tanısı almış bireylerin daha iyi yönetimi için gereklilik olarak öne çıkmaktadır (9). Ressler ve ark. (10), TSSB'yi, şiddetli travma sonrası anıları yeniden yaşama, travma ipuçlarından kaçınma, olumsuz duygular ve düşünceler ile hiperuyarılma belirtileriyle karakterize bir bozukluk olarak tanımlamaktadır (10).

## 3. TSSB Epidemiyolojisi

Travmanın türü ve şiddeti, demografik faktörler (yaş ve cinsiyet gibi) ve sosyal destek alabilme imkanları dahil olmak üzere, TSSB yaygınlık oranlarını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Tolin ve ark. (11) tarafından yapılan bir meta-analizde, kadınlarda travma yaşadıkdan sonra TSSB ortaya çıkma oranının erkeklerin yaklaşık iki katı kadar olduğu belirtilmiştir. Genel nüfusta yaklaşık % 6-8 oranında görüldüğü, şiddetli psikolojik travmaya maruz kalanlarda bu oranın %25'e çıkabileceği bildirilmektedir (10, 12). Epidemiyolojik çalışmalara göre TSSB'nin yaşam boyu yaygınlığı, nüfusa ve travma türüne bağlı olarak %1 ile %14 arasında değişmektedir (13). Özellikle savaş gazileri, mülteciler ve kişiler arası yaşanan şiddetten kurtulanlar, yüksek TSSB oranlarına sahip hassas popülasyonlardır. Ayrıca, depresyon, madde kullanım bozuklukları ve kronik ağrı gibi komorbiditeler TSSB'ye sıklıkla eşlik etmekte ve TSSB'nin yönetimini ve prognozunu daha da karmaşık hale getirmektedir (14).

## 4. TSSB ve Tedavi

TSSB için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından sertralin ve paroksetin onay almıştır (15). Farmakoterapinin yanı sıra bilişsel(kognitif) davranışçı terapi (BDT), travma odaklı psikoterapi (TFP) ve göz hareketleri ile duyarsızlaştırma ve yeniden işleme (EMDR) dahil olmak üzere öncelikle bilişsel yaklaşımlar ve psikoterapi uygulamaları gerçekleştirilmektedir (16).

Mevcut farmakolojik ajanlar ve yöntemler birçok birey için semptomların azaltılmasında etkinlik gösterirken, hastaların bir kısmında semptomlar yeterince azalmamakta ve tedaviye direnç veya tolere edilemeyen yan etkiler devam etmektedir. Bu durum da yenilikçi terapötik müdahalelere olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır (17).

### **5. TSSB'ye Teknolojinin Entegrasyonu**

Gonçalves R ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada, sanal gerçeklik (VR) ve mobil sağlık uygulamaları gibi dijital sağlık teknolojilerinin TSSB tedavi rejimlerine entegrasyonunun TSSB'den müzdarip bireylerde kişiselleştirilmeyi geliştirmenin umut verici bir yol sunduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, elde edilen ön verilere göre sanal gerçeklik maruz kalma terapisinin geleneksel maruz kalma tedavisi kadar etkili olduğunu ve özellikle geleneksel maruz kalmaya dirençli hastaların tedavisinde etkili olabileceği vurgulanmıştır (18).

### **6. TSSB ve Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar**

Lewis ve ark. (19) tarafından yapılan araştırmada, travma odaklı BDT, travma odaklı bilişsel davranışçı terapiler (CBT-T) ve EMDR gibi yöntemlerin, TSSB tedavisinde klinik olarak önemli etkilere sahip oldukları ve bu durumun, kişiye özel terapötik yaklaşımların önemini öne çıkardığı vurgulanmıştır. Ayrıca, yine aynı çalışmada, özellikle Bilişsel İşleme Terapisi (CPT), Bilişsel Terapi (CT) ve Uzatılmış Maruz Bırakma (PE) yöntemlerinin en güçlü kanıtlara sahip terapiler olarak öne çıktığı bildirilmiştir (19).

### **7. TSSB ve Kişiselleştirilmiş Tıp**

Tedaviye yanıtındaki değişkenlik, TSSB için yeni farmakoterapiler ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları konusunda devam eden araştırmalara duyulan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Travma sonrası stres bozukluğu, heterojen bir klinik tabloya sahip olabileceğinden, her bireyde aynı şiddette semptomlar ortaya çıkmayabilir. Buna ek olarak, sıklıkla diğer fiziksel veya ruhsal bozukluklarla birlikte görülebilmektedir. Bu durum da, bulguların genellenebilirliğini kısıtlı hale getirmekle birlikte tedavide sınırlamalarına yol açabilmektedir (20).

Farmakogenomik gelişmeler, TSSB'de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için umut verici olmaya devam etmektedir. Genetik faktörler, ilaç yanıtındaki ve yan etkilerdeki bireysel değişkenliği etkileyerek kişiye özel farmakolojik müdahaleleri gerektirebilir. Sağlık çalışanları, genetik



bilgiyi tedavi algoritmalarına entegre ederek terapötik sonuçları optimize edebilir ve advers olay riskini en aza indirebilmektedir (21, 22).

TSSB'ye karşı genetik yatkınlık, erken yaşam stresi, çocukluk çağı travması ve gen ekspresyonunu düzenleyen diğer faktörler tarafından büyük ölçüde rol almaktadır. Ayrıca, travma sonrası stres bozukluğunda DNA metilasyon değişiklikleri tanımlandığından, epigenetiğin hem nörodejeneratif hem de nöropsikiyatrik hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (23, 24). Travmayı takiben gen ekspresyonuna ilişkin epigenetik çalışmalar, DNA metilasyonu ve glukokortikoid reseptörleri (GR'ler), GR yanıt elemanları ve inflamatuvar yanıtı etkileyen genler dahil olmak üzere HPA eksenindeki gen ekspresyonu değişikliklerinin rolünün olabileceğini vurgulamıştır (7, 24).

### **8. TSSB'de Mevcut ve Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar**

TSSB'nin altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmaların araştırılması, yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Devam eden çalışmalar, daha etkili ve hızlı terapötik seçenekler geliştirmeyi amaçlayarak, korku ve stres tepkileriyle ilişkili nörobiyolojik yollara odaklanmaktadır (17, 25). TSSB'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan başlıca ilaç sınıflarından selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI'lar) (26). Sertralin ve paroksetin gibi SSRI'ların beyindeki serotonin seviyelerini modüle ederek TSSB semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (27). SSRI'lara ek olarak, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) de TSSB tedavisinde umut vaat etmektedir. Hem SSRI'ların hem de SNRI'ların, TSSB için çeşitli klinik çalışmalarda etkili olduğu bildirilmiştir (4, 28). Adrenerjik reseptör antagonisti Venlafaksin, hem serotonin hem de norepinefrin sistemleri üzerinde etki ederek potansiyel olarak TSSB semptomlarının yönetilmesinde ek faydalar sağlayabilir (29, 30).

Prazosin, özellikle kabus ve uyku bozukluklarına yönelik olarak TSSB için farmakolojik bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır (31). Prazosin'in etki mekanizması, TSSB ile ilişkili kabusların patofizyolojisinde yer alan norepinefrinin etkilerini bloke etmeyi içerir. Prazosinin TSSB'de etkinliği konusunda, kabus sıklığını azaltma ve uyku kalitesini iyileştirme açısından etkili sonuçlar elde edilmiş olsa da, TSSB'de kullanımına ilişkin uzun vadeli etkilerini gözlemlemek için daha fazla çalışma yapılması önerilmiştir (31, 32).

Ayrıca, NMDA reseptör antagonisti ketamin ve memantin gibi glutamaterjik ajanların kullanımı TSSB tedavisi için yeni stratejileri öne çıkarmaktadır (33, 34). Bu ajanlar, nöroplastisite ve stres tepkisinin düzenlenmesinde rol oynayan glutamat nörotransmitter sistemi üzerinde etki gösterir (35). NMDA

reseptör antagonisti ketamin özellikle tedaviye dirençli depresyonda hızlı ve güçlü antidepresan etkiler göstermiştir ve devam eden araştırmalar TSSB'deki etkinliğine yoğunlaşmıştır (33-35).

Atipik antipsikotik ilaçların, TSSB tedavisi için potansiyel etkili olabileceği düşünülmektedir (36). Psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan risperidon ve ketiapin gibi ilaçlar, standart tedavilere dirençli TSSB semptomlarının giderilmesinde yardımcı rolleri açısından araştırılmıştır (15, 37). Ketiapin, yetişkin hastalarda şizofreni ve bipolar bozukluğun tedavisi için FDA tarafından onay almış olsa da anksiyete bozuklukları, demans ve deliryum gibi diğer durumlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (15, 38). Ayrıca, ketiapin, ikinci nesil bir antipsikotik olup, bir benzodiazepin türevidir. Bazı son kanıtlar, ketiapin monoterapisinin etkili olabileceğini göstermiştir (7, 39, 40). Buna karşın, bazı çalışmalar ise retrospektif çalışmaların ve vaka serilerinin yetersiz olduğunu ve TSSB'de ketiapin kullanımının henüz erken olduğunu bildirmiştir (15, 41).

Raut ve ark. (42) tarafından yapılmış bir meta-analiz çalışmasında, TSSB semptomları ve fizyolojik yanıtlar üzerinde propranololün travma anısını bozması üzerine etkisi incelenmiştir. Bun çalışmaya göre, korku belleği pekiştirme süreçlerinin bozulması, TSSB'ye terapötik müdahale için başka bir yol sunar. Ortaya çıkan farmakolojik stratejiler, belleğin yeniden konsolidasyonunu modüle etmeyi, böylece travmatik anıların duygusal değerini azaltmayı amaçlamaktadır. Yine aynı çalışmada, beta-adrenerjik reseptör antagonisti olan propranololün, korku belleğinin yeniden konsolidasyonunu köreltmede etkinlik gösterdiği ve potansiyel olarak travmaya maruz kalmanın ardından TSSB semptom gelişimini önlemede etkili olabileceği belirtilmiştir (42). Mahabir ve ark. (43) tarafından yapılan randomize çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, TSSB'den müzdarip bireylerde propranolol uygulamasını takiben bilişsel işlevlerde etkili olabileceği bildirilmiştir.

TSSB'de yer alan spesifik nörobiyolojik yolları hedeflemek için yeni farmakolojik yaklaşımlar araştırılmaktadır (44). Endokannabinoid sistemin duygusallık ve hafızanın düzenlenmesinde anahtar bir sistem olabileceği belirtilmiştir (45). Ayrıca, kannabidiol gibi endokannabinoid sistemi modüle eden ajanlar, potansiyel anksiyolitik ve antidepresan etkileri nedeniyle araştırmalar için son zamanlarda oldukça ilgi çekmiştir (46). Trezza ve ark. (47), TSSB için ideal bir farmakolojik tedavinin tanımlamasını, patolojik aşırı konsolidasyonu ve travmatik olayın sürekli olarak geri getirilmesini engelleyebilen, aynı zamanda da travmatik olayın ortadan kalkmasını artırabilen ve anksiyete semptomlarını azaltabilen bir farmakolojik yaklaşım olması gerektiğini önermiştir. Halihazırda TSSB için böyle bir farmakolojik ajan mevcut olmasa da son klinik ve klinik

öncesi çalışmalar, endokannabinoid sistemin, TSSB'yi karakterize eden hem duygusal hem de bilişsel işlev bozukluklarını tedavi etmek için olası ideal bir terapötik hedef olduğuna işaret etmektedir (47-50). Endokannabinoid ile ilgili yapılan ilk çalışmalar, TSSB semptomlarının azaltılmasında umut verici sonuçlar vermiştir, ancak, optimal dozajı ve uzun vadeli güvenliği aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (51). Ayrıca, kappa opioid reseptör antagonistleri ve opioid reseptör modülatörleri de dahil olmak üzere opioid sistemini hedef alan ajanlar, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde strese bağlı düzensizliğin hafifletilmesi ve anksiyete benzeri davranışların azaltılması konusunda umut vaat etmektedir (52-54).

## 9. Sonuç

Sonuç olarak, TSSB tedavisi, TSSB patofizyolojisinde yer alan çeşitli nörobiyolojik yolları hedef alan yeni farmakolojik yaklaşımlara giderek daha fazla vurgu yapılarak gelişmeye devam etmektedir. Endokannabinoid sinyalleme modülasyonundan korku hafızası pekiştirme süreçlerinin hedeflenmesine kadar yenilikçi stratejiler, TSSB'den etkilenen bireyler için semptom yönetiminin iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için umut vaat etmektedir (22, 47). Ancak, TSSB tedavisi, hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yaklaşımlarla birlikte yıllar içinde önemli dönüşümler geçirmiş olsa da tedavideki mevcut gelişmeler, karmaşık ve çok yönlüdür. Farmakolojik tedavi uygulaması, TSSB'nin kapsamlı yönetiminde, etkilenen bireyler için semptomatik rahatlama ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini sağlamakla birlikte kritik öneme sahip olmaya devam etmektedir (55).

SSRI'lar ve SNRI'lar, tedavide önemli yerini korurken, yeni farmakoterapötik yaklaşımlara yönelik devam eden araştırmalar, TSSB tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi ve geliştirilmesi için umut vaat etmektedir (37). Genetik ile TSSB ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları daha kapsamlı ve çok yönlü yapılan çalışmalar ile aydınlatıldığında, farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerde bulunulduğunda, hastalığın evresi, alt tipleri, hastanın cinsiyeti ve epigenetik farklılıklar gibi bireysel faktörler daha fazla önem kazanabilir (56) Bu durum da TSSB'de, teşhis ve tedavi için kişiselleştirilmiş tıp kavramının önemli bir yeri olabileceğine işaret etmektedir. Son araştırmalar, kişiselleştirilmiş tıbbın, teknolojik gelişmelerin ve bütünsel yaklaşımların hastaların sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirme potansiyelini vurgulamıştır (56, 57).

Mevcut literatür incelendiğinde, farmakolojik yaklaşımların, advers olayları hafifletmeyi ve hastanın genel işlevselliğini iyileştirmeyi amaçlayarak

TSSB semptomlarının yönetiminde önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu literatür incelemesi, TSSB için farmakoterapideki son gelişmeleri ele almış ve tedavinin daha da iyileştirilmesi için yeni yaklaşımlara odaklanmıştır.

### **Kaynaklar**

1. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
2. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian journal of psychiatry*. 2013;55(3):220.
3. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52(12):1048-60.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder NG116 2018 [cited 09.01.2024]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>.
5. Martin A, Naunton M, Kosari S, Peterson G, Thomas J, Christenson JK. Treatment guidelines for PTSD: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(18):4175.
6. Mendes DD, Mello MF, Ventura P, de Medeiros Passarella C, de Jesus Mari J. A systematic review on the effectiveness of cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2008;38(3):241-59.
7. Burbach L, Brult-Phillips S, Nijdam MJ, McFarlane A, Vermetten E. Treatment of posttraumatic stress disorder: a state-of-the-art review. *Current Neuropharmacology*. 2024;22(4):557-635.
8. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(5):403-39.
9. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World psychiatry*. 2019;18(3):259-69.
10. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, Rosso IM, Meloni EG, Rauch SL, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(5):273-88.
11. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. 2008.

12. McLaughlin KA, Koenen KC, Friedman MJ, Ruscio AM, Karam EG, Shahly V, et al. Subthreshold posttraumatic stress disorder in the world health organization world mental health surveys. *Biological psychiatry*. 2015;77(4):375-84.

13. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Fear and Anxiety: Routledge*; 2013. p. 22-34.

14. Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: Results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of anxiety disorders*. 2011;25(3):456-65.

15. Crapanzano C, Damiani S, Casolaro I, Amendola C. Quetiapine Treatment for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(1):49-56.

16. Mavranouzouli I, Megnin-Viggars O, Grey N, Bhutani G, Leach J, Daly C, et al. Cost-effectiveness of psychological treatments for post-traumatic stress disorder in adults. *PloS one*. 2020;15(4):e0232245.

17. Mansour M, Joseph GR, Joy GK, Khanal S, Dasireddy RR, Menon A, et al. Post-traumatic Stress Disorder: A Narrative Review of Pharmacological and Psychotherapeutic Interventions. *Cureus*. 2023;15(9):e44905. Epub 20230908.

18. Gonçalves R, Pedrozo AL, Coutinho ESF, Figueira I, Ventura P. Efficacy of virtual reality exposure therapy in the treatment of PTSD: a systematic review. *PloS one*. 2012;7(12):e48469.

19. Lewis C, Roberts NP, Andrew M, Starling E, Bisson JI. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis. *European journal of psychotraumatology*. 2020;11(1):1729633.

20. Steardo Jr L, Carbone EA, Menculini G, Moretti P, Steardo L, Tortorella A. Endocannabinoid system as therapeutic target of PTSD: A systematic review. *Life*. 2021;11(3):214.

21. Horn SR, Charney DS, Feder A. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. *Experimental neurology*. 2016;284:119-32.

22. Aliev G, Beeraka NM, Nikolenko VN, Svistunov AA, Rozhnova T, Kostyuk S, et al. Neurophysiology and psychopathology underlying PTSD and recent insights into the PTSD therapies—a comprehensive review. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9):2951.

23. Traversi D, Pulliero A, Izzotti A, Franchitti E, Iacoviello L, Gianfagna F, et al. Precision medicine and public health: new challenges for effective and sustainable health. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(2):135.

24. Howie H, Rijal CM, Ressler KJ. A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2019;21(4):417-28.
25. Abdallah CG, Averill LA, Akiki TJ, Raza M, Averill CL, Gomaa H, et al. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:171-89.
26. Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(3).
27. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(6):825-40.
28. Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):Cd002795.
29. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine Extended Release in Posttraumatic Stress Disorder: A Sertraline- and Placebo-controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26(3):259-67.
30. Newport DJ, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current opinion in neurobiology*. 2000;10(2):211-8.
31. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2007;61(8):928-34.
32. Green B. Prazosin in the treatment of PTSD. *J Psychiatr Pract*. 2014;20(4):253-9.
33. Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2014;71(6):681-8.
34. Abdallah CG, Roache JD, Gueorguieva R, Averill LA, Young-McCaughan S, Shiroma PR, et al. Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(8):1574-81.
35. Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(7):472-86.

36. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2001;13:141-6.

37. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1).

38. Alexander W. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents. *Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37(1):32.

39. Hoskins MD, Bridges J, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JF, Slater A, et al. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. *European Journal of Psychotraumatology*. 2021;12(1):1802920.

40. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *American journal of psychiatry*. 2016;173(12):1205-12.

41. de Moraes Costa G, Zanatta FB, Ziegelmann PK, Barros AJS, Mello CF. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability. *Journal of psychiatric research*. 2020;130:412-20.

42. Raut SB, Canales JJ, Ravindran M, Eri R, Benedek DM, Ursano RJ, et al. Effects of propranolol on the modification of trauma memory reconsolidation in PTSD patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;150:246-56.

43. Mahabir M, Ashbaugh AR, Saumier D, Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. *Journal of affective disorders*. 2016;192:98-103.

44. Marmar CR, Schlenger W, Henn-Haase C, Qian M, Purchia E, Li M, et al. Course of posttraumatic stress disorder 40 years after the Vietnam War: Findings from the National Vietnam Veterans Longitudinal Study. *JAMA psychiatry*. 2015;72(9):875-81.

45. Campolongo P, Roozendaal B, Trezza V, Hauer D, Schelling G, McGaugh JL, et al. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(12):4888-93.

46. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):825-36.

47. Trezza V, Campolongo P. The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2013;7:100.

48. Neumeister A. The endocannabinoid system provides an avenue for evidence-based treatment development for PTSD. *Depression and Anxiety*. 2012;30(2):93-6.

49. Ganon-Elazar E, Akirav I. Cannabinoids prevent the development of behavioral and endocrine alterations in a rat model of intense stress. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):456-66.

50. Berardi A, Trezza V, Campolongo P. Modeling specific phobias and posttraumatic stress disorder in rodents: the challenge to convey both cognitive and emotional features. *Reviews in the Neurosciences*. 2012;23(5-6):645-57.

51. Passie T, Emrich HM, Karst M, Brandt SD, Halpern JH. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: A review of the clinical and neurobiological evidence. *Drug testing and analysis*. 2012;4(7-8):649-59.

52. Pietrzak RH, Naganawa M, Huang Y, Corsi-Travali S, Zheng M-Q, Stein MB, et al. Association of in vivo  $\kappa$ -opioid receptor availability and the transdiagnostic dimensional expression of trauma-related psychopathology. *JAMA psychiatry*. 2014;71(11):1262-70.

53. Van't Veer A, Carlezon WA, Jr. Role of kappa-opioid receptors in stress and anxiety-related behavior. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;229(3):435-52.

54. Leconte C, Mongeau R, Noble F. Traumatic Stress-Induced Vulnerability to Addiction: Critical Role of the Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System. *Front Pharmacol*. 2022;13:856672.

55. Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *Journal of clinical psychiatry*. 2000;61:22-32.

56. Skolariki K, Vlamos P. Exploring gene-drug interactions for personalized treatment of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2023;17.

57. Miller MW. Leveraging genetics to enhance the efficacy of PTSD pharmacotherapies. *Neuroscience Letters*. 2020;726:133562.





## BÖLÜM XIII

# OBEZLERİN İÇ SESLERİ: ETİK OLMAYAN YAKLAŞIMLAR

### *Inner Voices of Obese People: Non-Ethical Approaches*

**Nazan ERENOĞLU SON**

*(Doç. Dr.), Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Anadolu Üniversitesi  
E-mail: neson@anadolu.edu.tr  
ORCID: 0000-0003-3614-3604*

#### 1. Giriş

**T**üm dünyada artan obezite birçok sağlık problemine neden olurken beraberinde çeşitli etik sorunlarda getirmiştir. Bunlara baktığımızda obezlerin beden ağırlıklarına ilişkin yaşadıkları önyargılar, sosyal baskılar, cinsiyetçi yaklaşımlar, maruz kaldıkları olumsuz davranışlar olarak görmekteyiz. Obezite ile yaşayan birçok birey yaşadıkları duyguları, kaygıları, üzüntülerini yani içseslerini kendi içlerine hapsedmektedir. Onlar için hayat daha da zorlaşmaktadır. Bu kitap bölümünde obezlerin yaşadığı etik olmayan yaklaşımlar ve onların içsel duygularına yansımaları ifadelemeye çalışılmıştır.

#### 2. Obezite ve Genel Bakış

Obezite tüm dünyada son 40 yılda artan bir ivme kazanmış ve bulaşıcı olmayan bir salgın boyutu kazanmıştır (1). Bazı kaynaklara göre obezitenin bu artışı tüketim sektörünün bir sonucudur (2-3). Neden ne olursa olsun, hiçbir şey obezitenin varlığını ve artışını durduramamaktadır. Obezite'nin önlenemez bu artışı ile tüm dünya mücadele etmektedir. Bu mücadelenin nedeni obezitenin neden olduğu komorbid hastalıkların (4-5) yanı sıra obez bireylerin yaşadığı psiko sosyal sorunlar (3-6) ve hepsinin toplamda bozduğu yaşam kalitesidir (5-7). Obezlerin yaşadığı sağlık problemleri ile birlikte yaşadıkları toplum

tarafından maruz kaldıkları önyargı ve ayrımcılıklar (8-9), başarısız olan ve tekrarlayan ağırlık kaybetme girişimleri (8), duygusal yeme tuzaklarına düşmeleri kendilerini daha kötü hissetmelerine, suçluluk duygusu ile yaşamalarına neden olmaktadır (10-11). Bu yaşanan olumsuzluklar, obezlerin hayal kırıklığı yaşamalarına, özgüvenlerinin azalmasına (12-13), psikolojilerinin bozulmasına neden olmaktadır. Obezite tıbben, beden ağırlığının artması yani boya göre vücut ağırlığın artması yada beden kütle indeksi değerinin artışı olarak ifade edilmektedir (14-15).

Halk arasında şişmanlık olarak tanımlanan obeziteye farklı çağlarda farklı anlamlar yüklenmiştir. Eski çağlarda fazla kiloluluk ve/veya obezite zenginliğin ve gücün simgesi olarak tanımlanmış ve toplumda obez bireyler daha itibarlı kişiler olarak kabul edilmiştir (16-18). Yani zayıflık istenmeyen bir durum yada yoksulluğu simgelemiştir. İlerleyen yüzyıllarda durum farklılaşarak obezitenin itibarı sarsılarak, zayıflık moda haline gelmiştir.

Bugün obezitenin tıbbi olarak ve sağlık boyutunda neden olduğu komorbid hastalıklar kanıtlanmış ve istenmeyen bir durum olduğu ortaya konmuştur (2-5). Ancak obezitenin felsefik ve sosyal boyutuna baktığımızda 1980’li yıllarda özellikle avrupa’da güzellik kavramının fazla kilolu yada hafif obezite olarak lanse edildiğini görmekteyiz (27). Tam yaklaşık bu yıllarda hazır besin sektörünün gelişmeye başladığı ve ayaküstü yemek yeme kültürüyle tanışıldığını ve fast food besinlerin yani hızlı yemeklerin ortaya çıktığını görmekteyiz (16-21). Adeta bireylerin ağırlık kazanımı için kurgulanmış bu beslenme biçimleri çoğunlukla yüksek kalori içerirken, çok fazla besin ögesi içermemektedir. Yani boş enerji kaynakları olarak nitelendirebileceğimiz ancak hızlı ağırlık kazanımına neden olan bir beslenme biçimidir (15-17,22-24). İlerleyen yıllarda baş döndürücü bir hızla gelişen teknoloji, insanlar için büyük konfor sağlamıştır. İnsanların yaşam kalitesini artırdığı düşünülen birçok icat belki de yaşam kalitesini düşürmüştür (19). Çünkü artan her türlü konfor insanların biraz daha sedanter bir yaşama sürüklenmesine neden olarak, obeziteyi tetiklemiştir (23).

Tabii bu arada günümüzde popüler kültür ve güzellik algısını zayıflık olarak, hatta sıfır beden olarak lanse etmekte algı yaratmaktadır (23).

Bugün bu kadar çok obezin bulunduğu dünyada moda ve güzellik algısı zayıflık! (23).

Peki şimdi ne olacak? Yeni zayıflama yöntemleri, zayıflatan yiyecekler, içecekler, aletler, fitness salonları, uygulamalar, ..., zayıflamayı sağlayan cerrahi yöntemler... Tüketim kültürüne yeni alanlar açıldı.

Yeni dünyada böyle bir düzenleme yapılırken obezlerin duyguları, yaşadıkları nedir? Birde onların iç seslerini dinlemek gerekiyor. Bu yeni düzen

içinde büyük bir çaresizlik yaşayan obezler çok mutsuzlar, kendileriyle barışık gibi görünseler de birçoğu iç dünyasında barışık değil. Üstelik obeziteleden dolayı toplumda birçok ayrımcılığa uğrayarak, etik dışı davranışa maruz kalmaktadır. Bu konuda yapılmış, obezlerin içsel duygularını anlatan bazı çalışmalar bulunmaktadır.

Örneğin; Son yapılan çalışmalar Malezya halkının yarısının fazla kilolu yada obez olduğunu göstermektedir. Bu ülkede kırsalda yaşayan obez ev hanımları ile yapılan yapılan bir çalışmanın verileri oldukça dikkat çekicidir. Kadınlar, obeziteyi mutluluğun sembolü olarak gördüklerini bildirmişlerdir (20).

Ancak malezyada yapılan bir başka çalışmanın sonuçları diğer çalışmanın tersine kadınların obeziteleden memnun olmadıklarını hatta büyük üzüntüler yaşadıklarını göstermektedir (6). Buna benzer bir çalışma ve sonuçlar ülkemizde ve farklı ülkelerde yürütülmüştür (21-23). Bu çalışmalar obez bireylerin obeziteleden dolayı hissettikleri duygularına vurgu yapmaktadır.

Ülkemizde kaya ve arkadaşının obezlerin kavramlar ve bilişsel çağrı üzerine yaptıkları çalışmalarında (n=237), 620 kelime damgalayıcı çağrı bulduklarını bildirmişlerdir. Bunlardan 64 çağrı kişilik özelliklerine yönelik (özgüven eksikliği, iradesine hakim olamama ve diğer) iken, 556 çağrı (obeziteye vurgu yapan çağrışimler, sağlıksızlık, beden kütle indeksi, diğer) olarak bildirilmiştir (21).

Obez ve obeziteye yönelik bağımsız kelime ilişkilendirme testinden elde edilen verilere göre ise psiko-sosyal durumuna yönelik çağrışimlarda en fazla psikolojik durumun etkilendiği % 67 ve bunların mutsuzluk, psikolojik sorunlar, yalnızlık olarak adlandırıldığı, kalanların ise çevreden olumsuz yaklaşım aldığını ve dışlandığını bildirirken bir kısımda obezitesi nedeniyle çevresine olumsuz yaklaştığını (alınanlık gösterdiğini) ifade etmişlerdir (21).

Benzer şekilde yine ülkemizde Son tarafından yürütülen obezite ve beden algısının etik boyutu üzerine çalışmada obez bireylerin obeziteye ilişkin yaşadıkları içsel duygularını yazmaları istenmiş ve obez olmayan bir bireyin çoğu zaman aklından bile geçirmeyeceği ifadeler ile karşılaşmıştır (22). Bu ifadeler kategorize edilirken kadın obezlerin erkek obezlere nazaran daha fazla negatif ayrımcılığa maruz kaldığı ve daha fazla yaralandığı dikkat çekmiştir. Bu durumda etik bir yaklaşım değildir.

Benzer şekilde Malezya'da telekonferans ve kayıt sistemi ile yapılan bir çalışma sonucunda beş tema belirlenmiştir. Bu temalar, Beş tema belirlenmiştir. Bu temalar sırasıyla, obezlerin yaşamlarının gıda etrafında şekillendiği, yaşadıkları çevrenin normlarına göre obeziteyle ilgili algılarının şekillendiği, obeziteyle yaşayan bireylerin sağlık problemleri nedeniyle fiziksel yönden

kısıtlı olduklarını, ağırlık kaybetmek isteyen ancak başarısız olan obezlerin bunu tekrar tekrar denediklerini, önyargıya maruz kalarak mutsuz oldukları belirtilmiştir (6).

Bu çalışma sırasında görüşülen obezlerin tamamı görüşme esnasında kilo kaybından bahsetmiştir. Kilo vermek istemelerini ise sağlık kaygıları, güzellik imajı ve özgüvenin gelişmesi için istediklerini belirtmişlerdir (6). Ancak katılımcılar değişime hazır olma konusunda çeşitli duygular yaşadıkları bazıları kilo vermek için her şeye hazırken, bazılarının davranış değişikliği konusunda çelişkili duygular yaşaması nedeniyle henüz bu değişime motive olamadıkları bildirilmiştir (6).

### 3. Obeslerin Duyguları

Bu çalışmada obezlerin içseslerine bakıldığında,

- Ailem ile birlikte iken kendimi iyi, rahat ve güvende hissediyorum (kadın, yaş 30),

- İri bir vücuda sahip olmanın avantajları olduğunu düşünüyorum. Hemen her yerde görünmem ve tanınmam üniversite yaşamını kolaylaştırdı. Ancak diğer zamanlarda obeziteye bağlı fiziksel semptomlar yaşadığımda veya beden imaj ile ilgili olumsuz duygular hissettiğimde vücudundan çok rahatsız oluyorum (kadın, yaş 28).

- Başörtümü taktığımda tatlı, güzel görünüyorum. Başörtüsüz boyun yok oluyor, çenem boynun birleşiyor, bu sefer kendime baktığımda başkası bana bakınca ne düşünüyor diyorum (kadın, yaş 36).

- Vücudumu zayıflamak için güçlü bir isteğim var...Ama ...Arkadaşarımla dışarıda yemek yemeyi seviyorum...Arkadaşarımla dışarı çıkmadığım zaman bu zevki kaybettiğimi hissediyorum...artık zevk yok (kadın, yaş 28).

- Eskiden fiziksel olarak aktiftim. İşimi kaybettikten sonra kilo almaya başladım. Eski ince ve enerjik halime geri dönmek istiyorum ama önceliğim yeni bir iş bulmak bu nedenle diyet veya egzersiz yapmak için motive olamıyorum (erkek, yaş 23).

- İş arkadaşarım, akrabalarım alay ediyor. Az yemek yediğimi gördüklerinde hadi ye, nasıl olsa tekrar kilo alacaksın diyor (kadın, yaş 35)

- İnsanlar neden kiminle ilişki kuracaklarını kişinin yeteneğine göre değil de görünüşüne göre seçiyor?

- Sinirlendiğimde, fiziksel görünüm hakkında konuşmayan arkadaşarımla dışarı çıkacağım... yanında rahat olduğum biri... İnsanların fiziksel görünüşüm hakkında konuştuğunu duyarsam...

- ...Tombul olmama rağmen, insanların beni gösterdiği gibi tembel değilim...Çekici olabilirim...tombul olmama rağmen çekici görünebilirim (kadın, 27 yaş) (6).

Çalışmada daha çok kadınların yer aldığını ve bazılarının obezitesinden çok şikayetçi olmadığını görmekteyiz. Bu durum çalışmanın yapıldığı toplumun gelenek, görenek, alışkanlıkları, kültürleri gibi birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir. Bununla birlikte bir çoğunun etik olmayan bir şekilde önyargıya maruz kaldığını, bundan acı çektiğini, üzüntü yaşadığını görmekteyiz. Benzer şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada verileri benzerdir.

Obez bireyler yaşadığı sorunları yada yaşadıkları kaygıları çok fazla dillendirmemektedir. Daha çok üzüntü ve duygularını sessiz bir kabulleniş olarak içlerinde yaşamaktadır. Hizmet aldıkları sağlık birimlerinde kendileri ile ilgilenen kişilerin samimiyet ve içtenliğinden emin olurlar ise o zaman içsel duygularını paylaşmaktadır. Aslında bu durumda bedenleri ve beden ağırlıkları ile barışık olmadıklarının bir göstergesidir. Çoğu kalabalık ortamlarda, yakın olduğu bireylerin yanında tartılmak istememektedir. Aslında bunların hepsi yaşadıkları üzüntülerin göstergesidir.

Son'un ülkemizde yaptığı çalışmasında ise beden kütle indeksi 35 ve üstünde olan obez bireylerin içsesleri şu şekildedir;

Erkek obezler (6 kişi)

- Üzerinize göre bir elbise bulamamak kilolardan dolayı eksiklik hissettiriyor "insana" (erkek, 21 yaş).

- Vücudumda ki yağı nasıl daha çabuk yakabilirim, diyet yanında bisiklet mi yoksa yürüyüş mü daha faydalı olabilir, hep bunu düşünüyorum (erkek, 23 yaş).

- Kilolu olmanın iyi yönleri de var. Görüntü olarak herkesi korkutuyorum, kilo alma gibi bir derdim yok rahat bir tüketiciyim (erkek, 21 yaş).

- Yokuş yukarı çıkmakta zorlanıyorum (erkek, 46 yaş).

- Ailede kalp rahatsızlığından vefat edenleri görüp, kilo ile bağlantısını bilmek ve kendimin de o yolda olduğunu görmek beni korkutuyor (erkek, 21 yaş).

- Ne kadar iyi insan olsanız da kilolar karşı cinsle ilişkilerde ilk turda elenmenize neden olur (erkek, 21 yaş).

Kadın obezler (24 kişi)

- Kilolarımdan dolayı kendime küsüm ve hiçbir şeyi hak etmediğimi düşünüyorum (kadın, 39 yaş).

- İnsanların alaylı bakışları beni çok rahatsız ediyor (kadın, 41 yaş).
- Özgüvenim yok, toplum içinde utanıyorum (kadın, 39 yaş).
- Sinirlendikçe bir şeyler yemekten kendimi alamıyorum (kadın, 49 yaş).
- Çabuk sinirleniyorum ve canım sıkıldığında hemen yemek yemeye koşuyorum (kadın, 30 yaş).
- En büyük hayalim 38 bedene düşmek, bunu çok istiyorum ama yaptığım her diyet sonrası kilo alıyorum (kadın, 39 yaş).
- Arkadaşlarım arasında sürekli kilo alıp vermemin konuşulması beni çok üzüyor, kimse ile bir araya gelmek istemiyorum (kadın, 42 yaş).
- Bitkisel çaylar, kapsüller kullandım olmuyor. Bir kilo versem üç kilo alıyorum, hiçbir şey işe yaramıyor (kadın, 22 yaş).
- Kendime kıyafet bulamıyorum. Topluma katılamıyorum, hiçbir şey yakışmıyor (kadın, 39 yaş).
- Kendime kıyafet bulamıyorum, aynada kendimi görmek istemiyorum (kadın, 46 yaş).
- Bir yere giderken ne giyeceğimi düşünmek beni sıkıyor ve eşyaları önceden kombinlemek zorunda kalıyorum, bu durum benim için büyük bir zaman kaybına neden oluyor (kadın, 30 yaş).
- Çok yer kaplıyorum diye beni arabada öne oturtuyorlar, bu durum çok gücüme gidiyor (kadın, 42 yaş).
- Lokanta da plastik sandalyeye oturamamak beni çok rahatsız ediyor. Zayıf insanları gördüğümde sinirim bozuluyor (kadın, 42 yaş).
- Herhangi bir vasıtaya binsem rahat bir şekilde oturamıyorum (kadın, 21 yaş).
- Arkadaşlarım alışverişe gidiyorlar, ben onlarla gidemiyorum. Çünkü; 56 beden elbise her yerde bulunmuyor. Mağazalarda çalışanlar, bizde büyük beden yok dediklerinde neredeyse ağlayarak oradan çıkıyorum (kadın, 22 yaş).
- Bir mağazaya girip elbise denemekten hiç hoşlanmıyorum (kadın, 49 yaş).
- Yürürken soluğum tıkanıyor, ayaklarımın altı acıyor, ellerime ateş düşüyor (kadın, 40 yaş).
- Kilolarım dizlerime baskı yapıyor. Ağrıyor. Ayaklarıma ulaşmakta zorlanıyorum, tırnak keserken mesela (kadın, 27 yaş).
- Doğumdan sonra kilo almaya başladım. Eşim sürekli kilomla uğraşıyor, beni beğenmiyor (kadın, 35 yaş).
- Erkekler için dış görünüş çok önemli, geleceğim için kilo vermeliyim. Hem iş hayatım, hem de bir yuvaya sahip olmak için (kadın, 19 yaş).
- Eşimi, çocuklarımı sevindirmek istiyorum (kadın, 35 yaş) (22).

Erkek obezler, obezitetlerine bağlı üzüntü ve içsel duygularını daha az dile getirmektedir. Ayrıca erkek obezler obezitenin sosyal baskısı ve önyargısı konusunda çok şikayette bulunmazken, en büyük endişelerinin sağlık problemleri olduğu görülmektedir. Toplumların erişkin erkek obezlere çok önyargılı davranmadığını yada erkek obezlerin bu durumu çok ciddiye almadığını söyleyebiliriz. Oysa kadın obezlerin çoğu içseslerini ifade ederken en çok maruz kaldıkları önyargı ve ayrımcılıktan bahsetmektedir. Bu durum kadınların daha alingan olması ile açıklanabilir mi? Hiçbir obez erkek çocuklarını sevindirmek istiyorum diyerek kilo vermeye çalışmazken, kadınların çoğu en azından bizim toplumumuzda bu nedenle kilo vermeye çalışmaktadır. Kısaca obez kadınlar erkeklere göre obeziteye bağlı önyargı ve ayrımcılığa daha fazla maruz kalarak, etik olmayan negatif ayrımcılık yaşamaktadır. Obzitenin neden olduğu önyargı ve ayrımcılık kadınlardan sonra en fazla çocukları etkilemektedir.

Obeziteye maruz kalanlar özellikle çocuklar ve/veya ergenler obezitetlerinden dolayı buldukları ortamda, okulda alay konusu olabiliyor veya zorbalığa maruz kalabiliyorlar (24-31). Bazı yetişkinler çocukların kiloları konusunda nazikçe alay etmenin çocuğu daha az yemeye sevk edebileceğini düşünsede, bu davranış biçimi çocukların psikolojisini bozmanın (çoğunluğu gelecekte çocukluk tramvasına dönmektedir) yanı sıra daha fazla besin tüketmesine neden olabilmektedir (25-26).

Obeziteyle yaşayan insanların damgalanması, önyargılı yaklaşımlar, alay edilmesi, horlanması, olumsuz duygulara yol açmaktadır (6,31). Obzelerin önyargıya maruz kalması sonucu çeşitli olumsuz duyguları geliştire ve bunların sonucu özgüven eksikliği, bedenlerine karşı hayal kırıklığı ve topluma karşı öfke duymaktadırlar (6).

Tüm bu problemler arasında önyargının bireylerin sosyal hayatlarına ket vurması dışında, birtakım hizmet alımlarında ayrımcılığa uğramalarında sebep olmaktadır. Obzite, obez ve sağlık sektörü ilişkisi açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Sağlık çalışanlarının obezlere yönelik damgalayıcı söylem ve tutumları obez bireylerin eşit bir sağlık hizmetine erişimlerini engelleyebilmektedir (21,27,31). Hatta bazı kaynaklarda sağlık çalışanlarının obezlere verdikleri sağlık hizmeti sırasında onlarla daha az göz teması kurduğu ve tedaviyi verirken uygulaması konusunda daha güvensiz yaklaşıldığından bahsedilmektedir (29-31) .

Obezlerin sağlık hizmeti alımının bir başka örneği ise şöledir. Obzelerde kanser taramasına ilişkin yapılan sistematik bir çalışmada obezitesi olan hastalarda kanser için daha az tarama muayenesi yapıldığını ve bu hastalara daha az pelvik muayene yapıldığı ayrıca daha az göz teması kurulduğu, hekimlerin tedaviye uyum konusunda daha az güven duyduğu bildirilmiştir (28).



Obezlerin genellikle yaygın ve dirençli bir sosyal önyargı ile karşı karşıya kaldığı, işyerlerinde, eğitim ve sağlık ortamlarında sıklıkla ayrımcılığa maruz kaldıkları bildirilmektedir (31). Araştırmalar, obeziteye bağlı önyargının fiziksel ve psikolojik zarara neden olabileceğini ve etkilenen bireylerin yeterli sağlık bakımı alma olasılıklarının daha düşük olduğunu göstermektedir (25-31). Bu nedenlerden dolayı obeziteye bağlı önyargının sağlığa zarar verdiği, insan haklarına ve sosyal haklara zarar verdiği ve modern toplumlarda kabul edilemez olduğu bildirilmiştir (29).

#### 4. Sonuç

Obezitenin gelişimi ve önyargı hakkında medya, sosyal medya ve internet, reklamcılık, haber kaynakları ve halk sağlığı alanlarında çok fazla bilgi bulunsada, bu durum obeziteyi ortadan kaldırmamaktadır ve engellememektedir. Hatta son yıllarda sosyal medyanın çok fazla kullanımı ve ön plana çıkması obezlere karşı (özellikle kadınlar) siber zorbalığıda beraberinde getirmiştir. Bu nedenle toplumlar ve kilit noktada yer alan karar verme mercileri daha büyük bedenlerde yaşayan insanlara daha fazla empati kurarak yaklaşmalıdır. Bu doğrultuda obez bireylere etik yaklaşım sergileyen kurallar ve yasalar konulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Selensky JC, Carels RA. Weight stigma and media: an examination of the effect of advertising campaigns on weight bias, internalized weight bias, self-esteem, body image, and affect. *Body Image*. 2021;36:95-106. doi: 10.1016/j.bodyim.2020.10.008.

2. Mastro D, Figueroa-Caballero A. Measureing extremes: a quantitative content analysis of prime time TV depictions of body type. *J Broadcast Electron media*. 2018;62(2).

3. Bixby H, Bentham J, Zhou B, Di Cesare M, Paciorek CJ, Bennett JE, Taddei C, Stevens GA, Rodriguez-Martinez A, Carrillo-Larco RM, et al. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569(7755):260–264. doi: 10.1038/s41586-019-1171-x.

4. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(1):13-27. doi: 10.1038/nrendo.2012.199

5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288–298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8

6. Yunus NA, Russell G, Muhamad R, Barton C, Sturgiss E. What is it like to live with obesity in Peninsular Malaysia? A qualitative study. *Clin Obes.* 2022 Oct;12(5):e12538. doi: 10.1111/cob.12538.

7. Thomas SL, Hyde J, Karunaratne A, Herbert D, Komesaroff PA. Being 'fat' in today's world: a qualitative study of the lived experiences of people with obesity in Australia. *Health Expect.* 2008; 11(4): 321-330. doi:10.1111/j.1369-7625.2008.00490.x

8. Rand K, Vallis M, Aston M, et al. "It is not the diet; it is the mental part we need help with." A multilevel analysis of psychological, emotional, and social well-being in obesity. *Int J Qual Stud Health Well-Being.* 2017; 12(1):1306421. doi:10.1080/17482631.2017.1306421

9. Okop KJ, Mukumbang FC, Mathole T, Levitt N, Puoane T. Perceptions of body size, obesity threat and the willingness to lose weight among black South African adults: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2016;16:365. doi:10.1186/s12889-016-3028-7

10. Ueland V, Furnes B, Dysvik E, Rørtveit K. Living with obesity existential experiences. *Int J Qual Stud Health Well Being.* 2019; 14(1):1651171. doi:10.1080/17482631.2019.1651171

11. Owen-Smith A, Donovan J, Coast J. "Vicious circles": the development of morbid obesity. *Qual Health Res.* 2014; 24(9): 1212-1220. doi:10.1177/1049732314544908

12. Mohamad Nor NS, Ambak R, Mohd Zaki N, et al. An update on obesity research pattern among adults in Malaysia: a scoping review. *BMC Women's Health.* 2018; 18(1):114. doi:10.1186/s12905-018-0590-4

13. Chang CT, Chang KH, Cheah WL. Adults' perceptions of being overweight or obese: a focus group study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009; 18(2): 257-264.

14. Horita N, Kato S, Utsunomiya D. Collider bias and the obesity paradox. *Nutr Rev.* 2023 Jan 10;81(2):231-232. doi: 10.1093/nutrit/nuac077.

15. Zavattaro SM. Taking the social justice fight to the cloud: social media and body positivity. *Public Integrity.* 2021;23(3):281-295. doi: 10.1080/10999922.2020.1782104.

16. Ngqangashe Y, Cullerton K, Phulkerd S, Huckel Schneider C, Thow AM, Friel S. Discursive framing in policies for restricting the marketing of food and non-alcoholic beverages *Food Policy.* 2022:102270.

17. Williams S, Hill SE, Oyebo O. '*Choice should be made through educated decisions not regressive dictates*': discursive framings of a proposed 'sugar tax' in Bermuda: analysis of submissions to a government consultation. *Global Health.* 2022;18:89.

18. Theis DRZ, White M. Is obesity policy in England fit for purpose? Analysis of government strategies and policies, 1992-2020. *Milbank Q.* 2021;99(1):126-70.

19. Lazuka RF, Wick MR, Keel PK, Harriger JA. Are we there yet? Progress in depicting diverse images of beauty in Instagram's body positivity movement. *Body Image.* 2020;34:85-93.

20. Alessi J, de Oliveira GB, Erthal IN, Teixeira JB, Scherer GDLG, Jaeger EH, Schneiders J, Telo GH, Schaan BD, Telo GH. Diabetes and obesity bias: are we intensifying the pharmacological treatment in patients with and without obesity with equity. *Diabetes Care.* 2021;44(12):e206-8.

21. Muda WA, Kuate D, Jalil RA, Nik WS, Awang SA. Self-perception and quality of life among overweight and obese rural housewives in Kelantan, Malaysia. *Health Qual Life Outcomes.* 2015; 13:19. doi:10.1186/s12955-015-0210-z

22. Kaya E, Coşkun Us N. Obez ve Obeziteye Yönelik Bilişsel Yapılar. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi.* 2023;14(40):1192-1204.

23. Son N. Assessment of body perception, psychological distress, and subjective quality of life among obese and nonobese subjects in Turkey. *Nigerian journal of clinical practice* 2017;20(11): 1302-1308.

24. Son O, Son NE, Bilge U, Soğukpınar C, Yorulmaz G, Çileker M, Bilgin M. Evaluation of patients who went under sleeve gastrectomy. Retrospective evaluation of 3 Groups of patients. *Biomed Res.* 2016;27(1)1: 159.

25. Murakami, Jessica M., Jamal H. Essayli, and Janet D. Latner. "The relative stigmatization of eating disorders and obesity in males and females." *Appetite* 2016;102: 77-82.

26. Fruh SM, Graves RJ, Hauff C, Williams SG, Hall HR. Weight Bias and Stigma: Impact on Health. *Nurs Clin North Am.* 2021 Dec;56(4):479-493. doi: 10.1016/j.cnur.2021.07.001. PMID: 34749889.

27. Wanniarachchi VU, Mathrani A, Susnjak T, Scogings C. A systematic literature review: What is the current stance towards weight stigmatization in social media platforms? 26. *International Journal of Human-Computer Studies.* 2020;135: 102371.

28. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, Pickkers P, Reintam-Blaser A, Roberts J, Sakr Y, Jaber S. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Jun;45(6):757-769. doi: 10.1007/s00134-019-05594-1.

29. Telo GH, Friedrich Fontoura L, Avila GO, Gheno V, Bertuzzo Brum MA, Teixeira JB, Erthal IN, Alessi J, Telo GH. Obesity bias: How can this

underestimated problem affect medical decisions in healthcare? A systematic review. *Obes Rev.* 2024 Jan 25:e13696. doi: 10.1111/obr.13696.

30. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI, Nadglowski J, Ramos Salas X, Schauer PR, Twenefour D, Apovian CM, Aronne LJ, Batterham RL, Berthoud HR, Boza C, Busetto L, Dicker D, De Groot M, Eisenberg D, Flint SW, Huang TT, Kaplan LM, Kirwan JP, Korner J, Kyle TK, Laferrère B, le Roux CW, McIver L, Mingrone G, Nece P, Reid TJ, Rogers AM, Rosenbaum M, Seeley RJ, Torres AJ, Dixon JB. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med.* 2020;26(4):485-497. doi:10.1038/s41591-020-0803-x.

31. Westbury S, Oyebo O, van Rens T, Barber TM. Obesity Stigma: Causes, Consequences, and Potential Solutions. *Curr Obes Rep.* 2023;12(1):10-23. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3.



# ÇEVİRİMİÇİ ORTAMDA TERS YÜZ EDİLMİŞ SINIF ÖĞRENME ETKİNLİĞİNİN UYGULANMASI

### *The Implementation of a Flipped Classroom Learning Activity in an Online Environment*

**Rahman YAVUZ**

*(Dr. Öğretim Üyesi), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Tıp Eğitimi Anabilim Dalı*

*E-mail: rahman.yavuz@omu.edu.tr*

*ORCID: 0000-0002-1762-2418*

## 1. Giriş

Çevrimiçi öğrenme, zaman ve mekan sınırlaması olmaksızın öğretme ve öğrenmeyi internet tabanlı bilgi dağıtım sistemleri aracılığıyla yapılabilir hale getirmektedir. Hem çevrimiçi hem de çevrimdışı öğretimin yükseköğretimde kullanımının yaygınlaştığı bilinmektedir. (1) Eğitimde teknoloji kullanımının artmasıyla birlikte, çevrimiçi öğrenme yaygın bir öğretim yöntemi haline gelmiştir. Son yıllarda tıp eğitimi uygulamalarında geleneksel öğretim biçimlerinden çevrimiçi öğrenmeyi kullanan diğer ortamlara doğru bir kayma olmuştur. (2) Günümüzde çevrimiçi öğrenme ortamları fiziksel sınırların ötesinde öğrenci-öğrenci ve öğrenci-eğitici arasındaki çevrimiçi etkileşimi sağlamıştır. Yine öğrenci-öğrenci ve öğrenci-eğitici arasında gerek senkron gerekse asenkron olarak çevrimiçi iletişim araçlarıyla etkileşim kurulması amaçlanmıştır. (3) Uzaktan eğitimin kullanılması, içinde bulunulan çağa ve mevcut teknolojiye uyum sağlayabilme göstergelerinden birisi olmuştur. (4) Çevrimiçi öğrenme, öğrencilere “daha geniş çeşitlilikte ve daha fazla miktarda bilgiye daha kolay ve daha etkili erişim” sağlayabilmektedir. Ancak geleneksel öğrenimden çevrimiçi öğrenime geçişte zorluklar da yok değildir.

Hem öğrenciler hem de eğitimciler için artan zaman kısıtlamaları ve talepler, departmanları daha kişiselleştirilmiş, kendi kendini yöneten bir öğrenme deneyimi sağlamanın yeni yollarını bulmaya itmiştir. Tüm dünyayı etkisine alan COVID-19 pandemisi beraberinde eğitsel karar alma süreçlerini etkilemiş, alınan kapsamlı sosyal mesafe önlemleri dünya çapında tıp fakültelerinde çevrimiçi öğretime başvurmayı bir zorunluluk haline getirmiştir. (5) Küresel olarak tüm yükseköğretim kurumları COVID-19 pandemisi ile tıp öğrencilerine eğitim vermenin yeni yöntemleriyle tanışmış oldu. Dersler, çeşitli platformlar kullanılarak çevrimiçi olarak sunulmak üzere hızla geliştirildi ve bu tür teknolojik olarak geliştirilmiş yaklaşımların tıp öğrencileriyle yüksek düzeyde etkileşime sahip olduğu biliniyordu. (6) Ülkemizde görülen ilk COVID-19 vakasıyla birlikte Yüksek Öğretim Kurumu tıp eğitiminin uzaktan eğitimle sürdürülmesine yönelik kararlar almıştır. Her bir tıp fakültesi ise imkanları doğrultusunda sürece adapte olmaya çalışmıştır. (7) Tıp öğrencilerine sağlanan çevrimiçi öğretim için küçük grup öğrenme teknik ve araçların kullanılarak sosyal öğrenmenin teşvik edilmesi önerilmektedir. Öğrencilerin sosyal mevcudiyeti, diğer öğrencileri çevrimiçi ortamda algılama yetenekleri ve akran etkileşimi, öğrenme motivasyonu, derse katılım ve derslerde kalıcılığı etkilemektedir. (8) Çevrimiçi iletişim ve tartışmanın öğrencilerin e-öğrenme kalitesini artırabileceği, öğrencilerin akranlarının eğitim etkinliklerine aktif katılımlarından pozitif anlamda etkileneceği ve yapılan geribildirim ise öğretmenler ve öğrenciler arasındaki etkileşimi olumlu etkileyeceği belirtilmiştir. (9) Pandemi sürecinde birçok fakültede sohbet uygulamaları, e-postalar ve diğer eğitim yönetimi bilgi sistemleri aracılığıyla öğrenciler arasındaki ders öncesi ve sonrası tartışmaları geliştirmek için aktif öğrenme yöntemleri kullanılmıştır. (8)

## 2. Çevrimiçi Öğrenme ve Öğretme

Çevrimiçi öğrenme ortamları özellikle teknolojinin hayatımızda giderek daha fazla yer alması, öğrenenlerin öğrenme süreçlerinde gelişim sağlamaları amacıyla günümüzde daha çok talep edilir hale gelmiştir. Bu bağlamda çevrimiçi öğrenme ortamlarının uygun bir şekilde hazırlanmasında, böylelikle öğrenmenin etkili bir şekilde gerçekleştirilmesinde öğrenme kuramlarının rolü tartışmasızdır. Öğrenme, kişilerin yaşantı yoluyla ve de çevreyle olan etkileşim sonrasında gerçekleşen kalıcı davranış değişikliği olarak tanımlanmaktadır. (10) Öğrenme kuramları, öğrenme sürecinde öğrenen davranışlarını ve onların nasıl öğrendiklerini detaylı bir şekilde açıklamaktadır. (11) Öğrenme ortamlarının tasarlanmasında en sık kullanılan geleneksel öğrenme kuramları Davranışçı, Bilişsel ve Yapılandırmacı Öğrenme Kuramları olmuştur. Davranışçı ve Bilişsel

Öğrenme Kuramlarında bilgi öğrenene olduğu gibi aktarılmalı görüşü hakimdir. Davranışçı kuramda öğrenme hedefleri belirlenmekte, eğitsel etkinlikler tamamlandıktan sonra da pekiştiriciler kullanılarak öğrenme süreci devam ettirilmektedir. Davranışçı kuram, öğrenmeyi mekanik süreçlerle açıklamaktadır. Bilişsel kuramda ise öğrenenler bilgiyi işleyip saklamaktadır. Böylelikle bilgi bir girdi olarak nitelendirilmektedir. Bilişsel Kuram'da öğrenme içsel süreçlerle açıklanmaktadır. Yapılandırmacı Öğrenme Kuramı'nda öğrenme, öğrenenlerin gerçek yaşamla ilişkili olarak kişisel tecrübelerine dayanmakta, sosyal etkinlikler çerçevesinde işbirliği yapılarak gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte öğretim üyeleri birer rehber görevi görürken, öğrenenler ise sürecin tam merkezinde ve etkinliklere aktif katılım sağlayarak öğrenmede söz sahibi olmaktadır. Bu bağlamda gerçek yaşamla ilişkili olarak öğrenme ortamlarının hazırlanmasında gelişen teknoloji ile öğrenenlerin eğitsel etkinliklere aktif katılımları, etkileşimli eğitim ortamlarında işbirlikli şekilde bilgiyi yapılandırabilmeleri, problem çözme becerilerinin geliştirilmesi, öğretim üyesi ve akranlarıyla bire bir iletişim ve etkileşim imkanı bulmalarında yeni fırsatlar sağlanmaktadır. (12) Geleneksel öğrenme kuramları, dijital gelişmelerin günümüz teknolojisine göre yaşantımıza daha az etki ettiği zamanlarda ortaya çıkmıştır. Günümüz dijital çağdaki teknolojik gelişmelere özgü yeni bir öğrenme kuramı geliştirilmiştir. Bu kuram, Siemens ve Downes tarafından geliştirilen Bağlantıcı Öğrenme Kuramı'dır. (13)

### **2.1. Bağlantıcı Öğrenme Kuramı**

Dijital teknoloji çağında web ve internet alanında ortaya çıkan baş döndüren gelişmeler bilginin oluşması, saklanması ve yayılması konusunda yeni gelişmeleri ortaya çıkarmıştır. Bu gelişim eğitim alanında da paradigma değişimini beraberinde getirmiştir. Siemens ve Downes, teknolojik gelişmeler karşısında Davranışçı, Bilişsel ve Yapılandırmacı geleneksel öğrenme kuramlarının çevrimiçi ortamlarda uygulanmasının giderek zorlaştığını ve bu kuramların dijital bilgi çağındaki sınırlılıklarını ortaya koyarak Bağlantıcı Öğrenme Kuram'ını geliştirmiştir. (14,15) Günümüzde yapay zeka ile ilgili yaşanan gelişmelerde, Bağlantıcılık Öğrenme Kuramı'nın bu alandaki geçerliğini ortaya koymuştur. Bilim ve teknolojinin ilerlemesi ve ağ çağının gelişyle birlikte dijital öğrenme, ağ çağında giderek ana akım öğrenme yöntemi haline gelmiştir. Bu yeni çağda ağların gücü artmış, ağlar üzerinde iletişim ve etkileşim sıkça kullanılır olmuştur. Günümüzde bilgi hızlıca oluşturulup aratarak paylaşılmakta ve de aynı hızla tüketilmektedir. Bu nedenle bilginin ömrünün kıaldığı, bilgiye ulaşmanın onu üretmekten daha önemli



olduğu bir dönem başlamıştır. Bu çağda bilgi güçtür, bilgiyi yönetebilmek gücü önemli bir hale gelmiştir. (16) Bu kurama göre öğrenme sürecinde öğrenenler bilgiyi dağınık bir şekilde ağlar içerisinde bulabilmektedir. Bilgi oldukça değişken bir yapıdadır, devamlı üretilen yeni bilgiler karşısında önemli olanları fark edebilmek önem taşımaktadır. Teknolojik gelişmelerle birlikte düşünce şekillerimiz değişmektedir. Geleneksel öğrenme kuramlarının öğrenme süreciyle ilgili açıkladıkları birçok konu artık gelişen teknolojiyle ifade edilmektedir. (17) Bağlantıcı kuram, bilginin kaynağına yani ağlar ile temas edilmesinin gerekliliğine vurgu yapmakta, ancak klasik olarak bilginin öğrenene aktarılması eylemi yerine öğrenenin aktif bir rol üstlenerek öğrenme kaynaklarıyla etkileşime girmesi, işbirliği geliştirmesi gerekmektedir. Bağlantıcılıkta öğrenmenin sürekliliği ağlar ile olan bağların devamı ile mümkündür. Bu sayede en doğru ve güncel bilgiye ulaşılmaktadır. Bağlantıcılık kuramına göre hazırlanan çevrimiçi eğitim ortamlarının göstereceği özellikler arasında bağlanmışlık, etkileşim, otonomi, açıklık ve çeşitlilik yer almaktadır. Öğrenen nerede, nasıl ve kiminle birlikte ne öğreneceğine karar verebilmektedir. Öğrenme süreci boyunca öğrenenler hiçbir engel ile karşılaşmamaktadır. Bağlantıcı Öğrenme Kuramı öğrenmeyi geleneksel kuramlarda olduğu gibi doğrusal bir şekilde ele almamakta, bir ağ gibi düşünmektedir. Öğrenenler öncelikle bilgiye erişir, sonrasında bilgiyi anlamlandırarak içselleştirmektedir. Bağlantıcılık, sürekli bilgi akışının olduğu günümüz bilgi çağında bilgi kaynaklarına nasıl erişileceğini, günümüzde öğrenmenin nasıl gerçekleşeceği ve bu bağlamda öğrenenlerin ne gibi becerilere sahip olması gerektiğini açıklamaktadır. (18) Bağlantıcı yaklaşımda öğrenme öğrenenlerin çeşitli ağlar üzerinde sosyal etkileşim ve işbirliği ile gerçekleşmektedir. Bu bağlamda eğitsel etkinlikler e-postalar, topluluklar, sohbetler, web aramaları, blog okuma gibi birçok araç bağlaşımcı yaklaşımının ilkelerinin uygulanmasında kullanılabilir. (19) Bunun yanı sıra teknolojideki yaşanan gelişmeler, artan internet kullanımı, web 2.0 ve mobil uygulamaların çeşitliliği bağlantıcı yaklaşım ile eğitim ortamlarının tasarlanmasında zengin fırsatlar sağlamaktadır. (16) Günümüzde çevrimiçi eğitim ortamları Bağlantıcılık Öğrenme Kuramına oldukça uygundur. Bağlantıcılık yaklaşımının çevrimiçi eğitim ortamlarının tasarlanmasına getirdiklerini; çeşitli kaynaklarla (video, ses, görüntü) tartışmaya yönlendirme, belirlenmiş görevlerle sosyal etkileşim içerisinde bilginin akışını yönetme, öğrenenler için rahat bir ortam sağlama olarak sıralayabiliriz. Gelişen teknolojiye göz önüne alındığında geleneksel eğitim ortamlarına kıyasla çevrimiçi ortamların öğrenenler için daha zengin, daha etkileşimli öğrenme ortamları hazırladıkları yadsınamaz bir gerçektir.

### 3. Çevrimiçi Öğrenme Ortamında Ters Yüz Edilmiş Sınıf Yöntemi

#### 3.1. Ters Yüz Edilmiş Sınıf Yöntemi Nedir?

Ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımının ilk ortaya çıkışının Bergmann ve Sams tarafından gerçekleştirildiği belirtilse de bu yöntemin temelleri Miami Üniversitesi'nde sosyal ve beşeri bilimler alanlarında atılmıştır. (20) Ancak ters yüz edilmiş sınıflarla öğretimin günümüzdeki haliyle ortaya çıkması, Bergmann ve Sams tarafından, özellikle derslerini kaçıran ve akranlarından öğrenme süreci açısından geride kalan öğrenenlerin durumlarını iyileştirmek amaçlı bir yaklaşım ile olmuştur. (21) Bu iki araştırmacı derse gelemeyen öğrenciler için bir yazılım aracılığıyla canlı derslerini kaydedip öğrenciler için çevrimiçi ortamda yayınlamışlardır. (22) Eğitim-öğretim süreçlerinde eğitici merkezli öğretim stratejilerinden (ör. ders anlatma) öğrenme merkezli öğretim stratejilerine (ör. aktif öğrenci katılımı) doğru süregelen paradigmatik değişim beraberinde geleneksel sınıf tanımında değişikliğe yol açmıştır. Ters yüz edilmiş sınıf temel kavramların sınıf öncesi öğrenme için öğrencilere verildiği, böylece sınıf zamanının bu temel kavramları uygulayabileceği ve üzerine inşa edebileceği pedagojik bir yaklaşımdır. Ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımı ile öğrenenlerin derin ve anlamlı şekilde öğrenmelerini sağlayabilmek için geleneksel öğretim anlayışı tersine çevrilmektedir. (23) “Ters yüz edilmiş sınıf” terimi son yıllarda büyük ilgi görsede, öğrencileri öğrenme sürecine etkin bir şekilde dahil eden öğrenci merkezli pedagojilerin uzun ve zengin bir geçmişi vardır. Probleme dayalı öğrenme ve vakaya dayalı öğrenme gibi yaklaşımlar, ters yüz edilmiş öğrenme ile aynı öğrenme merkezli ilkelerin çoğunu yansıtmaktadır. (24) Bununla birlikte, ters yüz edilmiş sınıf, bir eğitmen tarafından sağlanan rehberlik düzeyi ve öğrenmeyi kolaylaştırmak için kullanılan etkinlik türleri açısından aşağıdaki temel ters yüz edilmiş sınıf unsurlarına göre Probleme Dayalı Öğrenme veya Vakaya Dayalı Öğrenmeden farklılık göstermektedir (24-26):

- Öğrenenlere dersten önce temel içeriğin paketlenmesi ve sunulması süreci olarak tanımlanan sınıf öncesi yüklenmiş içerik.
- Çok çeşitli iyi geliştirilmiş ve kanıta dayalı, aktif öğrenme stratejileriyle temsil edilen sınıf içi aktif öğrenme.
- Öğrenci öğrenimini değerlendirmek ve geri bildirim sağlamak için çeşitli yaklaşımlar içeren ve öğrencileri sınıf öncesi ve sınıf içi materyalleri öğrenmekten sorumlu tutan değerlendirme ve öğrenci tarafından başlatılan sorgulama ile karakterize edilen keşif.

### 3.2. Ters Yüz Edilmiş Sınıf Yönteminin Öğrenme Sürecine Olan Katkısı

Ters yüz sınıflarla gerçekleştirilen öğretim süreçlerinde öğrenenlerin yaşam boyu öğrenen bireyler olmaları, kendi kendine öğrenme süreçlerini kontrol ederek yönetmeleri, temel-klinik bilgi ve becerilerini geliştirmeleri amaçlanmaktadır. Ters yüz edilmiş sınıf, sınıf içinde ve dışında zaman kullanımının yeniden düzenlenmesini, öğrenmenin karar verme gücünün eğiticilerden öğrenenlere kaydırılmasını ifade etmektedir. (27) Ters yüz edilmiş sınıf geleneksel öğretimdeki akışı tersine çevirerek sınıf içi anlatılması gereken konuları çevrimiçi sağlanan materyaller ile öğrenilmesini sağlarken, sınıf içerisinde ise konunun tartışılması ve kavranmasına fırsat tanımaktadır. (28) Geleneksel eğitim anlayışındaki sınıflar ters yüz edilmiş modelde öğrenci merkezli eğitim ortamları haline gelmiştir. Böylelikle öğrenenler ortam ve zaman kısıtlaması olmadan öğrenme hızlarını kontrol edebildikleri, aktif tartışmalarla öğrenme bağlamını güçlendirdikleri ve eğiticiden geribildirim alabildikleri zengin öğrenme fırsatları yakalamaktadır. (29-32) Tıp eğitiminde ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımı kullanımı giderek daha popüler hale gelmiştir. (33) Ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımı, öğrencilerin öğrenme performansını artırmada geleneksel sınıfa göre daha etkili olmuştur. (34-36) Önceden kaydedilmiş video içeriklerine dersten önce sınırsız erişime sahip olmanın, öğrenenlerin her yerde ve her zaman, kendi hızlarında öğrenmelerini sağlamış, geleneksel sınıflara göre ters yüz edilmiş sınıfta öğrenenlerin daha olumlu algılarını ortaya çıkarmıştır. (37) Ters yüz edilmiş sınıflarda öğrenciler konu materyalini anlamalarını artırmaya yardımcı olmak için daha fazla sınıf içi aktif öğrenme süresine (küçük grup tartışması gibi sınıf içi etkinliklerin çoğu, öğrencilerin akranlarıyla etkileşimlerini desteklemektedir) sahiptirler ve eğiticiler için öğrencilere daha fazla geribildirim verme imkanı sağlanmıştır. (38) Sağlık bilimleri eğitiminde ters yüz edilmiş sınıf yöntemi motivasyon, akademik başarı ve öğrenme sorumluluğuna olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. (39,40) Ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımının avantajları şu şekilde açıklanabilir. (41,42)

- Öğrenenler için etkileşimli ve dinamik bir öğrenme ortamı sağlar ve bu da öğrenenleri öğrenme süreçleri boyunca sınıfta daha fazla etkinliğe katılmaya teşvik eder.
- Öğrenenlere bir ekip olarak işbirliği yapma becerisinin ve karar verme mekanizmasının gelişmesini sağlar, ayrıca birlikte çalışabilme becerisini geliştirir.
- Öğrenenler sabit sınıf programları ile kısıtlanmadıkları için etkinlik sürelerinde daha fazla esneklik sağlanır.

- Öğrenenler ders videolarına erişebilir ve ders materyallerini istedikleri zaman, istedikleri yerde okuyabilirler.
- Öğrenenler dersten önce ilgili materyalleri incelemektedir. Bu yaklaşım, öğrencilerin sınıf oturumları sırasında tartışmalara ve pratik katılımlara odaklanmalarını sağlar.
- Öğrenenlerin iletişim, işbirliği ve problem çözme yeteneklerinin yanısıra yenilikçi ve eleştirel düşünme becerilerinin de gelişmesine katkıda bulunur.
- Eğitici-öğrenen iletişimini canlı tutar.

Ters yüz edilmiş sınıf yönteminin geleneksel sınıflarda kurgulanan eğitim anlayışından öğrenen merkezli, aktif öğrenme ortamlarına dönüşerek öğrenme bağlamını güçlendiren yönlerinin yanı sıra bazı sınırlılıkları ve olumsuz yönlerinden de bahsetmek gerekir. Bunlar şu şekilde sıralanmaktadır: (43,44)

- Yöntemin eğiticiler ve öğrenenler açısından kabul edilmesinde zorluklar.
- Öğrenenlerin sınıf etkinliği dışında ek bir hazırlık yapmalarının getirdiği iş yükü ve stres.
- Çevrimiçi öğrenme kaynaklarının hazırlanması sürecinin zor ve uzun olması.
- Çevrimiçi sağlanan materyallerinin takip edilip edilmediğinin kontrolünün zor olması.
- Öğrenenlerin gerekli teknolojik donanımlara sahip olup olmamaları.
- Çevrimiçi ortamın teknik açıdan devamlılığında yaşanan zorluklar.
- Öğrenenlerin içsel motivasyonlarında önceden yaşanan sıkıntıların, uygulamada kaynaklarla çevrimiçi öğrenmede oluşturacağı zorluklar sayılabilir.

### ***3.3. Ters Yüz Edilmiş Sınıf Yönteminin Uygulanması***

Ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımında gerek zaman gerekse eğitim ortamı ile ilgili herhangi bir kısıtlama olmaksızın eş zamanlı veya eş zamansız şekilde çevrimiçi eğitim ortamında öğrenme materyalleri sağlanarak öğrenenlerin bu süreçte öğrenme sorumluluklarını almaları sağlanmaktadır. (45) Ters yüz edilmiş sınıf yönteminde öğrenenler genellikle dersler veya okumalar gibi öğretim içerikleriyle sınıf dışında bağımsız olarak ilgilenir ve daha sonra öğrendiklerini uygulamak için sınıf ortamına gelirler. Genellikle eğitici tarafından aktif öğrenme, tartışmalar veya problem çözme etkinlikleri yoluyla uygulamalar sosyal etkinlik ve işbirliği ile anlamlı öğrenmeyi destekleyecek şekilde yöntem uygulanmaktadır. Eğitim etkinlikleri esas olarak çevrimiçi öğrenme yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir. Öğrenenler sınıf dışında

videolar gibi medyayı kullanarak kendi kendilerine çalışmaktadır. Sınıfta ders anlatma, deneyler ve sınıf içi tartışmalar gibi etkinliklerle değiştirilerek sınıf içi öğretimin etkinliği en üst düzeye çıkarılmakta ve yenilikçi öğrenmeye rehberlik etme hedeflerine ulaşılmaktadır. Ters yüz sınıf modeli, geleneksel sınıf öğretiminden önemli ölçüde farklıdır ve temel olarak iki aşamaya ayrılmaktadır: (42,46)

- Sınıf öncesi öğrenme hazırlığı.
- Sınıf içi aktif öğrenme etkinlikleri.

### **3.3.1. Sınıf Dersi Öncesi Hazırlık ve Planlama**

Öncelikle eğiticilerin öğrenenlerden hangi konu alanlarında ne gibi kazanımlar elde edeceklerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu anlamda etkinlik öncesinde öğrenenlere konu alanları, bu alanlarla ilgili öğrenme hedefleri iletilmelidir. Eğitimciler uygulamanın gerçekleştirileceği çevrimiçi platformu belirleyerek öğrenenlerin bu doğrultuda ne gibi imkanlara sahip olduklarını saptamalı varsa eksiklikler giderilmesi için girişimlerde bulunmalıdır. Eğitimciler belirledikleri konu alanlarına özgü öğrenme hedefleriyle ilgili kaynaklarını farklı çevrimiçi ortamlarda hazırlanmış videolar, eğiticinin kendi imkanlarıyla ekran kaydı programları sayesinde oluşturduğu video içerikler olarak öğrenenlerle çevrimiçi ortamda (Google, Moodle, Blackboard, DropBox ve diğer sosyal iletişim ağları ile) paylaşmaktadır. (39,47) Oluşturulan video kayıt sürelerinin ise 20-30 dakika arasında olması önerilmektedir (48). Sınıf dersi öncesinde eğitici ve öğrenen etkileşimini artırması açısından çevrimiçi ortamlara sunulmak üzere hazırlanan video materyallerin eğitimciler tarafından bizzat hazırlanması önerilmektedir (21).

### **3.3.2. Sınıf İçi Aktif Öğrenme Teknikleri**

Ters yüz edilmiş sınıf yaklaşımında sınıf içi ders saatinde öğrenenler arasında ekip çalışması, sosyal etkileşim ve işbirliği yapma ile ilgili becerileri destekleyecek şekilde küçük ve büyük gruplar halinde takım çalışmaları, olgu çalışmaları, beyin fırtınası, problem çözme, kavram haritası, tartışma oturumları, soru-cevap tarzı etkinliklerin gerçekleştirilmesi önerilmektedir. (49,50) Ayrıca öğrenenlerin sınıf öncesinde ne kadar hazırlık yaptıklarını ve öğrenme düzeylerini belirleyebilmek, aynı zamanda gelişim düzeylerini de yakından takip edebilmek için formatif ve sumatif değerlendirmelerin sınıf içi etkinlikler boyunca yapılması önerilmektedir (34,51). Sınıf içi etkinliklerle ilgili bir zaman planlaması aşağıdaki şekilde yapılabilir; (51,52)

- Öğrenenler çevrimiçi ortamda eğitici tarafından karşılanır, gerekli duyurular yapılır (5 dakika)
- Sınıf ile birlikte ısınma etkinlikleri (tanışma, oyun) (5 dakika)
- Sınıf dışı dersle ilgili soru-cevap, sınıf içi etkinlikle ilgili açıklamalar (10 dakika)
- Küçük ve/veya büyük gruplar halinde sınıf içi öğrenme etkinliklerinin gerçekleştirilmesi (45 dakika)
- Öğrenenlerin refleksiyon yapması, eğitici geribildirimi ve pekiştirici olgu çözümleri (25 dakika)

#### 4. Sonuç

Çevrimiçi öğrenmenin, öğrencilerin öğrenmesini geliştirmek için kendi avantajlarına sahip olduğunu ve tıp eğitiminde potansiyel bir öğretim yöntemi olarak düşünülmesi gerektiğini kabul etmemiz gerekir. Çevrimiçi öğrenmenin etkinliğini garanti altına almak için dijital öğrenme materyallerinin tasarım ilkeleri, öğrenme hedefleri ve öğrencilerin tercihleri ve özellikleri titizlikle değerlendirilmelidir. Ters yüz edilmiş sınıf öğretim modeli ortaya çıkan çevrimiçi öğrenme teknolojilerini aktif ve işbirlikçi öğrenmeyle bütünleştirmek için iyi bir çerçeve sunduğundan, geleneksel ders tabanlı öğretime umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Ters yüz edilmiş sınıf modeli, sınıf içi öğrenmenin çevrimiçi öğrenme deneyimleriyle entegre edildiği bir tür harmanlanmış öğrenmedir. Ters yüz edilmiş sınıf öğretim modelinin belirleyici özelliği, içerik ve materyalin öncelikle sınıf dışında sunulması, sınıf içi zamanın ise “problemler üzerinde çalışmak, kavramları ilerletmek ve işbirlikçi öğrenmeye katılmak” için kullanılmasıdır. İçerik ve materyallerin sınıf dışında sunulması için çevrimiçi eğitim teknolojilerinin kullanılması, sınıf arkadaşlarının ve eğitmenin desteğiyle içeriğin aktif ve işbirlikçi bir şekilde uygulanması için sınıf içi zamanı serbest bırakılmaktadır. Bu yaklaşım, öğrenenlerin materyallerle kendi zamanlarında ve kendi hızlarında bağımsız olarak ilgilenmelerine olanak sağlamak, odağı eğitmenden öğrenciye kaydırmak ve aktif öğrenmeyi ve problem çözmeyi teşvik etmek için tasarlanmıştır. Bloom’un etkili (revize edilmiş) düşünme ve öğrenme taksonomisi açısından, ters yüz edilmiş sınıf hem daha yüksek hem de daha düşük bilişsel çalışma seviyelerini mümkün kılar. Daha spesifik olarak, öğrenciler daha düşük seviyeli bilişsel çalışmaları, yani bilginin edinilmesini, bağımsız olarak ve sınıf dışında gerçekleştirirken, bilginin uygulanması, analizi ve sentezini içeren daha yüksek seviyeli bilişsel çalışmalar, akranların ve eğitmenlerin desteğiyle sınıf zamanında gerçekleşmektedir. Son yıllarda, ters yüz edilmiş sınıflar eğitim alanında giderek daha popüler hale gelmektedir. Ters

yüz edilmiş sınıflarda çevrimiçi uygulamayı yönetmek için eğiticiler bu konuda istekli olmalı ve kendini geliştirebilir pozisyonda tutmalıdır. Öğrenenlerin etkinliklere aktif katılımları için çevrimiçi ortamlarda farklı teknikler konusunda eğiticilerin öğrenenleri teşvik edebilecek yeterlikte olmaları gerekmektedir. Tıp eğitiminde 1900'lü yılların başlarından bu yana yaşanan gelişmeler geleneksel eğitim anlayışından öğrenen merkezli bir yaklaşıma değişim göstermiştir. Bu süreçte öğrenenlerin yaşam boyu öğrenme ilkelerini benimseyen, toplumda sık görülen hastalık ve durumlara çözüm getirebilen, kanıta dayalı tıp ilkelerini benimseyen, eleştirel düşüncüyü öğrenebilen, klinik akıl yürütme becerilerini işbirliğine dayalı bir şekilde geliştirebilen bireyler olmaları beklenmektedir. Bu noktada eğitim programlarının yapısı ve kullanılan öğretim tekniklerinin öğrenen merkezli, teknolojik gelişmeler ile entegre edilebilen yapıda olması önem arz etmektedir. Bu bağlamda ters yüz edilmiş sınıf yöntemi günümüz koşullarında tıp eğitiminde anlamlı ve derin öğrenmeye sağladığı katkılar ile eşsiz fırsatlar sunmaktadır. Ters yüz edilmiş sınıf modeli teknoloji kullanımını içermesi, öğrenenlerin aktif olduğu öğrenen merkezli bir yapıya fırsat sunmasından ötürü son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan ve üzerinde çok konuşulan bir modeldir.

### **Kaynakça**

1. Daniel J. Making sense of MOOCs: musings in a maze of myth, paradox and possibility. *Open EducRes*. 2013;2012(3):18.
2. O'Doherty D, Dromey M, Loughheed J, Hannigan A, Last J, McGrath D. Barriers and solutions to online learning in medical education- an integrative review. *BMC Med Educ*. 2018;18(1):130.
3. Howlett D, Vincent T, Gainsborough N, Fairclough J, Taylor N, Vincent R. Integration of a case-based online module into an undergraduate curriculum: what is involved and what is effective? *e-Learning*. 2009;6(4):372–384.
4. Telli S, Altun D. Coronavirüs ve Çevrimiçi (Online) Eğitimin Önlenemeyen Yükselişi. *Üniversite Araştırmaları Dergisi (Online)*. 2020; 3(1): 25-34.
5. Reinhart A, Malzkorn B, Döing C, Beyer I, Jünger J, Bosse HM. Undergraduate medical education amid COVID-19: a qualitative analysis of enablers and barriers to acquiring competencies in distant learning using focus groups. *Med Educ Online*. 2021;26(1):1940765.
6. Kay D, Pasarica M. Using technology to increase student (and faculty satisfaction with) engagement in medical education. *Adv Physiol Educ*. 2019;43(3):408–2.

7. Turan S, Eğitimde 20. yy Kuram(cı)larına Aykırı bir Dijital Dönüşüm 2020;19(59):5-17.
8. Jiang Z, Wu H, Cheng H, Wang W, Xie A, Fitzgerald SR. Twelve tips for teaching medical students online under COVID-19. Med Educ Online. 2021;26(1):1854066.
9. Sher A. Assessing the relationship of student-instructor and student-student interaction to student learning and satisfaction in web-based online learning environment. Journal of Interactive Online Learning, 2009;8: 102-120.
10. Senemoğlu, N. Gelişim Öğrenme ve Öğretim, Kuramdan Uygulamaya. Ankara:Yargı Yayınevi;2013.
11. Morrison GM, Ross SM, Kemp JE. Etkili Öğretim Tasarımı (Çeviri Editörü: İlhan Varank). İstanbul: Bahçeşehir Üniversitesi Yayınları;2013.
12. Çakmak EK, Karataş S, editör(ler). Çevrimiçi Öğrenme Farklı Bakış Açıları. Ankara: Pegem Akademi Yayınları; 2020.
13. Siemens G. Connectivism: A Learning Theory for the Digital Age. Instructional Technology & Distance Learning. 2005; 2:3-10.
14. West RE, (Ed.). Foundations of Learning and Instructional Design Technology. Montreal, Canada: pressBooks;2018.
15. Duke B, Harper G, Johnston, M. Connectivism as a digital age learning theory. The International HETL Review. 2013; Special Issue: 4-13.
16. Kop R, Hill A. Connectivism: Learning theory of the future or vestige of the past? The International Review of Research in Open and Distance Learning. 2008; 9(3): <https://doi.org/10.19173/irrodl.v9i3.523>.
17. Liu X, Li HL. A Preliminary Study on Connectivism—Constructivism Learning Theory Based on Developmental Cognitive Neuroscience and Spiking Neural Network. Open Journal of Applied Sciences. 2021; 11:874-884.
18. Bozkurt A. Ağ toplumu ve öğrenme: Bağlantıcılık. Akademik Bilişim. 2014; 601-606.
19. Gökmen ÖF, Duman İ, Horzum MB. Uzaktan eğitimde kuramlar, değişimler ve yeni yönelimler. Açıköğretim Uygulamaları Ve Araştırmaları Dergisi. 2016; 2(3):29-51.
20. Lage MJ, Platt GJ, Treglia M. Inverting the Classroom: A Gateway to Creating an Inclusive Learning Environment. The Journal of Economic Education. 2000; 31(1): 30-43.
21. Bergmann J, Sams A. The Flipped Classroom? Flip your classroom: reach every student in every class every day. USA: International Society for Technology in Education; 2012.



22. Findlay-Thompson S, Mombourquette P. Evaluation of a flipped classroom in an undergraduate business course. *Business Education & Accreditation*. 2014; 6(1):63-71.

23. Bishop JL, Verleger MA. The Flipped Classroom: A Survey of the Research. 120th American Society for Engineering Education Annual Conference and Exposition. 2013; 30:1-18.

24. Persky AM, McLaughlin JE. The Flipped Classroom - From Theory to Practice in Health Professional Education. *Am J Pharm Educ*. 2017;81(6):118. doi:10.5688/ajpe816118

25. Tucker B. The flipped classroom. *Education Next*. 2012; 12(1): 82–83.

26. Schmidt SM, Ralph DL. The flipped classroom: A twist on teaching. *Contemporary Issues in Education Research*. 2016; 9(1):1–6.

27. Betihavas V, Bridgman H, Kornhaber R, Cross M. The evidence for ‘flipping out’: A systematic review of the flipped classroom in nursing education. *Nurse Educ Today*. 2016;38:15-21. doi:10.1016/j.nedt.2015.12.010

28. Currey J, Sprogis SK, Burdeu G, et al. Stakeholder acceptance of digital team-based learning. *Nurse Educ Pract*. 2020;46:102833. doi:10.1016/j.nepr.2020.102833

29. Toytok ES, Ramazanoğlu M, Bolat Ö. Ters Yüz Edilmiş Sınıf ve Öğrenme. Ankara: PEGEM Akademi, 2021.

30. Pierce R, Fox J. Vodcasts and active-learning exercises in a “flipped classroom” model of a renal pharmacotherapy module. *Am J Pharm Educ*. 2012;76(10):196. doi:10.5688/ajpe7610196

31. Fulton K. Upside Down and Inside Out: Flip Your Classroom to Improve Student Learning. *Learning & Leading with Technology*. 2012; 39:12-17.

32. Sage M, Sele P. Reflective Journaling as a Flipped Classroom Technique to Increase Reading and Participation With Social Work Students. *J Soc Work Educ*. 2015;51(4):668-681.

33. Sezer B, Abay E. Looking at the Impact of the Flipped Classroom Model in Medical Education. *Scandinavian Journal of Educational Research*. 2019; 63(6): 853-868.

34. Kara CO. Ters yüz sınıf. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2016;15:12-26.

35. Hew KF, Lo CK. Flipped classroom improves student learning in health professions education: a meta-analysis. *BMC Med Educ*. 2018;18(1):38. Published 2018 Mar 15. doi:10.1186/s12909-018-1144-z

36. Jungic V, Kaur H, Mulholland, J, Xin C. On flipping the classroom in large first year calculus courses. *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology*. 2015;46(4): 508–520.

37. McGivney-Burelle J, Xue F. Flipping calculus. *PRIMUS: Problems, Resources, and Issues in Mathematics Undergraduate Studies*, 2013;23(5):477–486.
38. Giuliano CA, Moser LR. Evaluation of a flipped drug literature evaluation course. *Am J Pharm Educ*. 2016;80(4):66.
39. Galway LP, Corbett KK, Takaro TK, Tairyan K, Frank EA. Novel integration of online and flipped classroom instructional models in public health higher education. *BMC Med Educ*. 2014;14(1):181.
40. Presti CR. The Flipped Learning Approach in Nursing Education: A Literature Review. *J Nurs Educ*. 2016;55(5):252-257. doi:10.3928/01484834-20160414-03
41. Elizabeth Millard. 5 reasons flipped classrooms work. *University BusinessMagazine*.<https://margopolo04.files.wordpress.com/2013/12/flipped-classroom-reasons.pdf> Erişim tarihi 19 Şubat, 2023.
42. Zhao XS. “Flipped Classroom” Teaching Model Research: A Case Study of “Innovation and Entrepreneurship Education and Practice (Theory)”. *Open Journal of Applied Sciences*. 2023; 13:2007-2013.
43. Hayırsever F, Orhan A. Ters Yüz Edilmiş Öğrenme Modelinin Kuramsal Analizi. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2018;14(2): 572-596.
44. Erden D. Hemşirelik Eğitiminde Yenilikçi Öğrenme Yaklaşımı: Çevrimiçi Ters Yüz Öğrenme. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;5(3):84-89.
45. Talbert R. Inverted Classroom. *The Internet and Higher Education*. 2012; 15:89-95.
46. Durrani UK, Al Naymat G, Ayoubi RM, Kamal MM, Hussain H. Gamified Flipped Classroom versus Traditional Classroom Learning: Which Approach Is More Efficient in Business Education? *The International Journal of Management Education*. 2022;20 (1):100595.
47. Moffett J. Twelve tips for “flipping” the classroom. *Medical Teacher*.2015;37:331–6.
48. Moraros J, Islam A, Yu S, Banow R, Schindelka B. Flipping for success: evaluating the effectiveness of a novel teaching approach in a graduate level setting. *BMC Med Educ*. 2015; 28:15:27.
49. Bergmann J, Sams A. How to implement the flipped classroom? Flip your classroom: reach every student in every class every day. 1st ed. USA: International Society for Technology in Education; 2012:13-18.
50. Critz, CM, Knight D. Using the flipped classroom in graduate nursing education. *Nurse Educator*. 2013;38(5):210-213.

51. Şahiner M. Öğrenci Merkezli Eğitimde Yeni Bir Yöntem: Ters Yüz Edilmiş Sınıflar. Türkiye Klinikleri J Med Educ-Special Topics. 2016;1(1):24-32.

52. Sakar D, Sağır ŞU. Eğitimde ters-yüz çevrilmiş sınıf uygulamaları. International Journal of Social Sciences and Education Research. 2017; 3(5):1904-1916.

ISBN 978-2-38236-667-7



9 782382 366677



LIVRE DE LYON



[livedelyon.com](http://livedelyon.com)



[livedelyon](https://twitter.com/livedelyon)



[livedelyon](https://www.instagram.com/livedelyon)



[livedelyon](https://www.linkedin.com/company/livedelyon)