

Tıp ve Sağlık Bilimleri

Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar



Editör

Müsemma Alagöz Karabel



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

Tıp ve Sağlık Bilimleri

Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editör

Müsemma Alagöz Karabel



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Tıp ve Sağlık Bilimleri

Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editör

Müsemma Alagöz Karabel



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Tıp ve Sağlık Bilimleri: Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editor • Assoc. Prof. Dr. Müsemma Alagöz Karabel
• Orcid:0000- 0003-4326-6864

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • July 2023, Lyon

ISBN: : 978-2-38236-569-4

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

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

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Değerli okurlar;

Sağlık bilimlerinde farklı kategorilerde güncel ve birçok sağlık departmanını kapsayan ve toplam 19 bölümden oluşan ‘Tıp ve Sağlık Bilimleri Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar ’ isimli kitabımızı siz değerli okurlara sunmanın gurunu yaşamaktayız. Alanında uzman akademisyenlerce yazılan kitabımızın her bölümünde kendi konusunda güncel bilgileri görebileceksiniz. Bölüm yazarları konuya ilişkin teorik bilgileri, ayrıntılı literatür desteği ile kendi tecrübelerini harmanlayarak sunmuşlardır. İçeriğin, özellikle sağlık alanına gönül vermiş akademisyenler için hem yol gösterici olacağı hem de bu konularda edinebilecekleri pratik bilgiler açısından öngörü oluşturacağı kanaatindeyim.

Kitapta emeği geçen koordinatörler, hakemler, yazarlar ve yayınevine değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Saygılarımla

Doç. Dr. Müsemma Alagöz Karabel
Temmuz 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. GÖÇ VE ÜREME SAĞLIĞI <i>Gamze GÖÇMEN & Neriman SOĞUKPINAR</i>	1
BÖLÜM II. GEBELİKTE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM <i>Burcu BIÇAKHAN</i>	13
BÖLÜM III. İNOVASYON VE SAĞLIK TEKNOLOJİSİNİN CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ <i>Naciye KARA & Neriman SOĞUKPINAR</i>	31
BÖLÜM IV. POSTMENOPUZAL KADINLARDA OSTEOPROTEGERİN GEN POLİMORFİZMLERİ İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ <i>Orkide PALABIYIK</i>	45
BÖLÜM V. ENGELLİLERDE ÜREME SAĞLIĞI VE EBELİK HİZMETLERİ <i>Şeyma Nur ERGÜN & Mahide DEMİRELÖZ AKYÜZ</i>	57
BÖLÜM VI. KRONİK HASTALIKLARIN CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞINA ETKİSİ <i>Vassilya RASHİDOVA & Mahide DEMİRELÖZ AKYÜZ</i>	73
BÖLÜM VII. OBEZİTEDE METABOLİK KOMORBİTİLER VE EPİGENETİK MEKANİZMALAR <i>Melda ŞAHİN</i>	97
BÖLÜM VIII. NEFROLOJİ HEMŞİRELİĞİNDE GİYİLEBİLİR SAĞLIK TEKNOLOJİLERİNİN YERİ VE HEMŞİRELİK BAKIMINA KATKILARI <i>Ecem ÇOLAK</i>	125
BÖLÜM IX. OSTOMİLİ HASTALARDA ÖZ BAKIM GÜCÜ VE OSTOMİYE UYUM <i>Medet KARATEPE & Dilek GÜNEŞ</i>	145
BÖLÜM X. GÜNCEL TİMPANOPLASTİ UYGULAMALARI VE ÇEŞİTLİ GREFT MATERYALLERİNİN BAŞARI ORANLARI <i>Harun KÜÇÜK</i>	159

BÖLÜM XI.	KANSER TÜRLERİNE ÖZGÜ BİYOBELİRTEÇLER	173
	<i>Serkan KAPANCIK</i>	
BÖLÜM XII.	TRANSARTERİYEL RADYOEMBOLİZASYON	189
	<i>Sinan DENİZ</i>	
BÖLÜM XIII.	TRAVMATİK KANAMALARDA GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ	203
	<i>Sinan DENİZ</i>	
BÖLÜM XIV.	ARTEMISIA CİNSİNİN GELENEKSEL KULLANIMINA İÇERİKSEL BİR BAKIŞ	215
	<i>İslam CANSEVER & Ozlem SOGUT</i>	
BÖLÜM XV.	METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU	233
	<i>Okan EKİNCİ</i>	
BÖLÜM XVI.	VÜCUT GELİŞTİRMEDE BULKİNG VE DEFİNASYON: “BİLİMSEL YAKLAŞIMLAR VE UYGULAMALAR”	253
	<i>Geylan BOSTAN</i>	
BÖLÜM XVII.	ADÖLESANLARDA EBEVEYN SOSYOTELİZMİ VE HALK SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLLERİ	277
	<i>HACER GÖKKAYA & FATOŞ UNCU</i>	
BÖLÜM XVIII.	CANDIDA TÜRLERİNİN TANISI VE GÜNCEL ÖNERİLER	297
	<i>Yüksel AKKAYA & Begüm NALÇA ERDİN</i>	
BÖLÜM XIX.	VETERİNER ONKOLOJİDE İMMUNOHİSTOKİMYA	309
	<i>Osman DAĞAR & Mustafa ORTATATLI</i>	

BÖLÜM I

GÖÇ VE ÜREME SAĞLIĞI

Migration and Reproductive Health

GAMZE GÖÇMEN¹ & NERİMAN SOĞUKPINAR²

¹(Tezli Yüksek Lisans Öğr.), Ege Üniversitesi

E-mail: gamzeg_1989@hotmail.com

ORCID: 0009-0004-0559-1003

²(Prof. Dr.), Ege Üniversitesi

E-mail: neriman.sogukpinar@ege.edu.tr

ORCID:0000-0001-7084-2471

1. Giriş

Göç, bireylerin yaşamlarını sürdürmek amacıyla geçici ya da kalıcı olarak farklı bir yerleşim yerine yapmış oldukları yer değiştirme hareketidir (1). Göç, farklı biçim ve kalıpları kapsayan çok boyutlu bir süreçtir. Hareketin mesafesine, süresine ve amacına göre birkaç kategoriye ayrılabilir. İç göç, bir ülkenin sınırları içindeki hareketi ifade ederken, uluslararası göç, ulusal sınırları aşmayı içerir. Geçici göç, mevsimlik işçi göçü gibi süresi sınırlı hareketleri ifade ederken, kalıcı göç daha uzun süreli veya kalıcı bir ikamet değişikliğini içerir (2). Göç, bireylerin yaşamlarını sosyal, kültürel, ekonomik, toplumsal ve siyasal olarak pek çok yönden etkiler (3). Göç nedenleri; savaşlar, doğal afetler, hastalıklar, daha iyi yaşama arzusu, evlilik, eğitim, tayin, emeklilik vb. sayılabilir (4).

Mülteci, sığınmacı ve göçmen terimleri birbirinden farklı anlamlara gelmelerine rağmen, genellikle birbirinin yerine kullanılmaktadır (5). “Göçmen” sözcüğü, gönüllü ya da isteyerek kendi ülkesini terk eden ve yaşamak üzere kanuni olarak başka bir ülkeye taşınan bireyleri karakterize etmektedir (6). Mülteci; savaş nedeniyle, etnik ya da dinsel baskılardan dolayı ülkesinden başka bir ülkeye kaçmak mecburiyetinde kalan birey olarak tanımlanmaktadır (7).

Sığınmacı ise, ülkesinde yaşadığı zulümden veya ciddi zarardan korunmak için başka bir ülkede güvenlik arayışında olan ve mültecilik statüsüyle ilgili ulusal veya milletlerarası belgeler çerçevesinde başvurusunun neticesini bekleyen kişidir. Olumsuz bir karar neticesinde sığınmacı kişiler ülkeden ayrılmak mecburiyetindedir (8).

Göçmenler yeni yaşam yerlerinde olumlu veya olumsuz pek çok etkenle karşılaşır. Göçülen toplumun hayat şeklindeki farklılıklar, dil engeli, ekonomik güçlükler, sosyal desteğin yetersiz olması, yeni bir kültüre uyum sorunu, göçmenlerin psiko-sosyal problemlerini öne çıkarmaktadır. Göçmenlerin sosyal olarak girdiği yeni toplumun koşullarından etkilenmesi yapılan göç türüne bağlı olarak değişmektedir. Başta temel ihtiyaçların karşılanması olmak üzere, aile içerisinde karar alma, gebelik, doğum ve üreme sağlığı konularında hem iyi hem kötü bazı sonuçlar yaşanmaktadır(8).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), üreme sağlığının tanımını, bireylerin üreme sistemi ile ilgili hastalık ve sakatlığının olmaması, biyopsikososyal yönden tam bir iyilik hali içinde olması şeklinde tanımlamıştır. Üreme sağlığı; tüm kadın ve erkeklerin kendi tercihleri doğrultusunda güvenli, etkin, kabul edilebilir yöntemlerle üreme faaliyetlerini düzenleyebilmelerini kapsamaktadır. Üreme sağlığı hakları, göçmenler dâhil tüm bireyler için temel bir haktır (1).

Göçmenlerin üreme sağlığı problemleri önemli bir husustur. Üreme sağlığı hizmetleri, koruyucu sağlık hizmetleriyle birlikte, bireylerin kolayca erişebileceği biçimde sunulmalıdır. Bu alanlarda hizmet içi eğitimlerin düzenlenmesi, deneyimli ebe, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarının aktif rol alması ve hizmetlerin farkındalık çalışmaları ile desteklenmesi olumlu katkı sağlayacaktır (9).

2. Göç Kavramı

Göç, bireylerin veya grupların bir ülke içinde veya uluslararası sınırlar boyunca bir yerden başka bir yere hareketini ifade eder. İnsanlar, ekonomik fırsatlar, çatışma, zulümden sığınma arayışı veya çevresel faktörler gibi çeşitli nedenlerle göç etmektedir (10).

Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komiserliği (UNHCR)'nin verilerine göre, Türkiye'ye en çok Suriye, Afganistan ve Irak'tan dış göç olmaktadır. Suriye'de yaşanan savaş nedeniyle milyonlarca insan savaştan kaçarak ülkemize sığınmıştır. 6458 sayılı Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu 91. Maddesine göre Türkiye'deki Suriyeliler, geçici koruma statüsüne sahip ve iltica başvurusu bulunmayan zorunlu göç mağdurlarıdır (11). Savaş

ve çatışmalar nedeniyle yerinden edilen göçmenler, toplu barınma yerlerinde sağlıklı koşullarda yaşam sürdürmektedirler. Bununla beraber, dil farklılığı, düşük toplumsal statü, gelir düzeylerinin düşük olması nedeniyle beslenme yetersizlikleri, sağlık sigortalarının olmaması nedeniyle hizmet alamama, sağlık çalışanı yetersizliği sağlık hizmeti kullanımını ve sağlıklarını olumsuz etkilemektedir (12).

Kahramanmaraş'ın Pazarcık ve Elbistan ilçelerinde 6 Şubat 2023 tarihinde meydana gelen depremler ülkemizde yıkıma ve çok sayıda can kaybına neden olmuştur. Deprem sonrasında insanlar daha güvenli bölgelere göçmek zorunda kalmışlardır. BM Göç Kuruluşu (IOM), 1 Mart 2023 tarihli raporunda deprem bölgesinden göçen kişi sayısının tahminen 2.465.122 olduğunu bildirmiştir. Deprem sonrası süreçlerden derinden etkilenen gruplar arasında Suriyeliler de bulunmaktadır. Deprem ardından bölgedeki kayıtlı Suriyeli nüfus %4,5 oranında azalmıştır (13).

2.1. Göçün Üreme Sağlığına Etkileri

Göçmen ve mültecilerin cinsel sağlık ve üreme sağlığı hakları (SRHR) mühim toplum sağlığı sorunlarıdır. Göç, daha iyi yaşamlar ve refah için fırsatlar sunarken, aynı zamanda çeşitli insan grupları için sağlık risklerini de arttırmaktadır (14). CSÜS, bütün fertlerin cinsel faaliyetleriyle, üremeleriyle ilgili olarak ayrımcılık, zorlama ve şiddet olmaksızın karar verme hakkını ve herkes için aynı fırsatları (bulunabilirlik, erişilebilirlik, kabul edilebilirlik ve kalite açısından) sağlayan bir sağlık sistemine sahip olma hakkını kapsar (15).

Sağlık değişkenlerini olumsuz şekilde etkileyen göçler, uluslararası sorun olarak karşımıza çıkmakta ve artış göstermektedir (9). Göçmenlerin sağlık durumu çok kompleks bir husustur ve sağlıkla ilgili sorunlar genel olarak göç süreci ile birleşmektedir. HIV/CYBE dâhil olmak üzere bulaşıcı hastalıklar söz konusu olduğunda göçmenler hem evdeki hem de alıcı ülkedeki sosyoekonomik ve politik faktörler de dahil olmak üzere, göç sürecini çevreleyen deneyimler ve koşullar nedeniyle, genellikle hedef ülkelerindeki genel nüfusa göre daha fazla risk altındadır. Bu nedenle, hedef ülkelerde etkili HIV/CYBE önleme müdahalelerine ihtiyaç vardır (15).

Kadınlar göçmen olmanın zorluklarının yanında, doğurganlık özelliklerinden dolayı da daha fazla sorunla karşılaşmaktadırlar. Bu nedenle göç olgusunda kadınlar ve çocuklar sağlık açısından risk grubundadırlar (12).

Menstrüasyon hijyeni kadın sağlığı açısından önemlidir. Mülteci kadınlar menstrüasyon sırasında sağlıklarını etkileyen çeşitli engellerle

karşılaşmaktadırlar. Mülteci kadınlar, genellikle menstrüasyon sırasında pamuk, mendil ve bez gibi ürünler kullanmaktadırlar. Özellikle su, tuvalet ve malzeme eksikliği nedeniyle zorluk yaşamaktadırlar. Menstrüasyon hijyeninin yetersizliği, mülteci kadınların ürogenital enfeksiyonlara karşı savunmasız kalmalarına neden olmaktadır (14).

Çocuk doğurmanın aile statüsünün devamı için önemli olduğu inancı, mülteci kadınların aile planlaması hizmetlerinden yararlanmasını engellemektedir (3). Göçmenler dâhil oldukları toplumda kendilerine yer edinebilmek için doğurganlığı artırmanın yollarını ararlar. Göçmenlerin aile planlaması ve ana çocuk sağlığı hizmetlerinden yeterince yararlanamadığı, gebelik taramasının yeterince yapılmadığı, maternal ve perinatal ölüm oranlarının arttığı, istenmeyen gebeliklerin ve kadın hastalıklarının yaygın görüldüğü bilinmektedir (11). Yapılan araştırmalar, Avrupa ve ABD'deki birçok göçmen grubu arasında göç sonrası dönemde doğurganlık yoğunluklarının yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Ayrıca kültür, eğitim, entegrasyon, refah, göç yaşı ve göç nedenleri gibi bir dizi faktörün göçmen doğurganlık davranışını etkilediği belirtilmiştir (16).

En savunmasız gruplar arasında gebe adölesanlar vardır. Gebe adölesanlar, Suriyeli göçmenlerin yoğun şekilde başvurduğu merkezlerde çözümlenmesi zor durumlara neden olmaktadır. Gebeliğe bağlı komplikasyonların önlenmesi açısından belirlenen riskli durumlarda erken müdahaleler önemlidir (1). İstanbul'da bir doğumevinde Suriyeli mülteci kadınlarla mülteci olmayan Türk kadınların arasında gerçekleştirilen klinik bir araştırmada, 12-19 yaş adölesan birey oranı Suriyeli gebelerde %14.3, Türk gebelerde %5.3 bulunmuştur (17). Kırşehir'de gerçekleştirilen başka bir araştırmada, Suriyeli göçmen gebelerin %13.2'sinin, Türk gebelerin %4.1'inin ergen olduğu görülmüştür (18).

Mülteci kamplarında güvenli olmayan ücra tuvaletler, yetersiz aydınlatma gibi sorunlar nedeniyle mülteci kadınların mahremiyetinin korunamaması, cinsel taciz ve tecavüze ortam oluşturabilir (3). Yapılan bir çalışmada göçmen kadınların %8'inin cinsel istismara uğradığı belirtilmiştir (19). Ayrıca bazı kadınların göç sırasında onları koruyacak bir erkek olması umuduyla cinsel birlikteliğe razı olmak zorunda kaldıkları ifade edilmiştir (20). Literatürde göç sonrasında evlenme yaşınının 11-12'ye kadar düştüğü, Suriyeli küçük kızların dini nikâh ile evlendirilmesinin yaygınlaştığı belirtilmektedir (21).

Göçmenler, özellikle kadınlar ve ebeveyni olmayan çocuklar gibi özel gruplar ciddi cinsel şiddet tehlikesi ile karşı karşıyadır. Cinsel istismara maruz kalan göçmenlerin çoğu yasal haklarını bilmemekte ve sınır dışı edilmekten

korktukları için destek alabilecekleri kurumlara başvurmamaktadır. Cinsel şiddete maruz kalan bireylerin travması derinleşmeden, tedavi olanağı sağlamak ve uygun yaklaşımda bulunmak hassaslıkla ele alınması gereken bir durumdur (1).

2.2. Göçmenlerin Üreme Sağlığı Hizmetlerine Ulaşmaya Yönelik Yaşadığı Zorluklar ve Engeller

Göçmenlerin sağlık hizmetlerine ulaşması bakımından belirlenen engeller şöyledir: Göç edilen yerin dilini bilememe, düşük eğitim, sosyal ve ekonomik seviye, yetersiz sağlık algısı, kültür farklılıklarına uyum sağlayamama, kültürel ve dinsel inançlar nedeniyle kontraseptif kullanmayı doğru bulmama, kadınların sınırlı karar verme gücü, erkek sağlık çalışanından kaçınma, yabancı sağlık personeline güvenememe, kendi haklarını bilmemesi gibi bireysel engeller; sağlık kurumlarına ulaşmada yaşanan zorluklar, yasal sınırlamalar, sağlık sigortasının olmaması, verilen sağlık hizmetlerinin kültüre duyarlı olmaması, geleneksel yaşam tarzı, sosyal destek yetersizliği, tercüman eksikliği, sağlık çalışanlarının bu konudaki bilgi ve deneyim eksikliği gibi sistemsel engeller (14).

İletişim ve dil sorunları, göçmenlere yönelik sağlığı geliştirme faaliyetlerinin etkinliğini sınırlamakta, göçmenlerin sağlık sistemlerinde hizmet almasını zorlaştırmakta ve sağlık profesyonellerinin göçmenlere yeterli hizmet vermesini engellemektedir. Örneğin, göçmenlerin hastalık belirtilerini ve semptomlarını etkili bir şekilde iletme konusundaki yetersizlikleri, enfeksiyonların sendromik teşhisi olasılığını azaltabilir, potansiyel olarak HIV ve CYBE'lerin artmasına yol açabilir (14). Ayrıca dil engeli sebebiyle göçmenler arasında sağlık okuryazarlığının düşük olduğu, göçmenlerin sağlık sistemleri ve koruyucu sağlık hizmetleri hakkında bilgi sahibi olmadıkları ifade edilmektedir. Araştırmalar göçmenlerin bu nedenlerden dolayı kanser ile mücadele ve aşılama programlarına ve AIDS testlerine daha az katıldıklarını göstermektedir (22).

Göç edenlerin sağlık hizmetlerine erişimde karşılaştıkları bir diğer engel de kayıtları bulunmayan ve kamp dışında yaşayan mültecilerin, sağlık güvencelerinin olmamasıdır. Bu nedenle mültecilerin kayıt işlemlerinin hızla tamamlanması ve oluşturulacak bir sistem aracılığıyla ya da bir dizi yaptırımla kaydının ASM kayıt sistemine yapılması sağlanmalıdır. (23).

Sağlık politikalarının göç edenlerin tıbbi giderlerini karşılamadaki yetersizliği, göç bölgelerindeki sağlık hizmetlerinin yürütülmesine yönelik alt yapı ve sağlık personeli yetersizliği, mültecilerin sağlık hizmetlerine ulaşmasına

engel oluşturmaktadır. Türkiye’de mülteci kamplarında çadır ziyaretleri, aile planlaması hizmetleri, gebe ve lohusa izlemleri, yenidoğan, bebek ve çocuk izlemleri yeterince yapılamamaktadır. Bunun yanı sıra mülteciler kamp haricinde söz konusu hizmetlerden yeteri kadar yararlanamamaktadır. Bu da mültecilerin sağlıkla ilgili sorunlarının gittikçe artmasına yol açmaktadır (3).

Göçmenlerin sağlıkla ilgili problemlerinin ortaya çıkmasında farklı bir sebep de göç edilen yerleşimdeki toplumsal kültürdür. Göçmenler dâhil oldukları yeni çevrenin kültürüyle hayat biçimine uyum sürecinde zorlanmaktadır (24). Farklı bir yerde hayatını devam ettirmeye çalışan göçmenler, göç ettikleri yerdeki yeni sağlık sistemine uyum sağlamada güçlük yaşayabilirler. Başka sorunlara bakacak olursak göçmenlerin sağlık hizmetlerine nasıl erişeceği konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması, hem cinsi olmayan bir sağlık personelinin muayene etmesinden çekinerek sıkıntılarını tam anlamıyla ifade edememesi, en yakın sağlık kurumuna başvurmak için gerekli ekonomik durumunun olmaması sayılabilir (25).

Özellikle sağlık çalışanı hasta ilişkisinin hasta bakımında önemli bir rol oynadığı belgelenmiştir. Sağlık çalışanları ve göçmenler arasındaki etkileşim, sosyo-demografik ve kültürel geçmiş, sağlık hizmeti beklentileri ve iletişim güçlüklerinden etkilenir. Ek olarak araştırmalar, sağlık çalışanlarının göçmenlere karşı kendi inançları, algıları ve tutumlarının da bu hastalarla iletişim kurarken ki davranışlarını etkilediğini göstermiştir. Hastaların kendileri bu tutumları algılar ve tepkileri, düşük memnuniyet, tedaviye uyumsuzluk ve hizmetlerden yararlanmada azalma olarak yansıtılabilir, bu da bakım sonuçlarını olumsuz etkiler (26).

3. Üreme Sağlığı Hizmetlerinin İyileştirilmesinde Çözüm Önerileri

Göçmenler üreme sağlığı riskleriyle karşı karşıyadır. Üreme sağlığı hizmetlerine erişimde bireysel, kültürel, sosyal, ekonomik ve sağlık çalışanlarının olumsuz tutumundan kaynaklı sorunlar yaşayabilirler. Mültecilerin sağlık hizmetlerinden yararlanmaları konusunda sağlık çalışanlarının bilinçlendirilmeleri ve farkındalık kazandırılmaları gerekmektedir. Sağlık çalışanlarının transkültürel bakış açısı kazanmaları için ihtiyaç duyduğu konularda hizmet içi eğitimler düzenlenmelidir. Sağlık hizmet sunumu göçmenlerin kültürlerine duyarlı olacak şekilde, üreme sağlığı hizmetine erişimini kolaylaştırıcı ve tercüman hizmetleri gibi destekleyici yöntemler ile güçlendirilmelidir (12).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve aile planlaması danışmanlık hizmetlerinin etkin ve sürekli olarak verilmesinin, sağlık düzeyine olumlu etkisi

olacaktır. Mülteci kadınların aile planlaması hizmetleri, koruyucu hizmetlerden yararlanma, doğum öncesi bakım alma gibi konularda bilinçlendirmeleri ve farkındalık kazandırılmaları gerekmektedir (9).

Göçmenlerin üreme sağlığı hizmetlerine eşit erişimini sağlamak için yasal ve politika çerçevelerinde reformlar gereklidir (27). Sorunların çözümünde, Birleşmiş Milletler (BM)'e, uluslararası ve ulusal sivil toplum kuruluşlarına ve hükümetlere görevler düşmektedir. Hükümetler, göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişimini kısıtlayan göçmenlik politikalarını gözden geçirmeli ve değiştirmelidir. Birleşmiş Milletler ile uluslararası sivil toplum kuruluşları mültecilere yönelik ücretsiz tedavi, üreme sağlığı hizmetleri, temel sağlık eğitimi, ruh sağlığı hizmetleri, tüm hizmetlerin insan haklarına uygun sunulması, dil problemlerine yönelik araştırmalar, barınma, güvenlik hizmetlerinin devam ettirilebilir olması vb. hususlarda tavsiyeler vermektedir (28).

4. Üreme Sağlığının İyileştirilmesinde Ebelerin Rolü

Ebeler, bireylerin kapsamlı ve hak temelli bakıma erişimini sağlamak için çalışan, üreme sağlığı haklarının güçlü savunucularıdır (29). Ebelerin, göç sonucu ortaya çıkan bu yeni toplulukların özelliklerini anlaması, ihtiyacı olan üreme sağlığı bakım hizmetlerini kaliteli bir biçimde sunması için önemlidir. Ebeler, çalıştıkları bölgelerde göçmen kadınları belirlemeli ve onların sağlık eğitimine öncelik vermelidir. Göçmenlerin üreme sağlığıyla ilgili sık karşılaştıkları hastalıkları saptamalı, risk faktörlerine ilişkin bilgi eksikliklerini giderme amacıyla bakım hizmetlerini etkili bir şekilde sunulmalıdır (24). Ebeler;

- Göçmen kadınları yardıma muhtaç özel grup olarak görmelidir.
- Göçmenlerin, kültür ve inançları konusunda bilgi sahibi olmalı ve bu doğrultuda davranmalıdır.
- Doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası dönemde mahremiyete saygılı bakım vermelidir.
- İstenmeyen gebelik ve komplikasyonlarını önlemek için etkili aile planlaması danışmanlığı vermelidir.
- Göçmen kadınların CYBE'lerden korunmaları için gerekli eğitim programları düzenlemelidir.
- Doğum öncesi ve doğum sonrası bakım için yapılan ev ziyaretinde göçmen kadın ve çocuğun ihtiyaçlarını belirlemeli ve kişiye özel bakım vermelidir. (30).

5. Sonuç

Göç, üreme sağlığını önemli ölçüde etkiler ve göçmenlerin üreme sağlığı hizmetlerine erişimde karşılaştıkları benzersiz zorlukların ele alınması, onların refahını ve haklarını geliştirmek için gereklidir. Göçmenler üreme sağlığı hizmetlerine erişimde dil engelleri, kültürel farklılıklar, ayrımcılık, yasal ve politik kısıtlamalar, sınırlı kaynaklar ve sağlık hizmetlerine erişimde engeller gibi çok sayıda zorlukla karşı karşıya kalmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek ve göçmenlerin üreme sağlığı hizmetlerine eşit erişimini sağlamak için kapsamlı ve çok boyutlu bir yaklaşım gereklidir.

Sonuç olarak, üreme sağlığı hizmetleri, koruyucu sağlık hizmetleriyle bir arada ve devamlı olarak bireylerin kolayca erişebileceği biçimde sunulmalıdır. Göçmenlerin üreme sağlığı hizmetlerine erişimde karşılaştıkları karmaşık zorlukları ve engelleri ele almak, çok yönlü ve koordineli bir çaba gerektirmektedir. Söz konusu sahalarda deneyimli sağlık çalışanlarının aktif rol almasının ve sağlık hizmetlerinin eğitim ve farkındalık faaliyetleri ile desteklenmesinin olumlu etkisi olacaktır. Bu kolektif çabalar sayesinde, göçmenlerin çeşitli ihtiyaçlarına hizmet eden ve üreme sağlığını temel bir insan hakkı olarak destekleyen daha kapsayıcı ve eşitlikçi bir sağlık sistemi oluşturabiliriz.

Kaynakça

1. Korkut B., Göçün Üreme Sağlığına Etkisi, Sağlık Bilimlerinde Akademik Araştırmalar-2020. Editörler: Güler A., Yavuz Başaran C.; 108-117.

2. Dhavan P., Waetjen L. E., Madsen A. M., & Ettner S. L. Medicaid and access to health care among Mexican immigrants in California. *Health Affairs*. 2016; 35(7), 1284-1292.

3. Bükecik E., Şahin S., Abay H., Kaplan S., Arıöz Düzgün A. Mülteci Kadınlar ve Üreme Sağlığı: Sağlık Hizmetlerine Ulaşmalarını Etkileyen Faktörler, Engeller ve Çözüm Öneriler. *Sdü Sağlık Bilimleri Dergisi*.2019: Cilt 10 Sayı 4. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fak., Doğum ve Kadın Hast. Hemş. Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

4. Kaplan M., Çelik M. Göçün Halk Sağlığı Üzerine Etkisi Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Alıştırmalar, 2020. 5. Ed: Arslan, S. 79-91.

5. Tiryaki S. Türk Basınında Göçmen, Sığınmacı ve Mülteci Haberleri Üzerine Bir İnceleme. *Kültür Araştırmaları Dergisi*, 2022, 15: 124-156. <https://doi.org/10.46250/kulturder.1188891>

6. Caron R.M., Rodrigues Amorim Adegboye A, Moreno-Leguizamon CJ, Serre-Delcor N. ve Sherlaw W. Editorial: The Impact of Migration and Resettlement on Health. *Ön. Halk Sağlığı*, 2022; 10:904697. doi: 10.3389/fpubh.2022.904697

7. Szaflarski, Magdalena & Baudry, Shawn. “The Effects of Perceived Discrimination On Immigrant And Refugee Physical And Mental Health”. *Advances in Medical Sociology*, 2022; 19: 173–204

8. Kara P., Nazik E. Göçün Kadın ve Çocuk Sağlığına Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. GÜSBD 2018; 7(2): 58 -69.

9. Yağmur Y., Aytekin S. Mülteci Kadınların Üreme Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi DEUHFED* 2018, 11 (1), 56-60.

10. Fortier J., Bishop A., Holmes S., & Denham S. A. Health disparities among immigrant and non-immigrant older adults: Examining the role of socioeconomic status. *Journal of Cross-Cultural Gerontology*, 2019; 34(4), 433-448.

11. Aydoğan S, Metintas S. Türkiye’ye Gelen Dış Göç ve Sağlığa Etkileri. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*. 2017; 2(2),37-45.

12. Yücel U., Türkoğlu Ö., Ekşioğlu A. Göç ve Kadın Sağlığı Hizmetleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2021; 5(2); 361-370.

13. Sağıroğlu A. Z., Ünsal R., Özenci F. Deprem Sonrası Göç ve İnsan Hareketlilikleri Durum Değerlendirme Raporu. AYBÜ-GPM Rapor Serisi-15 (Güncellenmiş 2. Baskı: 15 Nisan 2023). Ankara: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Göç Politikaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (AYBÜ-GPM).

14. Egli-Gany D, Aftab W, Hawkes S, Abu-Raddad L, Buse K, Rabbani F, et al. The social and structural determinants of sexual and reproductive health and rights in migrants and refugees: a systematic review of reviews. *East Mediterr Health J*. 2021;27(12):1203–1213. <https://doi.org/10.26719/emhj.20.101>.

15. Jonzon R., Deogan R., Hurting A. Evidence and Gaps In The Literature On HIV/STI Prevention Interventions Targeting Migrants In Receiving Countries: A Scoping Review *Global Health Action* 2021, VOL. 14, 1962039 <https://doi.org/10.1080/16549716.2021.1962039>

16. Alarcão ve ark. Reproductive Health. Fertility, Migration and Acculturation (FEMINA): a research protocol for studying intersectional sexual

and reproductive health inequalities. 2019; 16:140 <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0795-5>

17. Erenel H., Mathyk B. A., Sal V., Ayhan I., Karataş S., Bebek A. K. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of syrian refugees:a case-control study in a tertiary care hospital in İstanbul. *Kemer Jinekoloji Obstetric*. 2017; 295(1), 45-50. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-016-4188-5>.

18. Cantürk F. K., Cantürk M. Kırşehir ilindeki Suriyeli mültecilerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ahi Evran Tıp Dergisi*,2019: 3(1), 6-11.

19. İnsan Hakları ve Mazlumlar İçin Dayanışma Derneği (MAZLUMDER). Kamp dışında yaşayan Suriyeli kadın sığınmacılar raporu, 2014. <http://panel.stgm.org.tr/vera/app/var/files/m/a/mazlumder-kamp-disinda-yasayan-suriyeli-kadin-siginmacilar-raporu.pdf>

20. International Rescue Committee (IRC). The refugee crisis in Europe and the Middle East, 2015. <https://www.rescue.org/sites/default/files/documen>.

21. Akpınar T. Türkiye'deki Suriyeli mülteci çocukların ve kadınların sosyal politika bağlamında yaşadıkları sorunlar balkan ve yakın doğu örneği, *Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017: 03(03):16-22.

22. Genç D. Göçmenlik, dil engeli ve sağlık hizmetleri. *Göç ve Sağlık*. SD Sonbahar 2016.

23. Derince D. Suriyeli Mülteci Çocuklar Özelinde: Savaş Mağduru Çocuklar ve Çocuk Sağlığı Sorunları. *Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2019: 1 (1), 57-70.

24. Aksu A. ve Vefikuluçay Yılmaz D. Suriyeli Göçmen Kadınların Üreme Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. *EGEHFD*. 2017: 36(2), 117-125

25. Karataştan N. Yüksek Lisans Tezi. Danışman: Keskin G., Suriyeli Mültecilerin Sağlık Hizmetlerine Ulaşmada Yaşadıkları Zorluklar. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul-2017

26. Dias S., Gama A., Cargaleiro H. et al. Health workers' attitudes toward immigrant patients: a cross-sectional survey in primary health care services. *Hum Resour Health* **10**, 14 (2012). <https://doi.org/10.1186/1478-4491-10-14>

27. Burchardt, N. Migration and the health care system in Germany: Challenges and opportunities for a country with high immigration. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019; 16(8), 1441.

28. Hayani Z., Bozkurt İ. Türkiye'de Suriyeli Göçmenlere Yönelik Geliştirilen Sağlık Politikaları. Editör: Eroğlu Pektaş G. Ö., Sağlık Bilimler Alanında Akademik Çalışmalar – III. 2022- ss:20

29. Belhadj H., Fournier P., & Dumont A. Health workers at the core of the health system: Framework and research issues. *Health Policy and Planning*, 2016; 31(7), 956-961.

30. Güçlü Cihan E., Özşahin Z., Karakayalı Ay Ç. Mülteci Kadınlarda Üreme Sağlığı Problemleri. İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 2023. Malatya, Türkiye. Doi: 10.5152/JMHS.2022.221326.

BÖLÜM II

GEBELİKTE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Venous Thromboembolism in Pregnancy

BURCU BIÇAKHAN ¹

¹ (Uzm. Dr.), S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Kalp ve Damar Cerrahisi

E-mail: isiksungur@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5798-6750

1. Giriş

Gebelik esnasında oluşan derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi kapsayan (PE) venöz trombo embolizm (VTE) maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli ve önlenilebilir bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı venöz tromboemboli sonucu maternal mortalite oranı 100.000 gebelikte 0.4-1.6'dır (1).

Gebelik sırasında derin ven trombozu (DVT) ya da pulmoner emboli riski yaklaşık % 0.1'dir ve bu oran aynı yaştaki gebe olmayan kadınlardan 3-4 kat daha yüksektir (2). Gebelikte VTE olayların yaklaşık %80'i DVT ve %20'si PE'dir (4). Gebelik seyrinde ve 6-8 haftalık postpartum dönemde VTE riski 5-6 kat artmıştır. Gebelikte DVT sıklığı % 0.05-1.8 olup sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran %2.2-3'e kadar yükselmektedir (3).

VTE riski ilk trimestreden itibaren ortaya çıkar, 2. ve 3. trimesterde devam eder. Postpartum dönem daha kısa olmasına rağmen venöz tromboemboli için daha riskli bir dönemdir. VTE riski gebe olmayan kadınlarla karşılaştırdığımızda gebe kadınlarda 4-5 kat, postpartum dönemdeki kadınlardan yaklaşık 60 kat daha fazla bulunmuştur. Postpartum dönemde pulmoner emboli riski de antenatal dönemden daha fazladır (antenatal dönemde 1000 de 0.06 iken postpartum dönemde 1000'de 0.22) (5). Tromboembolizm profilaksisi ile birlikte postpartum dönemde tromboembolik hastalıklara bağlı maternal mortalite azalmaktadır (6).

2. Patofizyoloji Ve Risk Faktörleri

Gebelikte tromboemboli riskinin artmasının sebebi değişik faktörlere bağlanmaktadır. En önemlisi Virchow triadının (venöz staz, hiperkoagulapati ve endotel hasarı) tüm komponentlerinin gebelik ve postpartum dönemde belirgin olarak görülmesidir. (7)

Hormonal kaynaklı venöz kapasitede azalma, azalmış venöz akım, uterusun venlere mekanik baskı yapması ve artmış intraabdominal basınç venöz stazdan sorumludur.(8- 9) Venöz kan akımı sol yan dekubit pozisyonunda her iki alt ekstremitede artarken supin pozisyonunda akımda belirgin azalma görülür.

Gebelik koagulyasyon faktörlerinin arttığı, doğal antikoagülanların azaldığı pıhtılaşma önleyici protein S azalması ve plazminojen aktivatör inhibitörünün artışı sonucu bozulmuş fibrinolizin olduğu artmış bir hiperkoagulabilite durumudur (7) (Tablo-1)

Özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde aktive protein rezistansında da artış görülür (10) En son olarak doğum esnasında oluşan doku travmasına bağlı endotel hasarı görülür ve özellikle postpartum dönemde VTE riskinde artış oluşur. (11)

Tüm bunlara ek olarak herediter ve edinsel faktörler de her gebede farklı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerden en önemlisi genetik trombofililerdir. VTE geçiren kadınların %20-50'sinde trombofilisi mevcuttur.(12)

Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda 3 kat, kalıtsal antitrombin III, protein C ve S eksikliği olanlarda 8 kat artmış VTE riski bulunmaktadır.(13)

Tablo-1: PAI-1: plasminogen aktivatör inhibitör 1; PAI-2: plasminogen aktivatör inhibitör 2

Koagulasyon faktörleri Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, vonWillebrand faktör Prothrombin ve Faktör V Faktör XIII ve XI	artar değişmez azalır
Trombin üretim markırları Prothrombinfragment 1 + 2 ve thrombin–antithrombin kompleks düzeyi	artar
Trombositler Trombosit sayısı Trombosit aktivitesi	Hafif trombositopeni(10%) artar
Fizyolojik antikoagulanlar Serbest protein S Aktive protein C	azalır Yüksek rezistan
Fibrinoliz Plasminogen activity PAI-1, PAI-2 Thrombin activable fibrinolysis inhibitor Tissue-type plasminogen activatör	artar artar artar artar (PAI-1 ve PAI-2 yüksekliğinden dolayı net aktivite azalır)

Diğer risk faktörleri ise; siyah ırk (siyah kadınlarda mortalite 3-4 kat fazladır)(14), kalp hastalıkları, orak hücreli anemi, diabetes mellitus, lupus, sigara kullanımı, ileri anne yaşı (35 yaş üzerindeki gebelerde DVT görülme sıklığı 2 kat daha fazladır), obezite (BMI in > 30kg/ m2 olması), inflamatuvar bağırsak hastalığı, varikoz ven varlığı, sezeryan doğum, çoğul gebelikler, preterm doğum (<36 hafta) doğum dışı sebeplerle 3 günden fazla süren hospita- lizasyon, eklampsi, preeklampsi, multiparite (3 ve fazlası), önceden geçirilmiş tromboemboli olarak sayılabilir. Hiperemesis, dehidratasyon, uzun süreli seyahat, obstetrik kanama, enfeksiyonlar, immobilite de geçici risk faktörleri olarak akılda tutulmalıdır.(13,14,15) Risk faktörleri Tablo 2 de özetlenmiştir. (13)

TABLO-2: Gebelikte VTE nin göreceli riskleri (13)

Risk Faktörleri	Göreceli Risk(%)	Risk Skoru ^a
Yaş>35	2,1	0,5
Variköz Ven Varlığı	2,2	0,5
VTE Aile Öyküsü	3,2	1
BMI>30kg / m ²	4,4	1
Orta dereceli Trombofili ^b	6,7	2
Ciddi Dereceli Trombofili ^c	13,1	3
Hipertansiyon>140/90 mm/Hg	1,8	0,5
Diabetes Mellitüs	2,0	0,5
Hiperemezis ve Hemotokrit Varyasyonları	2,5	0,5
Acil Sezaryen	2,7	0,5
Preeklamsi	2,9	0,5
Ciddi Sistemik Enfeksiyon	4,1	1
Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu	2,5	0,5
Sıvı Elektrolit Dengesizliği	4,9	1
Orak Hücreli Anemi	6,7	2
Kalp Hastalıkları	7,1	2
Masif Kan Transfüzyon	7,6	2
Sistemik Lupus Eritamatozus	8,7	2
Hareketsizlik (>4gün)	9,5	3
VTE Öyküsü	24,8	3
Antifosfolipit Sendromu ^d	15,8	3

“Herbir göreceli risk faktörü 0 ie 3 arasında değişen VTE risk puanına dönüştürüldü.

- O: VTE risk faktörü yok,
- 0.5: 1.8-3 arasında değişen göreceli risk,
- 1: 3.1-4.9 arasında değişen göreceli risk,
- 2: 5-8.9 arasında değişen göreceli risk,
- 3: 9 ve üzerinde değişen- göreceli risk.

“AHeterozigot faktör V Leiden veya Protrombin G20210A mutasyonu, cHomozigot faktör V Leiden veya Protrombin G20210A mutasyonu, Antitrombin protein C veya protein S eksikliği, Antifosfolipit antikorlar, Kombine anamoliler, dTanımlanmış antifos- folipit antikorlar ve geçirilmiş tromboz veya gebelik komplikasyonları

35 yaş üzerindeki gebelerde DVT görülme sıklığı yaklaşık 2 kat daha fazladır. Pulmoner emboli genellikle pelvik venlerden kaynaklanmakta ve son trimesterde ya da puerperal dönemlerde görülmektedir. Her ne kadar gebelerde pulmoer emboli milyonda 12 ölüme neden olsa da gebelikte ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %12’sini oluşturmaktadır (3).

VTE riski ilk trimesterde (% 50’si 15 haf- tanın altında) başlar ve tüm gebelik boyunca sürer.(17) Postpartum dönem kısa olmasına rağmen en riskli dönemdir. Özellikle doğum- dan sonraki ilk 6 haftada doğum sırasında pel- vik venlerde olugan hasar nedeniyle VTE sık görülür ve 12. henaya kadar risk devam eder. VTE riski gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında gebe kadınlarda 3-4 kat fazla iken postpartum kadınlarda 60 kat daha fazladır. (14,18,19)

3. Anatomik Lokalizasyon

Gebelikte DVT %80 sol bacakta, özellikle proksimal yerleşimli iliofemoral DVT olarak görülür.(20) Bu durum büyük olasılıkla sol ili- ofemoral venin sağ iliak arter tarafından ve inferior vena kavanın da gebe uterusu tarafından kompresyonu sonucu oluşur.(21) Gebe kadınlarda, gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında izole iliak DVT daha fazla görülür. (13) İzole pelvik DVT antepartum dönemde %12, postpartum dönemde %11 ve gebe olmayanlarda %1 olarak tespit edilmiştir.(15)

4. Tanı

Gebelerde VTE şüphesi önemlidir. VTE ‘yi düşündüreren semptom ve bulgular varsa acil olarak objektif test yapılmalı ve kesin tanı konulana kadar

antikoagülasyon tedavisi verilmelidir. (22) Gebelerde proksimal ven trombozu alt ekstremitede; ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hassasiyetle, iliak ven trombozu ise; tüm bacakta şişme, yan, alt abdomen, kalça ve sırt ağrısı ile bulgu verebilir.(13)

Gebe olmayan hastalarda VTE ya da PE' den şüphe edildiğinde; Wells, modifiye Wells ya da revize Geneva skoru en sık kullanılan skorlama sistemleri olmasına rağmen gebelerde henüz doğrulanmamıştır. Chan'ın LEft klinik tahmin kriterleri ise henüz sadece gebelere spesifik olarak kullanılabilen bir sistemdir. (23)

LEft kriterleri;

L (Left): Semptomların sol bacakta olması

E (Edema): Baldır çap farkı ≥ 2 cm

Ft (First trimester): İlk trimesterde görülmesi (22)

LEFT kriterlerinin 2. Ve 3. Trimesterde ve postpartum dönemde kullanılamaması bir dezavantaj olmakla birlikte, görüntüleme yöntemi olmadan tek başına kullanılmamalıdır. (23) Gebelikte her trimesterde fizyolojik olarak D-dimer yükselir. D-dimerin gebelikte DVT tanısı koymada yeri sınırlıdır.(13) Dolayısıyla D-dimerin pozitif olması kesin VTE anlamına gelmemekle birlikte, negatif olması VTE'yi dışlamaya yardımcı olur.(24)

Gebelikte DVT'den şüphelenildiğinde proksimal DVT'de yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle ilk basamak tanısal test ultrasonografi olmalıdır. Ancak distal ya da pelvik DVT'de spesifite ve sensitivitesi düşüktür. (25) Gebelerde tek USG incelemesi tanıda yetersiz olabilir. Bu sebeple ilk USG'da tanı konulamadıysa ve baldır ven trombozundan şüpheleniliyorsa seri ultrasonografi 3. Ve 7. günlerde tekrarlanabilir. Eğer yapılamıyor ise alternatif olarak D-dimer seviyelerine bakılabilir. D-dimer 500 ng/mL'den (ELİSA) düşük ise DVT dışlanabilir. Kompresyon ultrasonografisi ve MRI ile radyasyon maruziyeti söz konusu değilken kontrastlı venografi ile anne ve fetüsün radyasyona maruz kalabileceği de gözönünde tutulmalıdır (Şekil 1). (13,48) Seri kompresyon ultrasonografinin negatif prediktif değeri yüksektir.(25)



Şekil 1: Gebelikte derin ven trombozu şüpheli hastaya yaklaşım.

Manyetik rezonans görüntüleme radyasyona neden olmadığından fetüs için zararlı değildir (26). Veriler sınırlı olmakla birlikte özellikle pelvik ve femoral ven trombozları için diğer tetkiklerin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir. (13)

PE şüphesi olan gebelerde yarı doz radyoaktif madde kullanılarak yapılan perfüzyon sintigrafisi kullanımı uygun ve güvenli olmakla birlikte sintigrafinin yardımcı olamayacağı olgularda bilgisayarlı tomografik (BT) venografi çekimi uygundur. İki tetkik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.(26) Radyasyon, kontrast madde kullanımı gibi nedenlerle ventilasyon perfüzyon sintigrafisi BT'ye göre öncelikle tercih edilmelidir.(27)

5. Tedavi

5.1. Oral Antikoagülan Tedavi

Varfarin uzun dönem VTE tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen fetüs ve infantlardaki teratojenik etkileri nedeniyle X ka- tegorisindeki ilaçlar arasında yer almaktadır. (28) Düşük molekül ağırlığı nedeniyle plasentadan kolayca geçebilmekte olup düşük ve ölü doğum gibi durumlara yol açabilmektedir.(29) Gebeliğin 6.-12. haftaları arasında Varfarine maruz kalan gebelerde, iskelet anomalileri, skolyoz, fasial displazi, nazal hipoplazi,

merkezi sinir sistemi anomalileri gibi fetüste ano- mali ile ortaya çıkan kumarin embriyopatisinin gelişme riski %2 ile %7 arasındadır. (30) Bu gebelik haftaları arasında malformasyonlar, hemoraji vb nedenlerle vitamini K antagonistlerinin kullanımı kontraendikedir (31) Ancak Varfarin anne sütüne geçmediği için emzirme döneminde güvenle kullanılabilir. (22,32)

5.2. Direk Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Hayvan çalışmalarında Dabigatran, Rivarok- saban gibi DOAK'ların plasentayı geçebildiği ve anne sütünde de bulunduğu, bu nedenle plasental anomaliler, fetal kanamalar ve teratojenik etkilere neden olduğu gösterilmiş. Tüm bu yan etkilerden dolayı gebe ya da emziren kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. (33,34,35,36)

5.3. Anfraksiyone Heparin (UFH) ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

UFH antikoagülan etkisini antitrombin üzerin- den Faktör Xa inaktivasyonu yaparak gösterir. Yarı ömrü kısadır. (37) Plasentayı geçmez. Anne sütünde bulunmaz. Özellikle yüksek riskli gebelerde ve böbrek yetmezlikli hastalar da güvenle kullanılabilir. ApTT ile yakın takibi yapıp, antidot olarak protamin sülfat kullanılabilir. Bu avantajından dolayı özellikle antikoagülasyonun önemli olduğu hastalarda doğumdan 36 saat önce DMAH tedavisi anfraksiyone heparin olarak değiştirilir.(22) Ancak UFH kullanan hastalarda allerjik deri reaksiyonları, kanama, trombositopeni, osteoporoz ve heparin ilişkili trombositopeni yan etki olarak görülebilir.(30)

DMAH'in yarılanma ömrü UFH'e göre daha kısa olmakla birlikte, antikoagülan etkisi daha hızlı başlar ve daha az yan etkisi vardır.(38) DMAH'ın trombüs boyutunu küçülttüğü, mortalite ve rekkürrensi azalttığı gösterilmiştir. (13) Plasentayı geçmez. Ancak bu avantajlarının yanında böbrek yoluyla atıldığı için ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda DMAH yerine UFH tercih edilebilir. (39)

TABLO-3: Profilaksi dozaj (13)	
Unfraksiyone heparin	5000U SC günde iki kez 7500SC günde iki kez (obez)
Enoksaparin	40 mg SC günde bir kez veya 30 mg SC günde iki kez, 60 mg SC günde bir kez (obez)
Dalteparin	5000U SC günde bir veya iki kez 7500U SC günde bir kez (obez) (>20 gh yüksek doz)
Nadroparin	2850U SC günde bir kez
Tinzaparin	4500U SC günde bir kez 75U/kg günde bir kez (obez)
Bemiparine Danaparoid	2500-3500U SC günde bir kez 750U SC günde iki kez

Oral kontraseptif kullanım hikayesi, gebelikle ilişkili VTE öyküsü, düşük trombofili riski ile beraber VTE geçirmişse, asemptomatik F5 Leiden mutasyonu, antitrombin eksikliği, protrombin gen mutasyonu gibi genetik faktörler varsa, BMI > 25kg/m² ve bir haftadan fazla yatak istirahati nedeniyle mobilize olamayacak olan gebelerde DVT açısından profilaksi başlanması önerilir.(13)

TABLO-4: Antikoagulan dozaj (13)	
Unfraksiyone heparin	IV: 80U/kg bolus (max 5000U) takiben 18U/kg/sa inf SC: 150/200U/kg günde iki kez
Enoksaparin	1mg/kg SC günde iki kez veya 1.5 mg/kg SC günde bir kez
Dalteparin	200U/kg fünde bir kez veya 100U/kg günde iki kez
Nadroparin	171U/kg SC günde bir kez
Tinzaparin	175U/kg SC günde bir kez
Bemiparine	115U/kg SC günde bir kez (pratikte <50kg 5000U, 50-70 kg 7.500IU ve >70kg 10.000UI, >100kg 115U/kg SC günde bir kez)
Danaparoid	2000U SC günde iki kez

DMAH vücut ağırlığına göre tedavi dozu ayarlanarak 4-6 saatlik maksimum antiXa değerler 0.6-1.2 TU/mL tutularak takibi yapılır. (40) UFH takibinde ise

yükleme dozundan 446 saat ya da doz değişiminden 6 saat sonra günde en az 1 kez aPTT bakılmalı ve ortalama değerin 1.5-2 katı olmalıdır. Tedavi takibinde Xa değerleri 0.3-0.7 IU/mL olması hedeflenir. (41)

Doğum eylemi başlamadan veya sezaryenden 36 saat önce DMAH tedavisi kesilip UFH tedavisine geçilmelidir. Doğumdan 4-6 saat önce UFH kesilerek doğumdan 6 saat sonra kanama vb komplikasyon yoksa UFH tedavisi yeniden başlanabilir. Anne sütüne DMAH ve UFH geçmediği için emzirenlerde güvenle kullanılabilir. Vitamin K antagonistinin aktif formu süte geçmediği için emziren hastalarda kullanılabilir. Doğumdan 2 gün sonra VKA başlanabilir. INR düzeyi 2-3 arasında tutulmalıdır.(22) Gebelikte PE gelişmişse antikoagulan tedavi en az 3 ay devam etmelidir. Eğer süre doğumda tamamlanıyorsa, doğum sonrası tedavi 6 hafta daha sürdürülmelidir.(26)

5.4. İnfirior Vena Kava (İVK) Filtresi

Rutin olarak kullanımı ile ilgili yeterli çalışma ve kanıt yoktur. Gebelikte İVK filtresi ile ilgili henüz çok tecrübe olmamasına rağmen pul- moner emboliden kaçınmak amacıyla kullanılabilir. Gebelerde İVK filtresi yerleştirilmesi ile ilgili endikasyonlar gebe olmayan hastalarla aynıdır. Antikoagulan tedavinin kontraendike olduğu veya efektif olmadığı durumlarda, komplikasyon gelişmesi durumunda uygulanabilir.(39,42,43)

5.5. Trombolitik Tedavi

Gebelerde kontraendikasyonu bildirilmemesine rağmen ciddi hipotansiyon veya şok tablosunda olan yüksek riskli hastalarda kullanılabilir.(21) Streptokinaz, TPA gibi trombolitikler plasentadan geçmez.(44)

5.6. Endovasküler ve Cerrahi Tedavi

Gebelerde kullanılan endovasküler yöntemlerle ilgili çalışmalar sınırlı sayıda. Bununla birlikte sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan bu çalışmalardan edinilen tecrübeler göre, ultra- sonografi eşliğinde perkutan aspirasyon trombektomi yöntemi gebelerde akut ve subakut iliofemoral derin ven trombozunda trombüs uzaklaştırmak için güvenli ve efektif bir yöntem olarak kullanılabilir. Tecrübeli merkezlerde yapılması önerilir.(45) Kateter aracılı tromboliz bir diğer yöntem olup, gebelerde radyasyonun fetus üzerindeki etkisinden kaçınmak amacıyla ilk trimesterde yapılması önerilmez. Özellikle doğum sonrası iliofemoral DVT si olan genç hastalarda tercih edilebilir. Son

yıllarda artan tecrübelerle rağmen gebelerde endovasküler tedavinin gelişimi için daha geniş hasta grup- ları üzerinde yapılan prospektif çalışmalara ve uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır. (43)

Cerrahi tedavi ile ilgili yine sınırlı çalışmalar mevcuttur. Dueppers ve ark. nın 82 hasta üzerinde yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada pıhtının lokalizasyonu, yeri, morfolojisi ve en önemlisi hastanın tercihi göz önüne alarak bir tedavi yönteminin belirlenmesinin ve cerrahi ya da endovasküler tedavinin tecrübeli ellerde yapılmasının oldukça önemli olduğu bildirilmiştir.(46)

5.7. Mekanik Yöntemler

Akut DVT hastalarında ağrı ve ödemi azaltmak için alt ekstremite elevasyon ve kompresyon bandajları kullanılmalıdır. Alt ekstremitedeki şişlik azaldığında uygun elastik kompresyon çorapları ile hasta mobilize edilerek komp- resyon tedavisi devam etmelidir. Eğer kompresyon tedavisine 2 yıla kadar düzenli olarak devam edilirse proksimal DVT den sonra posttrombotik sendrom gelişme insidansı %40 ile %50 oranında azaltılabilir. (30) 2011 ESC ki- lavuzunda, yüksek riskli gebelerde doğum öncesi ve sonrası dönemde (Sınıf I,kanıt düzeyi C) ve orta derecede riskli gebelerde gebelik sırasında ve doğum sonrasında basısı ayarlanabilen kompresyon çoraplarının kullanılması önerilmektedir. (47,48)

TABLO-5: 2018 ESC Gebelikte Kardiovasküler Hastalıkların tedavisi Klavuzu (22)

Gebelerde Venöz Tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisi için öneriler	Öneri Sınıfı	Kayıt Düzeyi
DMAH, gebe hastalarda VTE nin önlenmesi ve tedavisi için önerilmektedir.	I	B
Yüksek riskli kadınlar için kiloya bağlı profilaktik DMAH verilmesi önerilir.	I	B
Tüm kadınlarda hamilelik öncesi veya erken gebelikte VTE için risk faktörlerinin belgelenmiş bir değerlendirilmesi önerilir.	I	C
DMAH ın terapatik dozunun vücut ağırlığına göre olması önerilir.	I	C
Pulmoner emboli hastalarını yönetmek için trombolitikler yalnızca şiddetli hipotansiyon veya şoku olan hastalarda önerilir.	I	C

Yüksek riskli kadınlardan dopğumlardan en az 36 saat öncesinde DMAH ın UFH'ye değiştirilmesi ve beklenen doğumdan 4-6 saat öncesinde infüzyonun durdulması önerilir. Rejyonal anesteziden önce aPTT normal olmalıdır.	I	C
Teropatik DMAH kullanan düşük riskli kadınlarda, son DMAH dozundan 24 saat sonra indüksiyon veya sezaryen yapılması önerilir.	I	C
OHHS ile komplike olan in vitro fertilizasyondan sonra kadınlar için ilk trimesterde DMAH ile tromboprofilaksi önerilir.	I	C
Doğum öncesi antikoagülasyon alan kadınlarda oksitosin ile doğumun üçüncü aşamasının aktif olarak yönetilmesi düşünölmelidir.	IIa	C
Kompresyon ultrasonu negatifse, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi veya ventilasyon perfüzyon taraması kullanmadan önce pelvik trombozu teşhis etmek için manyetik rezonans venografi kullanılması düşünölmelidir.	IIa	C
Terapötik DMAH kullanan kadınlarda, tamamen antikoagüle iken spontan doğum riskinden kaçınmak için planlı doğum yaklaşık 39 hafta civarında düşünölmelidir. (DMAH, protamin ile sadece kısmen tersine çevrilir)	IIa	C
Direk oral antikoagölonlar gebelikte önerilmez	III	C

6. Bulguların Özeti Ve Öneriler (49)

6.1. Sağlam bilimsel verilere dayanan (kanıt seviyesi A olan) öneriler

- Semptomlar veya bulgular yeni başlangıçlı derin ven trombozunu gösteriyorsa, yapılması tavsiye edilen ilk tanı testi proksimal venlerin kompresyon ultrasonudur.

6.2. Sınırlı bilimsel verilere dayanan (kanıt seviyesi B olan) öneriler

- Gebelikte tercih edilen antikoagölonlar heparin türevleridir.
- Postpartum dönemde kanama komplikasyonlarını arttırmamak için antikoagölan tedaviye en erken, vajinal doğumdan 4-6 saat, sezaryenden 6-12 saat sonra yeniden başlamak gerekir.

- Warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve fraksiyone olmayan heparin anne sütüne geçmediğinden bebekte antikoagölan etki göstermezler ve laktasyon döneminde kullanılabilirler.

6.3. Uzman görüşüne dayanan (kanıt seviyesi C olan) öneriler

- Tromboz hikayesi olan ve nedeni kapsamlı olarak araştırılmamış kadınlar hem antifosfolipid antikor sendromu hem de kalıtsal trombofililer açısından test edilmelidir.
 - Mevcut gebeliği süresince akut tromboembolizm geçiren veya mekanik kalp kapağı gibi venöz tromboembolizm riski yüksek olan bir kadına terapötik antikoagülasyon önerilmelidir.
 - Postpartum dönemde antikoagülan tedaviye tekrar başlanması planlanan durumlarda hasta mobilize olana ve antikoagülan tedavi alana kadar pnömatik kompresyon cihazı çıkarılmamalıdır.
 - Terapötik veya profilaktik antikoagülan alan kadınlara gebeliğin en geç son ayında, düşük molekül ağırlıklı heparin yerine yarılanma ömrü daha kısa olan fraksiyone olmayan heparin verilmelidir.
 - Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda, son profilaktik dozdan 10-12 saat, son terapötik dozdan 24 saat sonrasında kadar nöroaksiyal blok yapılmamalıdır.
 - Sezaryen olmadan önce tromboprofilaksi almamış tüm kadınlara pnömatik kompresyon cihazları önerilmelidir.

Kaynakça

1. Claire McLintock. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol 2014;28:519–536
2. Shannon M. Bates. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. Thrombosis Research 2003;108:97– 106.
3. Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelikve kalıtsal trombofililer. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 6:43 – 50.
4. Andra H. James Gebelikte tromboemboli: rekürrens riskleri, önlenmesi yönetimi Current Opinion in Obstetrics and Gynecology Türkçe baskı, 2009 3-2.
44. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost 2008;6:632–637.
5. Mc Lintock C. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. Best Prac Research Clinic Obstet Gynaecol 2014;28: 519–536.

6. Friedman AM, Ananth CV, Lu Y-S, D'Alton ME, Wright JD. Cesarean Delivery: Original Research

7. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353:1258-65.

8. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultra- sound study of gestational and postural changes in the de ep ve no us system of the leg in preg nancy. *Br J Obstet Gynate col* 1997; 104:191-197.

9. Whitty J, Dombrowski M. Respiratory diseases in pregnancy. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, edi- tors. Normal and p roblem pregnancies. NYC: Chur- chill Living stone; 2002. pp. 1033-1064.

10. Bergrem A, Dahm AE, Jacobsen AF, Mowinckel MC, Sandvik L, Sandset PM. Resistance to activa- ted protein C is a risk factor for pregnancy- related venous thrombosis in the absence of the F5 rs6025 (factor V Leiden) polymorphism. *Br J Haematol* 2011;154(2): 241-7.

11. Kujovich JL. Hormonlar ve gebelik: Kadınlar için tromboembolik riskler. *Br J* 2004;126(4):443-54. *Haematol* 2. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. insidans ve post- pulmoner emboli için risk faktörleri Doğum dönemi. *J Tromb Haemost* 2010; 8(5):998-1003.

13. Şahin Bozok, Ülkü Mete Ural Gebelikte Derin Ven Trombozu:Epidemiyoloji, Patogenez, Tanı ve Tedavi Yaklaşımı Türkiye Klinikleri *J Cardiovasc Surg-Speci- al Topics* 2015;7-3-

14. Ian A. Greer, M.D. Pregnancy Complicated by Ve- nous Thrombosis N. *Engl J Med* 2005;373-6.

15. James AH, Jamison MG, Branczoi LR, Myers MR. Venous tromboembolism during pregnancy and thepostpartum period: incidence, risk factors, and mortality *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 1311-5

16. Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelikve kalıtsal trombofili. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6:43 – 50.

17. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM. Nel son Percy C Grainge M. Risk of first venous

thromboembolism in and around pregnancy a population-based cohort study. *Br J Haematol*

2012;156(3) 366-73

18. Çağlayan E. K. ve ark Gebelik ve Venoz Trombo- embolizmPregnancy and Venous Thromboembo lism *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp* 2015; volum 12 say 1 48-51

19. Paul E. Marik, M.D., and Lauren A. Plante, M.D., MPH. Current Concepts: Venous Thromboembolism: Disease and Pregnancy December 2008 New England Journal of Medicine 359(19):2025-33.

20. Wee-Shian Chan MD MSc., Frederick A. Spencer MD, Jeffrey S. Ginsberg MD Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy CMAJ 2010;April-182(7).

21. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum findings from the RIETE Registry Thromb Haemost 2007;97:186-90. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink W, Bauersachs

22. J,Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et all. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal 2018; 39: 3165-3241.

23. Mclean KC, James AH. Diagnosis and management of VTE in pregnancy, Clin Obstet Gynecol. 2018 Jun 61(2):206-218.

24. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. J Obstet Gynaecol 2008;28:222-223.

25. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, et all. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: Prospective study. BMJ 2012;344:e2635

26. Arseven O, Bingöl Z, Ongen HG, Uzun O, Okumuş NG, Özgür ES, et all. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. Türk Toraks Derneği. 2021:88-99.

27. Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, Rey E, MJ, et all Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy N. 308. J Obstet Gynaecol Can The 2014;36(6)527-53.

28. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S. Phillippe HM. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. Journal of Pharmacy Practice 2014, Vol. 27(3) 243-252.

29 Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. Am J Med Genet. 1993;45(1) 17-21.

30. Linnemann B, Seelbach-Goebel B. Heimerl 5, Hart C. How Do We Treat Pregnancy-Related Venous Thromboembolism? Hämostaseologie 2020;40:54-63.

31. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Se venth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 6275-6445

32. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 suppl):e619s-e7265,

33. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Xarelto 1 [rivaroxaban] Tablets for Oral Use Package Insert. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2011.

34. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(2):102-108.

35. Turpie AGG, Kreuz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2012;108(5):876-88.

36. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. Thromb Haemost 2016;116(04):651-658.

37. Arseven O, Bingöl Z, Öngen HG, Uzun O, Okumuş NG, Özgür ES, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu. Türk Toraks Derneği. 2021:52-61..

38. Che YCA, Dzarr AA, Ismail AA, Nik LNZA, Jacqueline JH. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010.

39. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J thromb Thrombolysis (2016) 41:92-128.

40. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):8445-8865

41. Garcia DA, Baglin 18, Weitz II, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e24S-e435.

42. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: case report and review of literature. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2009;49(3):331-3.

43. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7 (Suppl 3):309-319.
44. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002;162: 1221-1227.
45. Gedikoğlu M, Oğuzkurt L. Endovascular treatment of iliofemoral deep vein thrombosis in pregnancy using US-guided percutaneous aspiration thrombectomy. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:71-76.
46. Dueppers P, Grabitz K, Li Y, Schelzig H, Wagenhäuser MU, Duran M. Surgical management of iliofemoral vein thrombosis during pregnancy and puerperium. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2016;4:392-9.
47. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal* 2011;32:3147-3197
48. Yaşar Z, Talay F, The Management of Thromboembolic Diseases in Pregnancy, *Abant Med J* 2015;4(3):302-308, doi: 10.5505/abantmedj.2015.26214
49. Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 118:718–29.

BÖLÜM III

İNOVASYON VE SAĞLIK TEKNOLOJİSİNİN CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

The Impact of Innovation and Health Technology on Sexual and Reproductive Health

NACIYE KARA¹ & NERİMAN SOĞUKPINAR²

¹(Ebe), Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Öğrencisi

E-mail: naciyekara237@gmail.com

ORCID: 0009-0006-7164-2360

²(Prof. Dr.), Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı

E-mail: neriman.sogukpinar@ege.edu.tr

ORCID: 0000-0001-7084-2471

1. Giriş

Latince kökenli olan inovasyon kelimesi Türk Dil Kurumunda “yenilik” anlamına gelmektedir. İnovasyon, bireye, gruba veya daha geniş bir topluma önemli ölçüde fayda sağlamak için tasarlanmış, ilgili benimseme biriminde yeni olan fikirlerin, süreçlerin, ürünlerin veya prosedürlerin bir rol, grup veya kuruluş içinde kasıtlı olarak tanıtılması veya uygulanması olarak tanımlanabilir. (1) Sağlık sisteminde inovasyon amacı topluma eşit, düşük maliyette, yüksek kalitede sağlık sistemini sunmaktır. İnovasyon sağlık sisteminde teknoloji odaklı, hizmet odaklı ve örgütsel olmalıdır. Yeni tanı yöntemleri, yeni cihazlar, yeni ilaçlar yeni sunum sistemleri, yeni hastane sistemlerinin geliştirilmesi inovasyonun temelini oluşturmaktadır. Sağlık alanında inovasyonun gelişmesi hasta ve çalışan güvenliği içinde önemlidir. Ayrıca hasta ve çalışan beklentilerine yanıt vererek, sürecin yönetimini kolaylaştırarak kesintisiz hizmet vermeyi de sağlamaktadır. (2) Kadın sağlığında inovasyon ve teknoloji sadece gebelik,

doğum ve postpartum dönemde değil kadının yaşamı boyunca üreme ve cinsel sağlığında önemli yer almaktadır. (3)

2. İnovasyon

Latince kökenli “innovatus” sözcüğünden köken alan inovasyon kavramı “toplumsal, kültürel ve idari ortamda yeni yöntemlerin kullanılmaya başlaması” anlamına gelmektedir. (4) Türk Dil Kurumu (TDK) inovasyon kavramını “yenilik” olarak tanımlamaktadır. (5) İnovasyon kavramı ilk kez 1934’te Avusturyalı ekonomist Joseph Schumpeter tarafından ele alınmıştır. Schumpeter’e göre inovatif girişimcilik kapitalist ekonomik girişimlerde önemli role sahiptir ve kalkınmanın itici gücü olmuştur. (4,6). Ünlü yönetim gurusu Peter F. Drucker göre inovasyon; bir disiplin olarak sunulma, öğrenilme ve uygulanma özelliğine sahiptir. (4)

2.1. İnovasyon ve Sağlık

İnovasyon, bireye, gruba veya daha geniş bir topluma önemli ölçüde fayda sağlamak için tasarlanmış, ilgili benimseme biriminde yeni olan fikirlerin, süreçlerin, ürünlerin veya prosedürlerin bir rol, grup veya kuruluş içinde kasıtlı olarak tanıtılması veya uygulanması olarak tanımlanabilir. Sağlık kuruluşlarının tümü, tıbbi bilgilerin, teknolojilerin ve diğer sağlık sistemleriyle ilişkilerin sürekli akış halinde olduğu bir ortamda güncel kalma gibi zahmetli bir görevle karşı karşıyadırlar. Aynı zamanda, nüfusun demografik yapısı değişmekte, genel olarak hasta sayısı ve birden fazla hastalığı olanlar artmaktadır. Ayrıca, hükümetler üzerinde kaliteyi artırırken sağlık maliyetlerini düşürme baskısı, gelişmiş dünyanın her yerinde hız kesmeden devam etmektedir. Sağlık alanındaki kamu ve özel sektörler artan beklentileri olan hastalara daha verimli ve daha kaliteli sağlık hizmetleri sunmak amacıyla yeni iş birliği ağları kurmaktadır. Ayrıca tıp ve teknolojideki hızlı gelişmeler radikal olarak yeni uygulamalar için güzel fırsatlar oluşturmaktadır. (1)

Sağlık hizmetleri için inovasyon önemli bir role sahiptir. İnovasyonu kalite, güvenlik, çıktılar, verimlilik ve maliyeti düzeltmeyi amaçlamakla birlikte yeni hizmet, fikir, süreç veya tedavi, teşhis, önlem, araştırma ve eğitim geliştirmeyi amaçlayan ürün olarak görmektedirler. (7)

Sağlık sektöründe yenilik ihtiyacını yönlendiren güçleri keşfetmek için kavramsal bir çerçeve yapan Akenroye’ ye göre sağlık sektöründe; teknolojik değişiklikler, bütçe kesintileri, kalıcı ve uzun vadeli sağlık sorunları, değişen hasta ihtiyaçları, tedarik zinciri gereklilikleri, sosyal endişeler, sürdürülebilir

yükümlülükler gibi faktörler inovasyon ihtiyacının gerekli olduğunu göstermektedir. (8)

3. Sağlık Teknolojileri

Sağlık teknolojisi, Dünya çapında sağlık hizmetlerini sağlamak ve sunmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. (9) Son yıllarda teknoloji alanında hızlı gelişim ve değişim yaşanmaktadır. Sağlık sektöründe de son zamanlarda hızlı teknolojik gelişmeler yaşanmaktadır. Hastalıkların tanı ve tedavisinde teknolojik aletler önemli rol oynamaktadırlar. Dünya genelinde gelişen yeni teknolojiler ve pandemi sağlık hizmetlerini sunmada önemli değişiklikler olmuştur. Pandemi ile birlikte uzaktan sağlık hizmetlerini yürütme ile ilgili yönetmelik çıkmış ve uzaktan sağlık sistemlerini yürütmede altyapı oluşturmuştur. Sağlık alanında teknolojide büyük gelişmeler e-sağlık alanında olmuştur. Dijital hastane, tele-tıp, robotik uygulamalar, m-sağlık gibi uygulamalar e-sağlık kapsamına girmektedir. (10,11)

3.1. Sağlık Teknolojilerinin Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığında Kullanımı

Teknolojik gelişmeler sağlık sektöründe giderek daha fazla yer kaplamaktadır. Cinsel sağlık ve üreme sağlığında tanı ve tedavisinde teknolojik cihazların önemli yeri bulunmaktadır. (12)

Kadın sağlığında inovasyon ve teknoloji sadece gebelik, doğum ve postpartum dönemde değil kadının yaşamı boyunca üreme ve cinsel sağlığında önemli yer almaktadır. Ayrıca kadının toplumsal rolünün gelişmesinde de etkilidir. Kadının hayatında inovasyon sağlanarak, kadınlara eğitim verilerek kadının cinsel ve üreme sağlığında söz hakkına sahip olarak yaşadığı toplumda kendisi ile ilgili fırsatların gelişmesine yardımcı olunur. (3)

İnovasyon ve sağlık teknolojileri geliştikçe kadın sağlığı hizmet alanında; kadın sağlığında ve hastalıkların önlemi, tanı, tedavi ve rehabilitasyonunda, gebelik takibi, doğum sürecinde kullanımı yaygınlaşmıştır. (3)

3.2. Yapay Zeka

Yapay zeka kullanımı birçok sektörde olduğu gibi sağlık sektöründe de artış göstermektedir. Farklı boyut ve farklı uzmanlıklara sahip sağlık kuruluşları, yapay zekanın nasıl geliştiğini, hastaların bakımlarına ve ihtiyaçlarına yardımcı olduğu, aynı zamanda maliyeti düşürüp verimliliği arttırmıştırdan kaynaklı yapay zeka kullanımını arttırmıştır. Sağlık alanında gelişen yapay zeka araçları sağlık sistemine önemli destek sağlamaktadır. Bu araçlar insanın yerini almasa

da teşhise, sağlık alanında daha iyi sonuçlar alınmasına ve doğruluk elde etmesine yardımcı olmaktadır. (13)

3.3. Sağlık Teknolojilerinin Kullanım Alanları:

3.3.1. e-Sağlık

Mobil sağlığın geçmişine bakıldığında 1960'lı yıllarda astronotların sağlık durumunu değerlendirmeye başlamıştır. Daha sonrasında ilk tıbbi cihaz olan kalp atım hızını ölçen cihaz üretilmiştir. Akıllı uygulamaların yaşamımıza girmesiyle beraber e- sağlık uygulamaları artmıştır (14)

Zaman ve yer kısıtlaması olmayan elektronik sağlık (e Sağlık), hasta güçlendirme ve değere dayalı sağlık hizmetleri için çözümler sunar. Üreme çağındaki kadınlar özellikle internet, sosyal medya ve akıllı telefon uygulamalarının sık kullanıcılarıdır. Bu nedenle gebe fetal ve maternal durumlar için tele tıp ile e-Sağlık destekli sağlık bakımı için birincil aday gibi görünmektedir (15)

3.3.2. Robotik Cerrahi

Laparoskopi jinekolojide 1980'lerin sonlarına doğru kullanılmaya başlamıştır. İlk kullanılmaya başladığı dönemde minimal invaziv girişimler ve tanı amacıyla kullanılmış. Daha sonrasında karmaşık cerrahi müdahalelerde ve onkoloji alanında kullanımını sürdürmüştür. Da Vinci sisteminin jinekolojide kullanımına 2004 yılında onay verilmesinden sonra kullanımı yaygınlaşmıştır. Tübal reanastomoz ilk robotik cerrahi olgusudur. Jinekolojide benign, maling vakalarda, histerektomi, myomektomi, sakrokolpopeksi, vezikovajinal fistül onarımı ve endometriozis cerrahisinde robotik cerrahi kullanılmaktadır. (16)

3.3.3. Gebelikte Yapay Zeka Kullanımı

Yaygın olarak kullanılan bir yapay zeka yöntemi olan makine öğrenimi, erken doğum, doğum ağırlığı, preeklampsi, mortalite, hipertansif bozukluklar ve doğum sonrası depresyonu tespitite kullanılmaktadır. Yapay zekaya dayalı metodolojiler, doğum kusurlarının doğum öncesi teşhisini ve yardımcı üreme teknolojisindeki sonuçları iyileştirme potansiyeline sahiptir. Gerçek zamanlı elektronik sağlık kaydı ve yapay zeka kullanan tahmine dayalı modelleme, özellikle düşük kaynak ortamlarında gestasyonel diyabetli kadınların fetal izlenmesinde erken başarı elde etmiştir. (17)

3.3.4. *Pospartum Dönemde Depresyonda Yapay Zeka Kullanımı*

Doğum sonrası depresyon (PPD), ciddi sonuçları olan doğumdan sonra en sık görülen, annelerin ve yeni doğan bebeklerin iyilik halini olumsuz yönde etkileyen en yaygın hastalıklardan biridir. Şu anda, etkili tarama stratejileri ve yüksek kaliteli klinik deneyler bulunmamaktadır. PPD'yi tahmin etmek için elektronik sağlık kayıtlarından (EHR'ler) büyük miktarda ayrıntılı hasta verisinden yararlanma yeteneği, etkili klinik karar destek müdahalelerinin uygulanmasını sağlayabilir. 2000 ile 2017 yılları arasında ilk kez canlı doğum yapan Birleşik Krallık'tan 266.544 kadının EHR verilerini analiz eden bir çalışma yapılmış. Çok sayıda sosyo-demografik ve tıbbi değişken çıkarılmış ve doğumdan sonraki yıl boyunca PPD riskini tahmin eden bir makine öğrenimi modeli oluşturulmuş. Modelin performansını çoklu doğrulama metodolojileri kullanarak değerlendirilmiş ve doğruluğunu tek başına bir araç olarak ve standart ankete dayalı taramaya ek olarak Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği (EPDS) ile ölçülmüş. Sonuç EHR verilerini kullanarak PPD risk tahmini, risk altındaki kadınların daha erken (konsepsiyon öncesi) ve daha doğru bir şekilde tanımlanmasına, zamanında müdahalelere ve anne ve bebek için potansiyel olarak iyileştirilmiş sonuçlara izin vererek, PPD taraması için tamamlayıcı bir niceliksel ve nesnel araç sağlayabilir olarak bulunmuş. (18,19)

3.3.5. *In Vitro Fertilizasyonda (IVF) Yapay Zeka Kullanımı*

Yapay zeka uygulamalarının üreme tıbbında kullanılması önemli bir gelişmedir. IVF tedavisinde yapay zeka önde gelmektedir. Son on yıl içinde, embriyo kültür tekniklerinin otomatikleştirilmesi için 'döner kapı' haline gelen hızlandırılmış mikroskopi de dahil olmak üzere çeşitli teknolojik gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Eskiden klasik morfolojik değerlendirme, embriyo fertilizasyon sürecinde blastokist seçimi için en yaygın yaklaşımı oluşturmaktaydı. Bununla birlikte, hızlandırılmış görüntülemenin kullanılmasıyla, canlı embriyoların seçimi için morfolojik görünüm ve morfokinetik olaylar izlenebilir ve değerlendirilebilir. Ancak embriyo değerlendirme ve transfer süreci, diğer klinisyen temelli incelemelerin çoğu gibi öznel olabilen embriyologlar tarafından belirlenir. Yapay zeka ile canlı embriyoların otomatik bir şekilde tanınması ve seçilmesi için gelişmiş görüntü rekonstrüksiyonu sağlayarak bu sürecin optimizasyonunu ve standardizasyonunu kolaylaştırabilir. (20)

3.3.5. Evde Fetal Kalp Hızının Takibi

Kadın doğumda telemonitoring sisteminin kullanımı önemli yere sahiptir. Özellikle riskli gebeliği (çoğul gebelik, plasenta yapışma anomalileri, kronik hastalıklar) olup sık takip gerektiren durumlarda önemli konfor oluşturmaktadır. Özellikle hareketlerinin kısıtlanması istenilen gebelerin (plasenta yapışma anomalileri, kalp hastalıkları) hekimiyle iş birliği içinde cihazı kullanmaları anne bebek hayatı için kurtarıcı role sahip olabilmektedir. Cihazların verileri kayıt altına alması ve hastane sistemine yüklenmesi gebenin antenatal takibinde riski tespit etmeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca cihazı kullanırken yatağa bağlı kalmaması gebenin konforunu sağlamaktadır. (21)

3.3.6. Covid 19 Pandemisinde Gebelikte Tele-Sağlık Kullanımı

Pandemi süresince gebeler sağlık kuruluşuna erişememe, takibini yaptıramama ve riskli durumlarda hastanede başvuru yapmada gecikme yaşamışlardır, gebelik takipleri aksamış ve gebelerde strese yol açmıştır. Gebelere verilmesi gereken eğitimlerde aksamıştır. Bu durumlardan kaynaklı tele-sağlık kullanımı yaygınlaşmıştır. Tele-sağlık kullanılarak gebelere bakım, eğitim ve danışmanlık verilebilmektedir. Ebeler tele-sağlık sistemini kullanarak gebelik ve doğuma hazırlık, anne sütü ile beslenme, yenidoğan bakımı gibi eğitimleri verebilirler. Ayrıca teması azaltmasından dolayı hasta ve sağlık personelinin pandemi gibi durumlarda bulaşıcı hastalıklardan korumasına yardımcı olmaktadır. (22)

3.3.7. Sosyal Medya ve Gebelik

Hastaneler sağlık konuları hakkında instagram gibi sosyal medyayı kullanarak kısa bilgiler, yapılan başarılı ameliyatlara veya robotik cerrahiyle yapılan zorlu ve başarılı ameliyatlara paylaşılarak hastalara motivasyon vermektedir. Yapılan çalışmalarda hastaneler sosyal medyayı kullanarak hedef kitlelere ulaşmayı başarmışlardır. Gebelik ve doğum süreci ile bilgiler vererek kişileri bilgilendirmişlerdir. Ayrıca kurumlar sosyal medyayı kullanarak soru, istek, şikayet gibi durumları çözüme hızlı kavuşturabilirler. (23)

3.3.8. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklardan Korunmada Sosyal Medyanın Yeri

Ülkemizde yaşayan gençlerden üçte biri cinsel deneyim yaşamışlardır. Gençlerin cinsellikle ilgili bilgileri eksiktir ancak bilgi alma konusunda ise

isteklidirler. Gençlerin cinsel açıdan aktif oluşu ve güvenli cinsel ilişkide bulunmamaları bulaşıcı hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Yapılan araştırmalarda gençler bulaşıcı hastalıklarla ilgili bilgileri sosyal medya aracılığıyla öğrenmektedirler. (24)

3.3.9. Uterus Transplantasyonunda Uterus Biyomühendisliğinin Yeri

Mutlak uterin faktör infertilitesi kadınlarda infertilite vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Mutlak uterin faktör infertilitesi yaşayan kadınlar çocuk sahibi olabilmeleri için yardımcı üreme teknikleri ve tüp bebek tedavisi şimdiye kadar başarısız kabul edilmekteydi. Bu kadınlar evlat edinme veya ülkesinin yasal kurallarına uygunsuz taşıyıcı annelikle çocuk sahibi olabilirler. Uterus transplantasyonu ile kadınların çocuk sahibi olabilmeleri için yeni fırsatlar doğmuştur. İlk uterus transplantasyonu 2000 yılında Suudi Arabistan da gerçekleşmiştir fakat başarısız olmuştur. İlk canlı doğum 2014 yılında İsveç'te olmuştur. (25) Uterus transplantasyonunda katı donör kriterleri ve sınırlı donör organ mevcudiyetinden kaynaklı zorluklarla karşılaşmaktadır. Ayrıca alıcının doku reddini önlemek için immünsüpresyon uygulamasına ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat bu ilaçlar enfeksiyonlara karşılık duyarlılık, nefrotoksisite, diyabet ve belirli maligniteler olmak üzere çeşitli olumsuz yan etkilere neden olabilirler. Bu nedenle organ biyomühendisliği son zamanlarda transplantasyon camiasında büyük ilgi görmektedir. Biyomühendisliğin amacı, hastaya özel bir aşılama materyali oluşturmak için hastanın kendi hücreleri tarafından kolonize edilebilen bir biyomateryal kullanarak organ yetersizliği engellerini ve immün baskılama engelini aşmaktır. Biyomühendisler birçok hayvanda uterus onarımı için uterus biyomühendislik çalışmaları yapmışlar ve umut edici biyomühendislik stratejileri göstermişlerdir. Son on yılda uterus biyomühendisliği ile çok sayıda bağımsız gruptan ikna edici kanıtlarla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Kemirgen ve tavşan modellerinde kısmi uterus onarımı için faydalı yapılar oluşturulmuş ve koyun modeli başta olmak üzere büyük hayvan modelleri için uterus iskeletleri geliştirilmiştir. (26)

3.3.10. Genital Bölgede Kozmetik Cerrahi

Kozmetik cerrahi terimi, normal bir anatominin görünümünde veya estetiğinde herhangi bir doğuştan veya sonradan anormallik olmayan bir değişikliği içeren işlem olarak ifade edilmektedir. Bundan farklı olarak, jinekoloji açısından rekonstrüktif cerrahi, doğuştan vajinal agenezi durumlarında vajina

oluşturmak için kadın cinsel organında yapılan cerrahi işleme denir. Kadın genital kozmetik cerrahide labioplasti, vajinoplasti, himenoplasti, gspot amplifikasyonu işlemleri yapılmaktadır. Genital kozmetik işlemleri 1990 yıllarından itibaren Amerikan kadınlar arasında popüler olmaya başlamıştır. Son on yılda kadın genital kozmetik işlemleri katlanarak küresel anlamda artış göstermiştir. Dış genital organ modifikasyonu en sık yapılan 20 estetik ameliyattan biri haline gelmiştir. Amerika'da gerçekleştirilen labioplasti ameliyatları 2011 yılında 2.142 iken 2018 yılında 12.756'ya yükselmiştir. (27)

3.3.11. Kadın Doğumda Trombositten Zengin Plazma (PRP) Kullanımı

Trombositten zengin plazma (PRP) otolog kanın plazma fraksiyonunun taban çizgisinin üzerindeki trombosit konsantrasyonuna sahip kısmıdır. PRP, yara iyileşmesi, kozmetik gibi alanlarda veya farklı patolojiler için yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Tıbbi bir hastalık yelpazesi için ameliyatsız bir tedavi seçeneği haline gelmektedir. PRP kullanımının amacı vücudun doğuştan gelen onarım ve yenilenme yeteneğini geliştirmektir. Son zamanlarda güvenli, cerrahi olmayan, biyolojik bir tedavi olmasından kaynaklı büyük ilgi görmüştür. PRP uygulaması ekonomik, basit, kolay uygulanabilir ve etkili olması nedeniyle yenilikçi bir yöntemdir. Ayrıca PRP tedavisinin enfeksiyon, kanama ve sinir hasarı gibi riskleri minimal görünmektedir

Jinekoloji alanında; deri lezyonları ve yara iyileşmesi, servikal ektopi, vulvar distrofide, vulva kanserinde rekonstrüktif cerrahide, over rezervinde azalma olan kadınlarda, ürogenital bozuklukların tedavisinde PRP uygulaması kullanılmaktadır.

□ Deri ve yara iyileşmesinde PRP kullanımı: PRP'nin anjiyogenez ve yara iyileşmesini desteklemesinden kaynaklı ülser, yara izi vb. durumlarda kullanılmaktadır.

□ Servikal ektopide PRP kullanımı: PRP uygulaması, lazer tedavisine göre daha kısa doku iyileşmesi süresi ve daha hafif yan etkiler sağlaması nedeniyle semptomatik Kadınlarda servikal ektopinin tedavisi için umut verici görünmektedir.

□ Vulva kanserinde rekonstrüktif cerrahide PRP uygulaması: Vulva rekonstrüksiyonundan önce trombosit jel uygulaması, lokal ileri vulva kanserini tedavi etmek için ameliyat sonrası yaranın bozulmasını önlemede etkili bir yöntemdir. (28,29).

4. İnovasyon ve Sağlık Teknolojilerinin Üreme ve Cinsel Sağlıkta Ebelik Hizmetlerine Etkisi

İnovasyon ve sağlık teknolojileri, üreme ve cinsel sağlık konusunda ebelik hizmetlerine önemli katkılar sağlamaktadır.

Telemedicine, ebelik pratiği üzerinde belirgin bir etkiye sahip bir teknoloji alanıdır. Telemedicine, hasta bakımını uzaktan sağlamayı mümkün kılar ve bu, genellikle ulaşılması zor olan veya yeterli sağlık hizmetlerine erişimi olmayan kişilere hizmet verme yeteneğini büyük ölçüde artırır. Bu, özellikle üreme sağlığı ve cinsel sağlık hizmetlerinde önemlidir, çünkü bu hizmetlere erişim genellikle stigmatizasyon ve kültürel tabular nedeniyle kısıtlıdır.

Bunun yanı sıra, sağlık teknolojileri aynı zamanda eğitim ve danışmanlık hizmetlerini de iyileştirebilir. Örneğin, mobil uygulamalar ve web tabanlı platformlar, gençlere ve yetişkinlere üreme sağlığı ve cinsel sağlık hakkında bilgi sağlama yeteneğini artırabilir. Bu tür uygulamalar ve platformlar, genellikle geniş bir konu yelpazesini kapsar ve kullanıcılarına doğum kontrolü, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, gebelik ve diğer üreme sağlığı konuları hakkında bilgi sağlar.

Sağlık teknolojileri ayrıca sağlık kayıtlarının ve verilerin yönetilmesini de kolaylaştırabilir. Elektronik sağlık kayıtları (EHR), sağlık hizmetleri sağlayıcılarına hastaların geçmiş sağlık geçmişi ve mevcut durumu hakkında kapsamlı bilgi sağlar. Bu, daha etkin bir bakım sağlamak ve potansiyel sağlık sorunlarını erken tespit etmek için hayati önem taşır.

Ayrıca, sağlık teknolojileri ve inovasyonları, doğum öncesi ve postnatal bakım gibi spesifik ebelik uygulamalarını da iyileştirebilir. Örneğin, evde kullanılabilen fetal monitörler ve telemedicine uygulamaları, gebelerin evde güvenli bir şekilde takip edilmesini ve gerektiğinde tıbbi müdahaleye yönlendirilmesini mümkün kılar.

Bu nedenle inovasyon ve sağlık teknolojileri, üreme ve cinsel sağlık tesisleri ebelik hizmetleri geliştirme ve genişletme potansiyeline sahiptir. (30,31)

5. Ebelik Uygulamalarında İnovasyonun Önemi

İnovasyon, ebelik hizmetlerine bir dizi farklı şekilde etki eder ve genellikle hizmetlerin kalitesini, erişilebilirliğini ve etkinliğini artırır.

5.1. Teknoloji

Teknoloji inovasyonu, ebe hizmetlerini çok yönlü şekillerde etkilemiştir. Örneğin, taşınabilir ultrason cihazları ve dijital fetal izleme cihazları, ebe ve

anne adaylarına daha fazla bilgi sağlar ve sağlık sonuçlarını iyileştirebilir. Ayrıca, tele-tıp, özellikle kırsal ve uzak alanlarda, ebelerin gebe kadınlara daha iyi erişim sağlamasına ve daha iyi bakım sağlamasına yardımcı olabilir.

5.2. Eğitim ve Eğitim Yöntemleri

Eğitim teknolojisi inovasyonları, ebelerin eğitimini ve sürekli profesyonel gelişimini geliştirebilir. Örneğin, online öğrenme platformları ve sanal gerçeklik simülasyonları, ebelerin becerilerini genişletmesine ve bilgilerini güncellemesine yardımcı olabilir.

5.3. Yeni Uygulama Modelleri

İnovasyon, aynı zamanda ebe hizmetlerinin sunum şeklini değiştirebilir. Örneğin, doğum evleri veya entegre doğum merkezleri, doğum deneyimini daha doğal ve bütüncül bir hale getirerek geleneksel hastane doğumunu değiştirebilir.

5.4. Hizmet Dağıtımı

Dijital teknolojiler ve mobil uygulamalar, ebelerin hizmetlerini daha geniş bir kitleye ulaştırmasına yardımcı olabilir. Örneğin, gebelik ve doğumla ilgili bilgileri içeren mobil uygulamalar, ebelerin hastalarına bilgi vermesini kolaylaştırabilir.

Bu tür inovasyonların her biri, ebelik hizmetlerini geliştirerek, annelerin ve bebeklerin daha iyi sağlık sonuçlarına ulaşmasını destekler.

6. Sonuç

Sonuç olarak, inovasyon ve sağlık teknolojileri, cinsel sağlık ve üreme sağlığı alanında devrim niteliğinde değişiklikler sağlıyor. Teletıp'dan elektronik sağlık kayıtlarına, mobil uygulamalardan evde kullanılan sağlık izleme cihazlarına kadar bir dizi teknolojik gelişme, bu hizmetlerin erişilebilirliğini ve hacmini artırmıştır. Bu teknolojiler, bireylerin sağlıklarını yönetme şeklini değiştirirken, sağlık hizmetleri sağlayıcılarının da hizmetlerini daha etkili ve etkin bir şekilde sunmalarını sağlar. Bu nedenle, inovasyon ve sağlık teknolojileri, cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmetlerini şekillendiren anahtar faktörler olmaya devam edecektir.

Kaynakça

1. Länsisalmi H, Kivimäki M, Aalto P, Ruoranen R. Innovation in healthcare: a systematic review of recent research. *Nursing science quarterly*. 2006;19(1):66-72.

2. Bozbuğa N. Büyümlü Durumlarda Sağlık Sektöründeki Kadın Çalışan için Yeni İstihdam Alanları: Proaktif ve İnovatif Yaklaşımlar. Ulusal Sağlık Sektöründe Kadın. 2021;(23).

3. Karakaya BH, Akyol AŞ, Merih YD. Yapay Zekâ Teknolojisinin Perinatal Dönem Bakımına Entegrasyonu ve Uygulama Örnekleri. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi. 2022;5(2):1-11.

4. Elçi Ş, Karataylı İ. İnovasyon Rehberi: Kârlılık ve Rekabetin Elkitabı. Technopolis Group Türkiye; 2008. 1-80.

5. Türk Dil Kurumu Kütüphanesi. (Erişim Tarihi: 8 Nisan 2022)

6. Akyürek Mİ. İnovasyon ve liderlik. Uluslararası Liderlik Çalışmaları Dergisi: Kuram ve Uygulama. 2020;3(1):15-24.

7. Pınar AVCİ, A. (2017). Sağlık Örgütlerinde İnovasyon. Kırklareli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 6(5), 24-36.

8. Akenroye TO. Factors affecting innovation in healthcare: a conceptual synthesis. Innovation Magazine.2012;17(2):1.

9. Ross J, Stevenson F, Lau R, Murray E. Factors that influence the implementation of e-health: a systematic review of systematic reviews (an update). Implementation Science. 2016;11(1):1-12.

10. Söyler S, Sula Averbek G. Sağlık Teknolojileri ve Metaverse: Potansiyel Uygulama Alanları ve Mevcut Engeller. Uluslararası Anadolu Akademik Online Dergisi Sağlık Bilimleri. 2022;8(2):138-166.

11. Resmî Gazete. Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik. Erişim Tarihi: 8 Nisan 2023. URL: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/02/20220210-2.htm>.

12. Alıcılar HE, Çöl Meltem. Halk Sağlığında Yapay Zekanın Kullanımı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;47(1):151-158.

13. Manne R, Kantheti SC. Application of artificial intelligence in healthcare: chances and challenges Current Journal of Applied Science and Technology. 2021;40(6):78-89. SSRN'den Erişim: <https://ssrn.com/abstract=4393347>.

14. Kopmaz B, Arslanoğlu A. Mobil sağlık ve akıllı sağlık uygulamaları. Sağlık Akademisyenleri Dergisi. 2018;5(4):251-255.

15. Van Den Heuvel JF, Groenhof TK, Veerbeek JH, Van Solinge WW, Lely AT, Franx A, Bekker MN. E-health as a new generation of perinatal care: an overview of the literature. J Med Internet Res. 2018;20(6):e202.

16. Doğan S, Şimşek T. Jinekolojide Robotik Cerrahinin Yeri. Akdeniz Tıp Dergisi. 2016;2(1):5-

17. Ramakrishnan R, Rao S, He JR. Perinatal health predictors using artificial intelligence: A review. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:1745506521104613. doi:10.1177/1745506521104613

18. Wang S, Pathak J, Zhang Y. Using Electronic Health Records and Machine Learning to Predict Postpartum Depression. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:888-892. doi:10.3233/SHTI190351.

19. Amit G, Girshovitz I, Marcus K, Zhang Y, Pathak J, Bar V, Akiva P. Estimation of postpartum depression risk from electronic health records using machine learning. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):630. doi:10.1186/s12884-021-04087-8.

20. Delanerolle G, Yang X, Shetty S, et al. Artificial intelligence: A rapid case for advancement in the personalization of Gynaecology/Obstetric and Mental Health care. *Women's Health*. 2021. doi:10.1177/17455065211018111.

21. Dilbaz B, Kaplanoğlu M, Kaya Dilek. Teletıp ve tele-sağlık: Geçmiş, bugün ve gelecek. *Eurasian J Health Technol Assess*. 2020;4(1):40-56.

22. Kızılkaya T, Aytaç SH, Yazıcı S. COVID-19 Pandemisinde Gebelik Dönemi ve Tele-Sağlık. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2020;36(3):189-198.

23. Güngör S. Türkiye'de hastanelerin Instagram kullanımı: Medical Park, Acıbadem ve Memorial sağlık grupları örneği. *Erciyes İletişim Dergisi*. 2019;6(2):1309-1324.

24. Aykan ŞB, Altındiş M, Ekerbiçer H, Aslan FG, Altındiş S. Üniversite Öğrencilerinin Sosyal Medya Kullanımı ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklarla İlgili Farkındalıkları. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;3(1):1-5. doi:10.30934/kusbed.35917.

25. Kendal E, Koplin J. The Moral Superiority of Bioengineered Wombs and Ectogenesis for Absolute Uterine Factor Infertility. *Cambridge Q Healthc Ethics*. 2022;31(1):73-82. doi:10.1017/S0963180121000827.

26. Padma AM, Brännström M, Hellström M. Uterus bioengineering as a future alternative to uterus transplantation. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022;49(3):72.

27. Panicker R, Pandurangan T. Cosmetic surgical procedures on the vulva and vagina-an overview. *Indian J Med Ethics*. 2021;1-4.

28. Galal M, Khalifa A, Abd El Hafez MY, Abd El Hafeez A, Abd El Moneem A. Platelet-rich plasma (PRP) in obstetrics and gynecology. *Egypt J Hosp Med*. 2021;83(1):889-894.

29. Tremellen K, Pacella-Ince L. An audit of clinical outcomes following ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in women with severe diminished ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022;62(5):767-772.

30. Boeldt DL, Wineinger NE, Waalen J, Gollamudi S, Grossberg A, Steinhubl SR, et al. Tüketiciler ve doktorlar yeni tıbbi teknolojiyi nasıl görüyor: karşılaştırmalı araştırma. *J Med Internet Res.* 2019;21(9):e14170.

31. Griggs C. Teletıp ve ebelik. *Ebelik Bugün.* 2020;(131):48-49.

BÖLÜM IV

POSTMENOPOZAL KADINLARDA OSTEOPROTEGERİN GEN POLİMORFİZMLERİ İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

*The Relationship Between Osteoprotegerin Gene Polymorphisms
and Bone Minerals Density in Postmenopausal Women*

ORKIDE PALABIYIK

*(Dr. Öğr. Üyesi) Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Edirne, Türkiye*

E-mail: orkide_69@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-3488-3740

1. Giriş

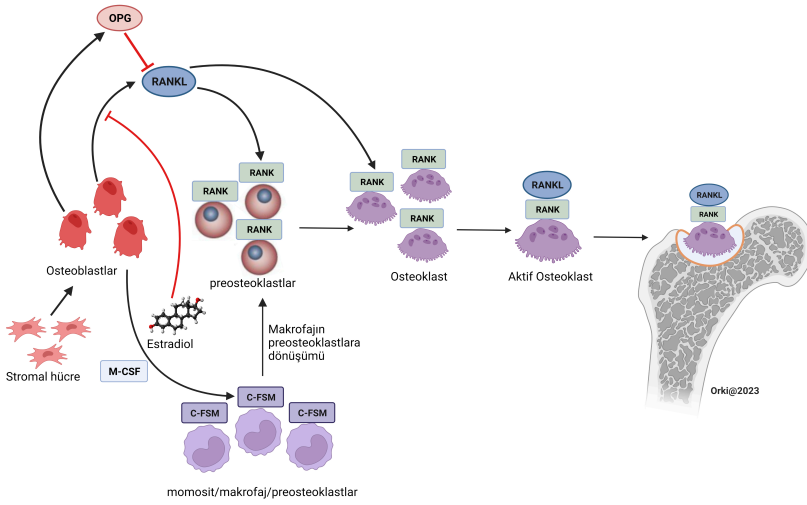
Osteoporoz (OP), düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik yapısının bozulması ile karakterize, frajite kırıklara neden olan önemli bir hastalıktır. Özellikle KMY, düşük ve osteoporoz riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda ve yaşlılarda görülme sıklığı çok fazladır. Kemiklerin yapım ve yıkımının fizyolojik mekanizmaları karmaşık bir sürece sahiptir. Bu süreçte etkin olan birçok hücre, madde, metabolit, hormon, fiziksel ve çevresel faktör bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda kemik yapımı ve yıkımı denge içerisinde. Büyüme dönemindeki kemikler dışında, kemiğin yapım ve yıkım hızları birbirine eşit olduğu için kemiğin toplam kütlesi sabit olarak kalır. Kemik kütlesi, iskeletin bütünlüğünün sağlanması, hareket yeteneğinin gerçekleştirilmesi ve kaslar için gerekli iyonların depo edilmesi bakımından önemlidir [1]. Kemik kütlesi birikimi intrauterin yaşamla başlar ve büyüme döneminde devam eder. Bu büyüme 23-35 yaşlarında en yüksek değere ulaşır ve genetik olarak belirlenir. Bu yaşlarda erkekler kadınlardan daha fazla kemik kütlesine sahiptir. Bu durum birkaç yıl değişmeden stabil kalır. Ancak

yaşlanma döneminde her iki cinsiyette de kemik kaybı artar ve kemik kütlesi oluşumu giderek azalır. Kemik kütlesindeki azalma kadınlarda menopoza öncesi yıkım arttığı için erkeklere göre daha hızlı olur ve menopozun başlangıcını takip eden birkaç yıl içerisinde hızlanarak devam eder. Bunun en önemli nedeni kemik kalsifikasyonun zayıf olması değil organik kemik matriksin azalmasıdır [2]. Kemiğin organik matriksinin üçte birlik organik kısmı başlıca kolajenden meydana gelmiş olan “osteoid” den, geri kalan üçte ikilik kısmı ise “ana madde” denilen mineral kristaller halinde jelatinöz bir yapıdan oluşur. Kollajen monomerleri hızla polimerize olarak kollajen liflerin ve osteoid dokunun oluşmasına neden olur. Kollajen lifler kemiğin kuvvet çizgileri ile beraber hareket eder ve kemiğe güçlü bir gerim direnci sağlar. OP’de kemikte osteoblastik aktivite normalden daha az olduğu için osteoid depolama hızı da azalır. Osteoid yapının azalması ve osteoklastik aktivitenin artması OP’de görülen frajite kırıkların başlıca sebebidir. OP’un en sık görülen nedenleri sıralanacak olursa; (1) Aktivite yokluğuna bağlı olarak, kemik üzerinde oluşması beklenen fiziksel stresin oluşmaması; (2) Sağlıksız beslenme koşullarının neden olduğu eksiklikler nedeni ile uygun protein matriksin oluşmaması; (3) Osteoid oluşumu için gerekli olan C vitamininin bulunmaması; (4) Östrojen hormonunun menopozdan sonra salgılanmaması; (5) İleri yaşlarda büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörlerinin önemli miktarda azalması ve (6) Sigara gibi olumsuz alışkanlıkların varlığı sayılabilir. Bu nedenlerin yanı sıra OP’de genetik faktörlerin de önemli rol oynadığı bilinmektedir [3-6].

2. Osteoproz’da Genetik Faktörler

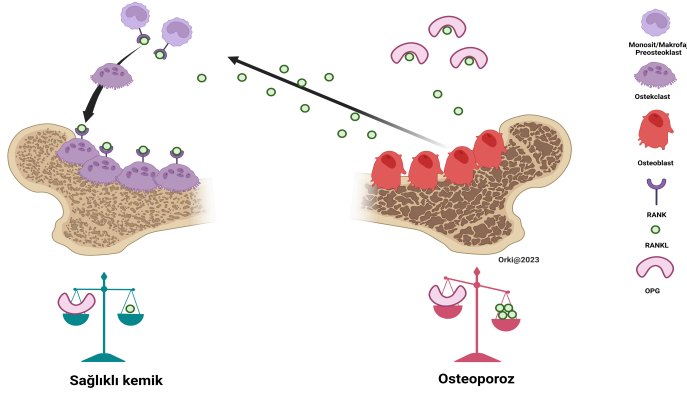
OP’de yapılan ikiz ve aile çalışmaları ile bireyler arası varyasyonun % 50-80’inden genetik faktörlerin sorumlu olduğunu bildirmektedir [7, 8]. Monozigotik ve dizigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalar genetik ve çevresel faktörlerin, KMY’ye katkısı açısından etkisini belirlemede yardımcı olur. Özellikle monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar genetik yapının aynı olması ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde sadece çevresel faktörlerden kaynaklanan farklılıkların bulunması nedeniyle daha da önem kazanmaktadır. Aynı ortamda yaşayan ve yaşlanan sağlıklı monozigotik ikizlerde kemik yapısı ve yoğunluğuna dair verileri benzer bulunmuştur. Bu bulgu kemik dokusunda genetik faktörlerin katkısını desteklemekte ve OP’ye olan yatkınlıklarının belirlenmesine olanak sunmuştur. Aile çalışmaları da OP’de genetik faktörlerin etkisinin olduğuna işaret etmektedir. Postmenopozal dönemde olan OP’li kadınların ve kızlarının KMY’lerinin benzer ve düşük olduğu, bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kırık risklerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Aile hikayesi, OP'ye dayalı kırık riski açısından göz önüne alınması gereken faktörlerden birisidir. OP hikayesi pozitif olan ailelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu durumun kırık oluşumunu arttırdığını göstermektedir. Kalça kırığı öyküsü olan anneye sahip kadınların, kalça kırığı öyküsü olmayan anneye sahip olanlara göre 2 kat risk taşırlar [9]. Ayrıca, ırksal farklılıkların da OP genetiğinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Benzer Yaş, boy, kilo, kalsiyum tüketimi ve fiziksel aktivite özelliklerine sahip siyahi kadınların beyaz ten rengine sahip kadınlara ile karşılaştırıldıklarında farklı iskelet bölgelerinde daha yüksek KMY değerine sahip oldukları görülmüştür [10]. Asya, Afrikan-Amerikan ve beyaz gibi ırk popülasyonlarındaki OP riskini değerlendiren birçok çalışma kırık riski ve KMY açısından farklılıklar olduğunu göstermektedir [9, 11]. Genetik katkının önemli payı dikkate alındığında düşük KMY ve osteoporozun etiyolojisine dahil olan genleri belirlemek için farklı adaylar analiz edilmiştir. Bu adaylar arasında, osteoprotegerin (OPG), östrojen reseptörü alfa, D vitamini reseptörü, dönüştürücü büyüme faktörü b1 ve kolajen tip1 a1 gibi genler bulunmaktadır [12, 13]. Bu aday genler arasında bulunan OPG, (MIM602643) kemik rezorpsiyonunu düzenleyen, 401 amino asit içeren bir glikoprotein olarak tanımlanmış ve kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli bir düzenleyici olarak dikkat çekmiştir. TNFRSF11B olarak da adlandırılan, OPG, Simonet ve ark. tarafından 1997 yılında keşfedilmiş ve tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) süper ailesinin yeni bir üyesi olarak kabul edilmiştir [5, 14]. TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG, osteoblastlardan salgınır ve salgılanması transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18 gibi sitokinler, peptit ve hormonlar tarafından düzenlenir. Osteoklastogenezin terminal aşamalarını bloke ederek, olgun osteoklastın aktivasyonunu baskılar ve apoptozlarını uyararak kemikleri aşırı rezorpsiyondan korur [15, 16]. Ayrıca, OPG kalpte, böbreklerde, akciğerlerde, bağırsaklarda, endotelde ve hemopoetik hücrelerde de sentezlenir. Daha sonra OPG mekanizması ile ilgili yapılan fizyolojik ve patofizyolojik çalışmaların artması ile kemik matriksini yok eden ve kemik dokusunun bozulmasına neden olan kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha keşfedilmiştir. Bu proteinler osteoklastlarda bulunan reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) (MIM 603499) ve RANK ligandı (RANKL) (MIM 602642)'dir. RANK, 616-amino asit içeren tip I transmembran proteindir. RANKL proteini ise 317 amino asitli, tip II transmembran proteindir. RANKL-RANK uyarıldığında kemik yıkımına neden olur. RANKL osteoklastogenez için temel bir sinyale aracılık eder (Şekil 1).



Şekil 1. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANKL ve RANK'ın rolü. BioRender.com ile oluşturuldu.

Kemikte RANKL-RANK sinyalinin inhibisyonu, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu önleyerek kemik kütesini artırır. OPG, RANKL-RANK arasındaki etkileşimi kesintiye uğratarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu inhibe eder. Bu inhibisyon, OPG, RANKL tuzak reseptörü olarak işlev görür. Osteoklast oluşumunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu önler [1](Şekil 2). RANKL- ve RANK- eksikliği olan farelerin, osteoklast farklılaşma eksikliğine eşlik eden şiddetli osteopetroz sergilediği gösterilmiştir. Tersine, OPG-eksikliği olan farelerin yetişkin evrede osteoklastogenezden kaynaklanan ciddi osteoporoz sergilediği görülmüştür [1, 17]. Mekanizmayı aydınlatıcı çalışmalarla biriken kanıtlar, OPG'nin osteoporoz patogenezinde en önemli aday genlerden biri olduğunu işaret etmektedir [7, 16]. Osteoporoz, metastaz veya romatoid artritli hastalarda artan osteoklast aktivitesi gözleendiğinden, RANK-RANKL-OPG eksenini tüm kemik hastalıkları için en uygun terapötik hedef gibi görmektedir.



Şekil 2. RANK/RANKL/OPG'nin kemik homeostazına etkileri. RANKL ve OPG arasındaki bir dengesizlik osteoporozu yol açar. BioRender.com ile oluşturuldu.

3. Osteoporoz'da OPG Gen Polimorfizimleri

Polimorfizm, birbirinden kesinlikle ayrılabilen fakat aynı lokustaki genlerle oluşturulan iki yada daha çok seçenekli fenotipin aynı toplumda ve hemen hemen aynı sıklıkta birlikte bulunmasına denir. Eğer toplumda herhangi bir lokusta en az iki tane yaygın bulunan allel varsa onun polimorfizm gösterdiği kabul edilir ve bir allelin toplumdaki sıklığı %1'den fazla olursa bu allel polimorfik olarak adlandırılır [9]. OPG, RANK ve RANKL arasındaki etkileşimi kesintiye uğratarak osteoklast oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder [18]. Günümüzde, OPG genlerinde osteoporoz ve KMY ile ilişkisi değerlendirilen A163G, T245G, T950C ve G1181C başta olmak üzere pek çok nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır [7, 12, 13, 19-23]. Bu polimorfizmlerin menopoz sonrası kadınlarda KMY [20] ve osteoporoz riski [24, 25] ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, bir grup postmenopozal kadında OPG geninin A163G ve T245G gen polimorfizmlerini sistematik olarak gözlemlendi ve bu polimorfizmlerin KMY ile ilişkisini incelenerek osteoporozu olası katkısı analiz edildi [26]. Çalışmamızda postmenopozal osteoporozu olan 109 kadın ve aynı yaştaki 85 sağlıklı kadın dahil edildi. Lomber omurgada (L1, L4, L1-4) ve femur boynundaki KMY, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılarak değerlendirildi. T skorunun -2.5'in altında olması osteoporoz olarak kabul edildi. Osteoporozu

olan hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş, boy, menopoz yaşı açısından gruplar arasında benzer bulundu. Ölçülen tüm bölgelerde KMY, osteoporozlu hastalarda kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü. A163G ve Lojistik regresyon analizinde AG+GG allellerine sahip olmak AA allellerine sahip olanlara göre osteoporoz riskini 2.342 kat arttığı görüldü. Bizim çalışma sonuçlarımız, Türk popülasyonundaki birincil postmenopozal osteoporoz hastaların ve sağlıklı kontrolleri arasında genotipik frekanslarda önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir [26]. Yapılan meta-analiz sonuçları, OPG geninin promotör bölgesinde A163G ve T245G polimorfizmleri ile osteoporotik kırık riski arasında anlamlı ilişki olduğunu ve her iki polimorfizmde travma dışı kırıkların ana risk faktörü olan osteoporozla yakınlıkla ilişkilendirilmiştir [25, 27]. Hem A163G hem de T245G polimorfizmleri, OPG ifadesini modüle edebilen promotör bölgesinde bulunur. T245G'nin G aleline sahip transkriptin azalmış bir OPG ekspresyonuna sahip olduğu, kemik emiliminin artmasına ve osteoporoz gelişimine yol açtığı gösterilmiştir [28]. Başka bir promotör varyantı olan T950C genotipinde C alelinin daha fazla eksprese olmasının OPG ekspresyonunu değiştirebildiği görülmüştür [29]. Yapılan çalışmalar, CC genotipinin postmenopozal kadınlarda daha yüksek lomber omurga KMY'si [20] ve Çin popülasyonunda osteoporoz gelişme riskinin azalması ile ilişkili olduğunu bulunmuştur [30]. T950C'nin CC genotipinin taşıyıcılarının CT veya TT genotiplerine kıyasla daha düşük kırık riskine ($OR = 0.81, P = .004$) sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, T950C'nin CC genotipinin kemikle ilgili özellikler için koruyucu bir faktör olabileceğini ön görülmektedir [27]. Ancak, bazı çalışmalarda T950C gen polimorfizmi kırık riski ile ilişkilendirilmemiştir [31, 32]. OPG'nin 1. eksonunda bulunan G1181C'in CC genotipinin daha yüksek KMY [33] ve daha düşük osteoporoz riski [18] oluşturduğu görülmüştür [25]. Langdahl ve arkadaşları ilk olarak osteoporotik kırıklı bireylerde normal kontrollere göre G1181C'nin farklı bir genotip dağılımı ve daha düşük bir CC genotipi sıklığı bildirmiştir [32]. Ancak bu ilişki diğer çalışmalarda başarılı bir şekilde gösterilememiştir [34, 35]. Bu durum genel popülasyonda kırık riski ile G1181C ilişkisinin hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur. Bu sonuçlar, G1181C'nin KMY, osteoporoz ve kırık ile çelişkili ilişkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. OPG varyantlarının önemi ve postmenopozal kadınlarda osteoporozun yüksek prevalansı göz önüne alındığında, Lee ve ark. [12], Cheung ve ark. [36], Yamada ve ark. [37], Hofbauer LC ve ark. [38], Garcia-Unzueta ve ark. [21], Vidal ve ark. [17], gen polimorfizmleri ile düşük KMY arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır.

Yu ve ark.'nın çalışmasında, g.18861A>G ve g.25548C>T SNP'ler bulunmuş ve bunların verileri, farklı 18861A>G genotipi, AA genotipine sahip postmenopozal kadın deneklerde AG ve GG genotiplerine göre oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ancak 25548C>T varyantı, femur boynu kalça, omurga ve toplam kalça KMY'si ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığı anlaşılmıştır. Bulguları, Çinli postmenopozal kadınlarda OPG varyantlarının KMY ve osteoporoz ile ilişkili olduğunun anlaşılmasına katkı sağlamıştır [39]. Abdi, S ve ark. yaptıkları çalışmalarında RANKL SNP'lerinin 25(OH) D seviyelerini etkileyebileceğini ve OPG polimorfizminin rs2073618A/G'nin postmenopozal Suudi Arabistanlı kadınlar için önemli bir genetik risk faktörü olduğunu göstermektedir [40]. Shen ve ark.'nın çalışmasında g.18910G>A ve g.27406C>T genotipleri tespit incelenmiştir. Verileri, farklı g.27406C>T genotipleri arasında boyun kalça KMY'si, omurga KMY'si ve toplam kalça KMY'si açısından önemli farklılıklar bulunduğunu, CC genotipine sahip deneklerin CT ve TT genotiplerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları, Çinli postmenopozal kadınlarda OPG varyantlarının KMY ile ilişkili olduğunu göstermektedir [13]. Shen ve ark.'nın çalışmasında 18910G>A ve g.27406C>T genotipleri tespit edilmiştir [10]. Verileri, farklı g.27406C>T genotipleri arasında boyun kalça KMY'si, omurga KMY'si ve toplam kalça KMY'si açısından önemli farklılıklar bulunduğunu, CC genotipine sahip deneklerin CT ve TT genotiplerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi. Çalışmanın sonuçları, Çinli postmenopozal kadınlarda OPG varyantlarının KMY ile ilişkili olduğunu göstermektedir. OPG'deki A163G, T245G, T950C, G1181C, g.18861A>G ve g.27406C> gibi bazı genetik polimorfizmlerin araştırılan benzer ilgili çalışmaları, KMY ve osteoporoz üzerinde genetik rol oynadığı bulunmuştur [12, 21, 22, 41, 42]. Birlikte ele alındığında, tek başına veya dolaşımdaki OPG seviyeleri ile birlikte OPG polimorfizmlerinin öngörücü rolü, gelecekte büyük ölçekli, prospektif olarak tasarlanmış kohort çalışmalarında doğrulanmalıdır.

4. Sonuç

OPG, araştırılması gereken potansiyel yenilikçi bir terapötik seçenektir. OPG protomer polimorfizmlerinin (A163G, T245G ve T950C) kırık riski ile ilişkili olduğunu ve osteoporotik kırıkların umut verici biyobelirteçleri olabileceğini göstermektedir. OP'nin patogenezi daha iyi anlamak için OPG'nin genetik varyantları veya OPG'deki diğer SNP'lerin KMY ve OP ile ilişkisini net bir şekilde tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu konunun aydınlatılması RANK/RANKL/OPG sisteminin kemik koşullarında yeni bir tedavi stratejisi olarak hedeflenebileceği ön görülmektedir.

Kaynaklar

1. Udagawa, N., et al., Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2021. 39: p. 19-26.
2. Delmas, P.D., Treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Lancet*, 2002. 359(9322): p. 2018-2026.
3. Stewart, T.L. and S.H. Ralston, Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol*, 2000. 166(2): p. 235-45.
4. Ozbas, H., S. Tutgun Onrat, and K. Ozdamar, Genetic and environmental factors in human osteoporosis. *Mol Biol Rep*, 2012. 39(12): p. 11289-96.
5. Arko, B., et al., Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*, 2005. 51(3): p. 270-9.
6. Albagha, O.M. and S.H. Ralston, Genetics and osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006. 32(4): p. 659-80.
7. Langdahl, B.L., et al., Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 2002. 17(7): p. 1245-55.
8. Ralston, S.H., Genetics of osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. 1192: p. 181-9.
9. Tural, Ş., N. Kara, and G. Alaylı, Osteoporoz Genetiği. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*, 2011. 17(3).
10. Megyesi, M.S., L.M. Hunt, and H. Brody, A critical review of racial/ethnic variables in osteoporosis and bone density research. *Osteoporosis International*, 2011. 22: p. 1669-1679.
11. Al Anouti, F., et al., An insight into the paradigms of osteoporosis: From genetics to biomechanics. *Bone reports*, 2019. 11: p. 100216.
12. Lee, Y.H., et al., Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2010. 37(1): p. 227-34.
13. Shen, L., et al., Association between osteoprotegerin genetic variants and bone mineral density in Chinese women. *Int Immunopharmacol*, 2013. 16(2): p. 275-8.
14. Jorgensen, H.L., et al., Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios. *J Bone Miner Metab*, 2004. 22(2): p. 132-8.

15. Soufi, M., et al., Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(8): p. 3764-8.
16. Koide, M., et al., Bone formation is coupled to resorption via suppression of sclerostin expression by osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2017. 32(10): p. 2074-2086.
17. Vidal, C., R. Formosa, and A. Xuereb-Anastasi, Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. *J Mol Endocrinol*, 2011. 47(3): p. 327-33.
18. Simonet, W., et al., Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *cell*, 1997. 89(2): p. 309-319.
19. Zhang, L., et al., Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *Human molecular genetics*, 2014. 23(7): p. 1923-1933.
20. Peng, Y., et al., The genetic association between osteoprotegerin (OPG) gene polymorphisms and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women: A meta-analysis. *Medicine*, 2018. 97(51).
21. Garcia-Unzueta, M.T., et al., Association of the 163A/G and 1181G/C osteoprotegerin polymorphism with bone mineral density. *Horm Metab Res*, 2008. 40(3): p. 219-24.
22. Arko, B., et al., Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(9): p. 4080-4.
23. Cvijetic, S., et al., Osteoporosis and polymorphisms of osteoprotegerin gene in postmenopausal women - a pilot study. *Reumatologia*, 2016. 54(1): p. 10-3.
24. Luo, Y., et al., Significant associations between the A163G and G1181C polymorphisms of the osteoprotegerin gene and risk of osteoporosis, especially in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 2014. 18(3): p. 211-219.
25. Guo, L., et al., Association between seven common OPG genetic polymorphisms and osteoporosis risk: a meta-analysis. *DNA and Cell Biology*, 2014. 33(1): p. 29-39.
26. PALABIYIK, O., et al., Association analysis between A163G and T245G gene polymorphisms of osteoprotegerin and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 2017. 2(3): p. 222-229.

27. Ding, J., C. Zhang, and Y. Guo, The association of OPG polymorphisms with risk of osteoporotic fractures: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2021. 100(31).

28. Xiong, X., et al., Significant association between OPG/TNFRSF11B variant and common complex ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018. 27(6): p. 1683-1691.

29. Tang, H., et al., Integrative analysis confirmed the association between osteoprotegerin and osteoporosis. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2019. 34(2): p. 147-156.

30. Li, S., H. Jiang, and N. Du, Association between osteoprotegerin gene T950C polymorphism and osteoporosis risk in the Chinese population: evidence via meta-analysis. *PloS one*, 2017. 12(12): p. e0189825.

31. Wang, C., et al., Susceptibility genes for osteoporotic fracture in postmenopausal Chinese women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012. 27(12): p. 2582-2591.

32. Langdahl, B.L., et al., Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002. 17(7): p. 1245-1255.

33. Lee, Y.H., et al., Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 2010. 37: p. 227-234.

34. Moffett, S., et al., Osteoprotegerin Lys3Asn polymorphism and the risk of fracture in older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(5): p. 2002-2008.

35. Piedra, M., et al., Single nucleotide polymorphisms of the OPG/RANKL system genes in primary hyperparathyroidism and their relationship with bone mineral density. *BMC Medical Genetics*, 2011. 12(1): p. 1-9.

36. Cheung, C.L., S.M. Xiao, and A.W. Kung, Genetic epidemiology of age-related osteoporosis and its clinical applications. *Nat Rev Rheumatol*, 2010. 6(9): p. 507-17.

37. Yamada, Y., et al., Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab*, 2003. 80(3): p. 344-9.

38. Hofbauer, L.C. and M. Schoppet, Osteoprotegerin gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(9): p. 4078-9.

39. Yu, F., et al., Association between osteoprotegerin genetic variants and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Endocr J*, 2013. 60(12): p. 1303-7.

40. Abdi, S., et al., Association of RANKL and OPG Gene Polymorphism in Arab Women with and without Osteoporosis. *Genes*, 2021. 12(2): p. 200.
41. Wang, Q., et al., The relationship between osteoprotegerin gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int Immunopharmacol*, 2013. 17(2): p. 404-7.
42. Nguyen, T.V., J. Blangero, and J.A. Eisman, Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(3): p. 392-401.

BÖLÜM V

ENGELLİLERDE ÜREME SAĞLIĞI VE EBELİK HİZMETLERİ

Reproductive Health and Midwifery Services for the Disabled

ŞEYMA NUR ERGÜN¹ & MAHİDE DEMİRELÖZ AKYÜZ²

¹(YL Öğr. Ebe), Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, E-mail:seymanurergun@outlook.com
ORCID: 0009-0007-5341-1400

²(Dr. Öğr. Üyesi), Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
E-mail:mahide.demireloz@ege.edu.tr
ORCID:0000-0002-2774-892X

1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından üreme sağlığı konusu; “Üreme sistemi, işlevleri ve süreci ile ilgili sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, tüm bunlara ilişkin hem bedensel hem bilişsel hem de sosyal açıdan tam bir iyilik halinin olmasıdır” şeklinde tanımlamaktadır (1). Üreme sağlığı aynı zamanda kişinin güvenli cinsellik yoluyla tatmin olması ve arzu ettiği anda sahip olduğu üreme kabiliyetini kullanması şeklinde de tanımlanmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) engelliliği ise; bedensel, bilişsel ve tabii ki ruhsal özelliklerinden belirli bir oranda, sürekli olarak işlevi ve görüntü kaybına neden olan organ yokluğu veya bozukluğu sonucu kişinin normal yaşam gereklerine uyamama durumu olarak tanımlamaktadır (3). Engel durumları açısından bakıldığında engelli olarak nitelenen bireylerin de aralarında farklılıklar var olduğu bilinmektedir (4). Engelli kişiler doğuştan veya sonraki zamanlarda bir hastalık ya da herhangi bir kaza sonucu bedensel, zihinsel, ruhsal, duyuşsal ve sosyal yetilerini çeşitli derecelerde kaybetmiş olabilirler (5). Yetersiz ve savunmasız grup olarak görülen bu bireyler doğumdan itibaren ya

da özürlü kaldıkları andan itibaren birçok sorunla karşı karşıya kalmaktadırlar (10). Engelli bireylerin cinsel yaşamları genelde farkedilmeyen, göz ardı edilen bir konu olmasından dolayı bireylerin toplum içerisinde cinsel yönden aktif olmadığı kabul edilmektedir (11). Toplumun bu yanlış davranışlarına rağmen engelli bireylerin de her insan gibi cinsel ihtiyaçları vardır ve cinselliğin bireylerin yaşam kalitesi için önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (11).

2. Engelli Grupların Sınıflandırılması

2.1. Ortopedik Özürlü:

Doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası dönemde herhangi bir nedenle iskelet, kas ve sinir sistemindeki bozukluklar sonucu, bedensel yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi sebebiyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada güçlükleri olan; korunma, bakım, iyileştirme, danışmanlık ve destek hizmetlerine ihtiyaç duyan kişilere ortopedik engelli denilmektedir (7). Ortopedik engelli kişilerdeki bozukluklar; iskelet bozuklukları ve özürleri, kas bozuklukları ve zayıflıkları, eklem bozuklukları, sinir sistemindeki bozukluklar ve yetersizlikler olarak bilinmektedir (5).

2.2. Görme Özürlü:

Tek ya da iki gözünde tam veya kısmi görme kaybı veya bozukluğu olan kişilerdir. Görme kaybıyla birlikte göz protezi kullananlar, renk körlüğü, ya da gece körlüğü bulunanlar görme özürlü kategorisine girmektedir (6).

2.3. İşitme Özürlü:

Tek veya iki kulağında tam veya kısmi işitme kaybına sahip olan kişilerdir. İşitme cihazı kullanan kişiler de yine bu kategori altında ele alınmaktadır (6).

2.4. Dil ve Konuşma Özürlü:

Herhangi bir nedenle konuşamayan veya konuşmanın hızında, akıcılığında, ifadesinde bozukluk veya ses bozukluğu olan bireylerdir. İşitse bile konuşma yetisi olmayan, gırtlığı alınan kişiler, konuşmak için alet kullananlar, kekemeler, afazi, dil-dudak-damak-çene yapısında bozukluk olan bireyler bu gruba dâhildir (6).

2.5. Zihinsel Özürlü:

Farklı mertebelerde bilişsel yetersizliği bulunan bireylerdir. Zeka geriliği bulunan kişiler, down sendromlu bireyler, fenilketonürisi bulunanlar bu başlık altında ele alınmaktadır (6).

2.6. Süreğen Hastalık:

Kişinin çalışma kapasitesi ve fonksiyonlarının engellenmesine neden olan, sürekli bakım ve tedavi gerektiren hastalıklardır (kan hastalıkları, kalp-damar hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, sindirim sistemi rahatsızlıkları, kanserler, endokrin ya da metabolik rahatsızlıklar, sinir sistemi rahatsızlıkları gibi). (6).

3. Engelliliğin Nedenleri (8)

Engelliliğe neden olan faktörlerin çeşitli olduğu bilinmektedir. Bu faktörler doğum öncesi, doğum sırasında ve sonrasında olmak üzere üç grupta ele alınabilir:

3.1. Doğum Öncesi Nedenler

Doğum öncesi engellilik nedenleri arasında; beslenme bozukluğu, aşırı stres ve yorgunluk, akıl ve kalp rahatsızlıkları ve hormonal bozukluklar yer almaktadır. Hamileliğin ilk üç ayında geçirilen ateşli hastalıklar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, travmalar, annenin çeşitli metabolik-sistemik hastalıkları, gebelik döneminde kontrolsüz kullanılan ilaçlar, alkol ve uyuşturucu maddelerin kullanımı, doğum kanalının yapısal bozuklukları, radyoaktif ışınlar, yakın akraba evlilikleri, kan uyuşmazlıkları gibi hamilelik süresince oluşan olumsuzluklar engelliliğe yol açmaktadır.

3.2. Doğum Sırasındaki Nedenler

Doğum esnasında oluşan rahatsızlıkların sebepleri içinde; doğum kanalı enfeksiyonları, bebeğin geliş pozisyon anomalileri, asfiksi, kordon komplikasyonları, çoğul gebelikler ile travma benzeri doğum esnasında meydana gelen negatif durumlar bulunmaktadır.

3.3. Doğum Sonrası Nedenler

Kızamık, menenjit, kızamıkçık, boğmaca, difteri, ensefalit, su çiçeği, çocuk felci, kızıl, sarılık, kalp rahatsızlıkları, dengesiz ve yetersiz beslenme, geçirilen

ateşli hastalıklar, çocuğun kundaklanması, ayrıca bebeğin gürültülü ve sağlıksız koşullar altında yetiştirilmesi vb. gibi ilk bebeklik ve çocukluk dönemlerinde karşı karşıya kalınan problemler doğum sonrası dönemde engelliliğe yol açabilmektedir.

4. Engelli Bireylerde Üreme Sağlığı Sorunları

Engelli bireyler cinsel hayatları bakımından üzerinde hassasiyetle durulması gereken imtiyazlı bir grubu meydana getirmektedir (9). Yetersiz ve savunmasız grup olarak görülen bu bireyler doğumdan itibaren ya da özürle kaldıkları andan itibaren birçok sorunla karşı karşıya kalmaktadırlar (10). Çok çeşitli ve değişik alanlarda oluşan bu sorunlardan birisi de cinsel yaşamdır (10). Engelli bireylerin cinsel yaşamları genelde bilinmeyen, göz ardı edilen bir konudur ve bu sebeple bireylerin toplumda cinsel yönden aktif olmadığı varsayılmaktadır (11,23,44). Oysaki engelli bireylerin de cinsel gereksinimleri vardır ve cinsellik bireylerin yaşam kalitesi için önemli bir faktördür (11). Engel durumuna bağlı olarak yaşanan sınırlılıklar, ekonomik problemler ve engellilere yönelik tutum ve davranışlar, engelli bireylerin cinsel yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir buna bağlı olarak ise engelli bireylerin cinsel yaşam ve çocuk sahibi olma istekleri göz ardı edilmektedir (12).

Çalışmalara göre sakatlığın bir kişinin cinsel sağlığı üzerindeki etkilerini üç alanda karakterize etmek için yararlı bir model sunulmaktadır. Bunlar, fiziksel engelli bir kişi için alım yapan sağlayıcılar için yararlı bir rehber görevi görür. Birincisi, bir sakatlığın cinselliğin fiziksel yönleri üzerindeki doğrudan etkisini ele almaktır (13). Bu, pelviste his alamama, ereksiyon olamama veya cinsel ilişkiye girememe gibi fiziksel sınırlamalarla ilgilidir. İkincisi, engelliliğin dolaylı psikolojik etkileri ve engelliliğin damgalanmasıdır. Bu, sağlayıcılarla bilgi alışverişi eksikliğinin algılanan anlamını, partnerlerle sınırlarını paylaşma konusundaki kaygıyı ve cinsel işlev bozukluğunun psikolojik nedenlerini içerebilir (13). Son olarak, cerrahi bir prosedürden sonraki yara izleri veya ilaçlardan kaynaklanan cinsel yan etkiler gibi tedavi etkileri vardır. Engelli insanlar arasında depresyon, kalp hastalığı ve kronik ağrı gibi ikincil durumları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan ilaçların bilinen cinsel yan etkileri olduğu bilinmektedir (13). Engellilerin cinsel hayatta yaşadıkları güçlükleri aşağıda on bir ayrı başlık altında ele alınmıştır.

4.1. Toplumun Yanlış Genellemeleri

Engelli bireylerin cinsel ilişki kurmada yaşadığı en büyük sorunlardan biri diğer kişilerin fiziksel engellilik konusundaki olumsuz algılarıdır (14).

Çekici ya da cinselliği olmayan, kısıtlanmış, engellenmiş arkadaş olarak kabul edilmelerine karşın, cinsel anlamda bir partner gibi kabul görmemeleri, cinsel manada istenmedikleri hissini açığa çıkarır ve bir eş bulmaya çalışmaktan vazgeçmelerine, kendini iyi hissetmemelerine, cinsel yönden kendine güvenlerinin azalmasına neden olabilir (15). Bunun dışında engelli kişiler ile ilgili toplumun birçok yanlış genellemeleri vardır. Bunlar arasında; “engellilerin fiziksel görüntüsü hiç hoş değildir, onlar herhangi bir işe faydası dokunan kişiler değildir, engellilerin çocuğu olmaz, bu kişilerin cinsel hayatı yoktur, o kadar sağlıklı insan varken neden engelli bir kişi seçilsin?” benzeri pek çok yanlış ve hoş olmayan genellemelerle karşılaşmaktadır (16).

4.2. Bilgi Edinmedeki Engeller

Engelli bireylerin cinsel hakları olduğu unutulmakta, cinsel konulardaki bilgiye olan gereksinimleri, cinsellik ile alakalı düşünce ya da duyguları çoğu zaman aileleri ve toplum tarafından göz ardı edilmektedir (11). Yapılan çalışmalarda engelli bireylere cinsel konularda da yeterli bilgi verilmediği görülmektedir (1). Engelli bireylerin sağlıklı bireylere göre anne, baba ve akran çevresinden bilgi alma şansları daha düşük olduğu için çevresiyle iletişimi de kısıtlanmaktadır (15).

Ayrıca erişkin cinselliği hakkında pek çok temel çocukluk dönemlerinde atılmaya başlanmasından dolayı dişi veya erkek cinsel kimliğimiz, aynı veya karşı cinse duyduğumuz ilgiler, cinsiyetimize güvenmemiz, cinsel korkularımız, çocukluktan itibaren oluşmaktadır (4,17). Engele sahip olan bireyler cinsellikle ilgili bilgileri genel olarak okudukları metinlerden öğrenmeye çalışırken aslında bu durumun yetersiz kaldığı da görülmektedir (17). Tüm bu problemlerin yanında yeterliliği bulunmayan grupların aileleri ya da bakıcıları ya da bazı durumlarda hem aileleri hem de bakıcıları cinsel sağlık eğitimi konusunda isteksiz olabilir veya çocuklarının cinsel bir birey olarak potansiyelini kabul etme yetkisine sahip olmadıklarını hissedebilir, onları diğer çocukların rutin preseksüel sosyal deneyimlerinden koruyabilir ve cinsel ilgilerini hafife alabilirler (18).

4.3. Aşırı Koruyucu Aile ve Buluşma Mekanlarının Yokluğu

Toplumun yanlış genellemeleri yanında, doğduklarından itibaren aşırı koruyucu ve kollayıcı aile tarafından büyütülmeleri, cinsel yaşamları dâhil yaptıklarının kontrol edilmeye çalışılması, sosyal hizmet kurumlarında sürekli bakım ve koruma altında olan engellilerin özel yaşamlarında da bir çok kısıtlamalar getirmektedir (10). Engelliye ait bir mekanın yokluğu ve cinsel yaşam gibi kimi etkinliklerin önlenmesi gibi pek çok sınırlama bireylerin

cinsel yaşamlarını ortadan kaldırmaktadır (19). Partnerleri ile yalnız kalacakları buluşma mekanlarının olmaması, cinsel ilişkiden kaçınma sebepleri arasında olmaktadır (10). Engelli bireylerin yeni insanlarla tanışma ve ilişki kurabilme fırsatları da sağlıklı bireylere göre daha az olduğundan dolayı evlenme, aile ve ilişki yaşama oranlarının daha güç olması onların toplumla bütünleşmelerini önemli ölçüde engellemektedir (11).

4.4. Cinsel Uyarı Oluşumundaki Güçlükler

Fiziksel ya da zihinsel açıdan herhangi bir engelin bulunması, cinsel uyarı esnasında da bazı problemleri açığa çıkarabilir. Dokunmanın ardından cinsel uyarı boyunca etkin haldeki parasempatik sistem hasarı, erkeklerde sertleşmenin ve kadınlarda ise vajinal lubrikasyonun meydana gelmesine engel olabilir (20). Cinsel uyarı iletileri cinsel organlarda bulunan sinir sistemince alınarak omurilik vasıtasıyla santral sinir sistemine dek iletilir (15). Bahsedildiği üzere parasempatik sisteminin uyarılması sonucunda erkeklerde sertleşme ve kadınlarda vajinal lubrikasyon meydana gelir. Beyin ve spinal kord yaralanmalarında cinsel işlevlerin işleyişleri kısmen ya da tamamen kaybolabilir (20). Belden aşağı felçlilerde olduğu gibi omurilikte bir kopukluk varsa, omurilik bir zarar görmüş ya da gelişmemişse, cinsel mesajların iletilmesini engelleyebilir. Bu sinir sistemindeki hasarın konumuna, tam ya da kısmi oluşuna göre cinsel organların işlevleri ya tümüyle ortadan kalkmakta ya da azalmaktadır (15,20).

Pek çok engelli insan, engelleriyle ilişkili durumları veya önceden var olan durumları kontrol altına almak için ilaç alır. Tıbbi durumlar için reçete edilen ilaçlar erektil disfonksiyon vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur ve yaygın olarak reçete edilen ilaçların %10'u erektil disfonksiyona neden olur (11). Radikal mastektomi veya şekil bozucu bir travma geçiren kadınlar, genel manada kadınlıklarına ve benlik imajlarına ilişkin endişelerini, örneğin öz değerlerinin düşmesi veya erkeklerin kendilerini daha az çekici göreceği endişesi vb. gibi ifade ederler (26). Yine buna benzer şekilde, erektil disfonksiyonu bulunan daha genç yaşlardaki erkek bireyler, performans gösterememelerinden dolayı utanmaları sebebiyle çoğunlukla potansiyel eşleri ile birlikte olmaktan kaçınırlar (11).

4.5. Ruhsal Sorunlar

Fiziksel engelli kişilerde “engelli kişiler cinsel olarak daha az arzu edilir”, “engelli olmak cinsel dışavurum için kısıtlılıktır” gibi düşüncelere bağlı olarak olumsuz duygular oluşabilir (20) Yapılan çalışmalar cinsel davranış, cinsel değerlilik ve cinsel tatminin fiziksel engelli kişilerde sınırlı düzeyde

olduğunu göstermiştir. Fiziksel engelli kadınlar gözlemlendiğinde, kadınların cinsel rolleri, mükemmel ve uygun bir vücuda sahip olmalarına bağladıkları ve geleneksel olarak heteroseksüel bir evlilik, çocuk ve iş sahibi olmayı arzuladıklarını görülmüştür (21). Yapılmış olan başka bir araştırmada bedensel herhangi bir engeli bulunmayan erkek ve kadınlar bedensel engeli bulunan kadın ve erkeklerle karşılaştırılmış ve fiziksel engelli kadın ve erkeklerin cinsel güven, cinsel tatmin ve cinsel aktivitelerinin daha düşük olduğu, ancak daha yüksek seviyede cinsel anlamdaki depresyonların bulunduğu belirlenmiştir (9,20). Yine aynı çalışmada daha şiddetli fiziksel bozuklukları olan insanların daha hafif şiddette bozuklukları olanlara göre cinsel saygı, cinsel tatminlerinin daha düşük olduğu ve daha yüksek cinsel depresyon gös- terdikleri bildirilmiştir (20). Spinal kord yani omurilik yaralanması olan kadınlarınsa neredeyse %50'sinin yaralanmanın ardından cinsel çekiciliklerinde düşme hissi ile psikolojik manada negatif yönlü etkilenmelerin bulunduğu saptanmıştır (22).

4.6. Fertilite Sorunları

Engelli kişilerde infertilite yani kısırlıkla alakalı problemler ile yaklaşık %70 gibi oldukça yüksek oranlarda karşılaşılmak mümkündür. Özellikle bedensel engeli bulunan erkeklerde ejakulasyon ve erektil disfonksiyon problemleri en sık infertilite nedenleri arasında gelir (15,18,20). Erektile disfonksiyon özellikle multipl skleroz, spinal kord yaralanmaları, spina bifida, transvers myelitleti erkek hastalar arasında sık görülmektedir. Spinal kord yaralanmalarında cinsel fonksiyonlar üzerinde farklı etkiler kaydedilse dahi fertilitenin, bahsi geçen hasta grubunda oldukça büyük bir problem olduğu bilinmektedir (23). Spinal kord yani omurilik yaralanmaları sırasında pek çok erkek bireyde spermatogenezisin bozulması, ejakulasyon disfonksiyonu ya da düşük sperm kalitesine bağlı olarak ikincil infertilite tespit edilebilir (24).

4.7. Aile Planlaması:

Kişilerin engel durumları ışığında bir aile planlaması metoduna başvurulması büyük önem taşımaktadır. "Kol ya da bacaklarında his veya hareket kaybı bulunan bireyler diyafram kullanımında birtakım zorluklar yaşayabilir (25). Spinal Kord yaralanması nedeniyle kadınlarda pelvik enflamatuvar hastalık semptomları fark edilemeyeceği için RİA uygun olmayabilir, aynı zamanda kombine oral kontraseptiflerin kullanılması da önerilmemektedir; Çünkü kombine oral kontraseptifler içerisinde bulunan östrojenin fibrin formasyonunu etkileyerek pıhtılaşma riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (25,26). Buna rağmen

engelli kadınların , sağlık kurumuna gitme sıklığını azalttığı için rahim içi araç (RİA) veya implant gibi uzun süreli kontraseptif kullanımını tercih etmektedirler (27). Engelliliğin durumuna ve türüne göre kalıcı kontrasepsiyon kullanımı da tercih edilebilmektedir (26).

4.8. Menstrual Sorunlar:

Menstrüasyon genellikle bakım ve esenlik için bir engel olmasa da, engelli bireylerin birincil bakıcılarının menarştan sonra karşılaştıkları bir takım endişeler vardır (28). Bu endişeler arasında hijyen sorunları (özellikle bağımsız olarak tuvaleti kullanamayan kişiler için), kötüleşen nöbetler, kötüleşen döngüsel davranış sorunları, çocuk veya ergen için rahatsızlık (meme hassasiyeti ve meme başı ağrıları dahil), bakım verenin rahat edemediği kişiler için zorluk sayılabilir (31).

Menstrüel hijyen sorunları ergenliğin erken döneminde, hatta menarştan önce ortaya konulabilir olduğundan engelli bireyin bakımından sorumlu kişiler süreci nasıl yöneteceklerini, aile sağlığı merkezlerinde görevli ebelerden uygun yardımı nasıl alacaklarını öğrenebilir ve engelli bireylere öğretebilir (28).

4.9. Gebelik, Doğum ve Doğum Sonrası:

Engeli bulunan kişiler, aseksüel olma hususunda sosyal ön yargılar ile karşı karşıya kalmalarının yanında ayrıca ebeveyn olmaları hususunda da negatif bir tutum ile karşılaşmalar kalırlar ancak buna karşın çocuğa sahip olma hususundaki hakkı açısından engeli bulunan kadının öteki kişilerden herhangi bir farkı bulunmamakla birlikte, almaları gerekli olan sağlık hizmeti detaylı nitelikler sunmaktadır (29). Engeli bulunan kadının güncel durumu şayet genetik aktarım tehlikesi barındırıyorsa; kadın, bu konu hakkında uzman bir kişiye danışmanlık hizmeti için başvurmalıdır. Bu şekilde herhangi bir risk bulunmuyorsa da güncel durumun oluşabilecek gebelik durumunda ortaya çıkaracağı problemler üzerinde konuşulmalıdır. Gebe kalmak isteyen kişinin gerekli tüm muayenelerden geçirilmesi büyük önem arz etmektedir (26).

Yapılmış olan araştırmalarda serebral palsisi bulunan hamile kişilerin yarısından fazlasında gebelik esnasında hareket kaybı, daha yüksek oranda sezaryen doğum, erken doğum, düşük/çok düşük doğum ağırlıklı bebekler bildirilmiştir (30). Engeli bulunan kadınlara ilişkin olan doğum yapamaz, çocuğu olmaz ön yargısı gebelik, doğum ve doğum bitimindeki riskler ve tedbirleri ile alakalı klinik bilgi eksikliğinin temelini oluşturmaktadır (31). Bunun sonucunda kadınlarda gebelik ve doğum sırasında mobilizasyon kısıtlanması, donanımlı

personel eksikliği, fiziksel ve psikolojik herhangi bir destek alamama, anne-baba olma konusunda maddi ve manevi açıdan yetersizlik vb. sorunlar ortaya çıkmaktadır (32-34).

4.10. Toplumsal Cinsiyete Dayalı Şiddet:

Şiddet toplumun hemen hemen tüm kesimlerinde insan sağlığını, huzurunu, psikolojisini ve mutluluğunu engelleyen her türlü tutum ve davranışları içermektedir (35). Her yaştan ve her engel grubundan engelli bireyler de şiddet uygulayanların hedefindedir (35). Engelli bireyler engellilikten dolayı dışlanma, haklarının elinden alınması, şiddet görme, eğitim, iş, aile ve evlilik yaşamında daha fazla negatif ayrımcılığa uğrama gibi toplumsal cinsiyetten kaynaklanan sıkıntılara sahiptirler (36). Engelli kişilere yönelik cinsel şiddet uygulayanlar genellikle kurbanlarını iyi tanırlar ve genellikle cinsel istismar faillerinin yaklaşık üçte biri aile üyeleri veya tanıdıklardır bu saldırganların çoğunun kurbanlarıyla bakıcı ilişkilerinin var olduğu bilinmektedir (51). Engelli bireylerin, muhtemelen bir saldırıya direnme yeteneğinin azalması, koşulları tam olarak anlamadan diğer kişiyi memnun etme arzusu gibi engellilik türüne bağlı olarak çeşitli faktörler nedeniyle cinsel mağduriyete karşı daha savunmasızdır (37).

Uluslararası kaynaklarda engeli bulunan kadınlara odaklanan çalışmalar ele alındığında, engelli kadınların genel olarak ev içi ortamda yaşanan şiddet durumu ile herhangi bir engelli bulunmayan kadınlara nazaran iki kat daha fazla karşı karşıya kaldığı saptanmıştır (38). Şiddet, ortopedik bir engeli bulunan ve bulunmayan kadınlar üstünde Cinsel Yol ile Bulaşan Enfeksiyonlara (CYBE), HIV enfeksiyonuna, jinekolojik fistüle, istek dışı hamileliğe, istemli düşüklere, kronik ağrı, vefat, depresyon, stres ve psikolojinin bozulmasından kaynaklı madde kullanımına neden olabilir (31,39,40). Bunlarla birlikte var olan engel durumları daha da kötüleştirirken psikolojik travma gibi çeşitli ikincil engeller de ortaya çıkarabilir (31,34). Erkeklerle yönelik ise genel yaşam boyu cinsel şiddet mağduriyeti düşük olsa da, engelli erkekler engelli olmayan erkeklerle göre 3 kat daha fazla mağduriyet yüzdesine sahiptir (37). Bunun dışında engellilerin yaklaşık olarak yarısının çocukluk, yaklaşık %30'unun ise yetişkinlik döneminde cinsel istismara maruz kaldığını gözler önüne sermektedir (41).

4.11. Jinekolojik Muayene ve Kontroller:

Engeli bulunan kadınların da diğer kadınlar gibi jinekolojik muayenelere ya da tarama testlerine aynı düzeyde gereksinimleri bulunmaktadır fakat

yetersizliği olan kadınlar genel olarak muayene ya da taramalarını yaptırmakta ve hizmete erişmekte sıkıntılar yaşayabilmektedir (42). Sağlık profesyonelinin engelli bireylerin durumu ışığında bakım ya da pozisyon verme metodlarında bilgi eksikliği, yeterli olmayan tesisler, klinik saha sınırlılığı, uygun muayene masalarının yokluğu ve son olarak yapısal engeller bu kişilerin yeterli olmayan bir fizik muayene olmasına sebep olmaktadır (26). Bu netice kişiler için rahatsızlık uyandıran ve güvensiz bir tecrübe sunması ile birlikte yetersiz bir fizik muayene, yeterli zaman ayrılmaması ile sağlık uzmanları arasında kaydedilen iletişimsizlik genel olarak sağlık hizmetleri konusunda hizmet kalitesini azaltabilmektedir (26,4344).

Engelli bulunan kadınların serviks kanseri ve meme kanseri gibi kadın sağlığı ile ilgili yaşadığı riskler her kadın ile aynı olduğu için, jinekolojik kontrolleri de tüm kadınlara önerilen şekilde yapılmalıdır (31). Kadınların bu konuda bilgi sahibi olmaması, önemsememesi, utanması, sağlık kurumlarının erişim ve hizmet açısından yetersiz kalması, sağlık profesyonellerinin olumsuz tutumu ve bilgi yetersizliği yaşanan sıkıntıları arttırmaktadır (25). Yapılan araştırmalarda yetersizliği olan kadınların çoğunun, jinekolojik muayeneye gitmedikleri ve Pap smear testi yaptırmadıkları görülmüş, nedeninin ise çoğunlukla utanma, rahatsız edici bulma ve bilgi eksikliği olduğu saptanmıştır (45).

5. Engelli Bireylerde Ebelik Bakımı ve Hizmetleri

Sağlık hizmeti sağlayıcıları ve ebeler, kendi davranışlarının tüm hastalarının, özellikle engelli bireylerin özerkliğini yansıtmalarını sağlamak için cinsellik ve cinsiyet kimliği hakkındaki bilgilerini, inançlarını ve tutumlarını inceleyebilir, ayarlayabilir veya pekiştirebilmelidir (13). Engelli bireylerde cinsel yönelim veya cinsiyet kimliği ne olursa olsun, ilişkiler geliştirme, seçim yapma, özerklik kullanma ve sağlıklı bir cinselliği teşvik etmek için eğitim alma hakkına sahiptirler (13,45). Açık ve saygılı iletişim, engelli bireylerde güven geliştirmeye ve ortak karar almayı teşvik etmeye yardımcı olabilmektedir(11).

- Engelli bireylere cinsel fonksiyonları konusunda konuşma, sorularını sorma ve çözüm önerilerini değerlendirme şansı verilmelidir (32). Cinsel aktivite, cinselliğin aşamaları, pozisyonlar ve korunma yöntemleri ayrıntılı olarak tartışılması gereken konulardan olmalıdır (32). Cinsel danışmanlık hizmeti engelli bireylerin nitelikleri dikkate alınarak hassasiyetle verilmeli ve bu danışmanlık uzman personeller olarak kabul edilen ebeler tarafından yapılmalıdır (48).

- Engelli bireyler sağlıklı bireylere oranla daha çok taciz ve suistimale maruz kaldıkları için engellilerin üreme sağlığı konusundaki eğitilmesi büyük önem taşımaktadır. Kişiler genellikle üreme sağlığı konusunda belli başlı temel bilgilere dahi ulaşamamaktadırlar (47). Engelli vatandaşlarımızın dernekleriyle işbirliği yapılması, problemlere duyarlılık ve farkındalık uyandırılması adına bilinçlendirme faaliyetleri (eğitim kuruluşlarının, medya ya da sivil toplum kuruluşlarının kullanılması ve ebelerin eğitim programları yoluyla) yapılmalıdır (1,47,48).

- Hem eğitim müfredatları içerisine hem de hizmet içi verilen eğitimlere engelli kadına bakım konusu eklenmelidir. Başta ebeler dahil olmak üzere sağlık personellerine engellilere özel doğum öncesi bakım ve doğuma hazırlık eğitimi verilmelidir (1).

- Gerek obstetrik gerek jinekolojik konularda engelli kadınlara standart modellerin uygulanmasından öte engelliliğe yönelik kişisel hizmetler geliştirilmeli, ayrıca bu konuya ilişkin yeterli sayıda ebenin yetişmesi için çalışılmalıdır. Tüm ülke genelinde sunulmakta olan evde bakım hizmetleri daha da iyileştirilmelidir. Engellilere yönelik hizmet veren jinekoloji ve doğum kliniklerinin fiziksel koşulları engellilere uygun olarak düzenlenmelidir (1,47).

- Tekerlekli sandalyelere uygun giriş ve çıkışlar olmalıdır.
- Engellilerin rahat bir şekilde kullanabileceği geniş banyolar olmalıdır.
- Yüksek olmayan, engellilere uygun muayene masaları kullanılmalıdır.
- İşaret dili ya da Braille alfabesi bilen ebeler bulunmalıdır.
- Bilgi verilecek cd, teyp, kaset çalar gibi bilgilendirmede kullanılacak ekipmanlar bulundurulmalıdır.

- Yine engellinin ihtiyacına göre muayeneye daha uzun süre ayrılması, iletişim kurmayı kolaylaştıracak işaret dili bilen ebeler gibi ihtiyaçlar karşılanmalıdır.

- Görme yetersizliği bulunan gebe kişilere ilişkin doğum öncesi evrede doğuma yönelik gerekli ortamın hazırlanması ile doğum ekibi ile gerekli planlamaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Kadınlara yönelik obstetrik değerlendirmelerin gerçekleştirilmesi, değerlendirme neticesinde verilen karar doğrultusunda şayet sezaryen olacaksa, sezaryenin faydaları açıklanıp, endişelerinin düşürülmesi adına çaba sarfedilmesi ebelerin belli başlı sorumlulukları arasındadır. Görme yetersizliği olan kadınlar için ebe odasına bakan ve ses mesafesinde olan bir oda sağlanması uygun olacaktır. Benzer şekilde ebeler tarafından doğum sonu dönemde de kadının yeteneklerini ve özgüvenini desteklemenin, gereksinimlerini saptayarak gereksinimi olan destek ile bilgiyi sağlamanın büyük oranda önemli olduğu düşünülmektedir.

- Görme yetersizliği olan ebeveynler ebeler tarafından güvenli çocuk bakımı konusunda eğitilmelidir. Doğum sonrası ebeveynler için bebeğin hareketlerini algılama ve olası kazaları önleme açısından özel tasarlanmış hareket sensorlu uyarıcılar almaları önerilmelidir. Anneler ile emzirme ve memeyi tutuş pozisyonları ile ilgili motivasyonel görüşme yapılabilir, yetişkin öğretim teknikleri ile uygulamalı danışmanlık verilebilir (1,25,26,31,42,47).

- Uygun refakatçilik ve izinle görüşme ve fizik muayene yapılması ve bakıcının odadan çıkarılması, özellikle sadece bedensel engeli olan veya kısıtlı desteğe gereksinim duyan bilişsel engeli olan (hafif zihinsel engel) hastalar için önemli bir uygulamadır. Gizli bir muayene, bireyin cinsel sağlık bilgisini ve risklerini ya da taciz ya da zorlama geçmişini ele alma fırsatı sunabilmektedir (28,46).

- Zihinsel engelli bireyin engeline yönelik eğitime ve öğrenebilme özellikleri iyi bilinmelidir. Zihinsel engelli birey cinsel organına dokunma isteği duyuyor ise, o anlarda dikkati başka bir yere kaydırmak için çalışılmalı, ara ara gözetim altında tek başına kalması, cinsel organına dokunabilmesine müsaade edilmesi gerekmektedir (49,50).

- Aşırı düzeyde cinselli içeren davranışlar kaydedildiği zaman asla telaşlanılmaması ya da engelli bireyin suçlanmaması ve son olarak cinselliği arttırıcı besinlerden kaçınılması gerektiği konusunda aile bilgilendirilmelidir. Engelli birey sadece cinselliğe odaklandıysa mutlaka bir uzmana başvurulması, doktor önerisiyle ilaç kullanılması önerilmelidir (49,50).

- Engellilerin evlilik yoluyla cinsel ihtiyaçlarını karşılayabilmeleri için, evlenmeye aday olanların birbirleriyle tanışabilmelerini kolaylaştıran imkanlar sağlanmalı ve bununla ilgili olarak kurumsal yapılanmalara gidilmelidir (10).

- Engellilere yönelik aile odaklı cinsel eğitim ve politikaların belirlenebilmesi için engelli gençleri, evliliğe ve aile hayatına hazırlayacak eğitim programları geliştirilmeli ve yapılan evliliklerin uyumlu bir şekilde devam edebilmesi için aileler psiko-sosyal boyutuyla sürekli olarak ebeler tarafından desteklenmelidir (25).

6. Sonuç

Herkes için geçerli olduğu gibi engelli bireylere, yetkin hale gelmeleri için gelişimsel olarak uygun, ilgili ve doğru cinsel sağlık bilgisi edinme deneyimlerinin sağlanması önemlidir (38). Engellilerin cinsel aktivitenin olumsuz sonuçlarını (cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar [CYBE], istenmeyen gebelik veya cinsel olarak zorlama, istismar ya da şiddet gibi) sınırlarken

sağlıklı bir cinsel hayatı destekleyen cinsel arzu, yakınlık ve aktiviteyi müzakere etme becerilerini geliştirmek ve kullanmak için düzenli fırsatlara ihtiyacı olduğu bilinmektedir (26). Entelektüel kapasitelerine bakılmaksızın kültürel açıdan duyarlı sağlık bakımı, engelli olanlar da dahil olmak üzere tüm çocuklar ve ergenler için bir odak noktası olarak cinsel sağlığı içermeli ve bireylerin özerkliğine ve mahremiyet haklarına saygı gösterirken ebeveynleri ve bakıcıları aktif olarak dahil edilmelidir (46). Üreme sağlığı konusunda hizmet veren ebeler de engelli bireylerin üreme sağlığı hakkında eğitilmelidir (1). Ebeler ve sağlık personelleri engellilerin karşılaşılabileceği sorunları bilmeli ve buna çözüm getirebilecek yeterlilikte olmalıdır (1,47).

Kaynakça

1. WHO/UNFPA Guidance Note. Promoting Sexual And Reproductive Health For Persons With Disabilities, 2009,
2. Sağlık Bakanlığı (2009). TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Müdürlüğü, Aile Planlaması Genel Üreme Sağlığına Giriş Katılımcı Rehberi, Ankara.
3. Hanson L. Designing With Care: A Guide To Adaptation Of The Built Environment For Disabled Persons., New York, United Nations, 1983.
4. Alemu T, Fantahun M. Sexual And Reproductive Health Status And Related Problems Of Young People With Disabilities İn Selected Associations Of People With Disability, Addis Ababa, Ethio- Pia. Ethiopian Medical Journal, 2011;49(2):97-108.
5. Çağlar D. Ortopedik Özürlü Çocuklar Ve Eğitimleri- 2. Ankara, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Yayınları, 1982.
6. TÜİK (2002). Türkiye Özürlüler Araştırması 2002. (16/02/2021 Tarihinde <https://kutuphane.tuik.gov.tr/Pdf/0014899.Pdf> Adresinden Ulaşılmıştır).
7. Sema, B. U. Z., & Karabulut, A. (2015). Ortopedik Engelli Kadınlar: Toplumsal Cinsiyet Çerçevesinde Bir Çalışma. Iğdır Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, (7), 25-45.
8. Çağlar D. Ortopedik Özürlü Çocuklar Ve Eğitimleri- 2. Ankara, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Yayınları, 1982.
9. İncesu C. Cinsel İşlevin Fizyolojisi. Cinsel İşlev Bozuklukları Monografı 1998; 1:3- 11.
10. White, MJ, Rintala DH, Hart KA, Fuhrer MJ. Sexual Activities, Concerns And Interests Of Women With Spinal Cord Injury Living İn The Community. Am J Phys Med Rehabil 1993; 72:372–378.

11. Taleporos G, McCabe MP. Relationships, Sexuality And Adjustment Among People With Physical Disability. *Sex Relation Ther* 2003; 18:25-43.

12. Bilge A, Baykal Z. Zihinsel Engelli Bireyler Ve Cinsellik. *Öz-Veri Dergisi*. 2008; 5 (2).

13. Giuliano F, Drupy S. [Farmakolojik Tedavilerin Cinsel Yan Etkileri]. *Progres En Urologie: Journal De L'association Francaise D'urologie Ve De La Societe Francaise D'urologie*. 2013

14. Özkorumak E. Fiziksel/Zihinsel Engellilerde Ve Kronik Hastalığı Olanlarda Cinsellik Ve Cinsel Sorunlara Yaklaşım. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10(Ek 1):37-38.

15. Glass C, Soni B. Toolbox: Sexual Problems Of Disabled Patients. *West J Med* 1999; 171:107-109.

16. Cumurcu, B. E., Karlıdağ, R., & Almış, B. H. (2012). Fiziksel Engellilerde Cinsellik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 4(1), 84-98

17. Sawyer SM, Roberts KV. Sexual And Reproductive Health İn Young People With Spina Bifida. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:671-675.

18. Swango-Wilson, A. (2011). Zihinsel/Gelişimsel Engelli Bireyler İçin Anlamlı Cinsel Eğitim Programları. *Cinsellik Ve Engellilik* , 29 , 113-118.

19. Suris JC, Resnick MD, Cassuto N, Blum RN. Sexual Behavior Of Adolescents With Chronic Disease And Disability. *J Adolesc Health* 1996; 19:124-131.

20. McCabe MP, Taleporos G. Sexual Esteem, Sexual Satisfaction, And Sexual Behavior Among People With Physical Disability. *Arch Sex Behav* 2003; 32:359-369.

21. Tilley CM. Sexuality İn Women With Physical Disabilities: A Social Justice Or Health İssue *Sex Disabil* 1996; 14:139-151.

22. Kettl P, Zarefoss S, Jacoby K, Garman C, Hulse C, Rowley F Et Al. Female Sexuality After Spinal Cord İnjury. *Sex Disabil* 1991; 9:287-295.

23. Nusbaum MRH, Hamilton C, Lenahan P. Chronic İllness And Sexual Functioning. *Am Fam Physician* 2003; 67:347-354

24. Cardoso FL, Savall AC, Mendes AK. Self-Awarenes Of The Male Sexual Response After Spinal Cord İnjury. *Int J Rehabil* 2009; 32:294-300.

25. Duman, M. (2018). Engelli Bireylerin Üreme Sağlığı Sorunları. B. Erci Ve S. Timur Taşhan (Eds.), *Her Yönüyle Engellilik*. Elazığ: Anadolu Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti.

26. Kokanalı, D., Karaca, M., Özel, Ş., Üstün, Y. E. (2018). Engelli Kadınlarda Üreme Sağlığı. *Jinekoloji Obstetrik Ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 15(1), 28-30.

27. Tejeji, M. Y., Assefa, B., Kebede, T., Mcdowell, M., Tenaw, E. (2017). Assessment On Family Planning Needs Of People Living With Disabilities: Case Of Addis Ababa, Ethiopia.
28. Quint, E. H., O'Brien, R. F., Braverman, P. K., Adelman, W. P., Alderman, E. M., Breuner, C. C., ... & Marcell, A. V. (2016). Menstrual Management For Adolescents With Disabilities. *Pediatrics*, 138(1).
29. BİNİCİ, D. K. Ortopedik Engelli Kadınlarda Üreme Sağlığı Sorunları Ve Çözüm Yolları. *Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ve Araştırmaları Dergisi*, 3(2),134-144.
30. Hayward, K., Chen, A. Y., Forbes, E., Byrne, R., Greenberg, M. B., Fowler, E.G. (2017). Reproductive Healthcare Experiences Of Women With Cerebral Palsy. *Disability And Health Journal*, 10(3), 413-418.
31. Nosek, M. A., Simmons, D. K. (2007). People With Disabilities As A Health Disparities Population: The Case Of Sexual And Reproductive Health Disparities. *Californian Journal Of Health Promotion*, 5(Special Issue), 68-81.
32. Güngör, İ. (2016). Engelli Kadınlarda Üreme Sağlığı.. N. Kızılkaya Beji (Ed). *Hemşire Ve Ebelere Yönelik Kadın Sağlığı Ve Hastalıkları 2. Baskı*. (Pp. 171- 201). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
33. Bayrak Çebitürk, N. (2019). Ebe Ve Hemşirelerin Engelli Kadınların Gebelik, Doğum Ve Doğum Sonrası Dönemlerine Yönelik Düşünce Ve Deneyimleri. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
34. Mosher, W., Hughes, R. B., Bloom, T., Horton, L., Mojtabai, R., Alhusen, J. L. (2018). Contraceptive Use By Disability Status: New National Estimates From The National Survey Of Family Growth. *Contraception*, 97(6), 552-558. Doi: 10.1016/J.Contraception.2018.03.031
35. Engkad, Engelli Kadın Derneği (2014). Türkiye’de Engelli Kadınlara Yönelik Şiddet Raporu 2013- 2014. Erişim Tarihi 2.12.2020
36. Güler, E., & Erbil, N. (2023). Engelli Kadınlarda Üreme Sağlığını Etkileyen Etmenler, Üreme Sağlığı Sorunları Ve Hemşirenin Rolü. *Androloji Bülteni*, 25(1), 40-48
37. Crawford-Jakubiak, JE, Alderman, EM, Leventhal, JM, Flaherty, EG, Idzerda, S., Legano, L., ... & Çocuk İstismarı Ve İhmal Komitesi. (2017). Akut Cinsel Saldırı Sonrası Ergenin Bakımı. *Pediatric* , 139 (3).
38. Frohmader, C., & Ortoleva, S. (2014, July). The Sexual And Reproduct Ve Rights Of Women And Girls With Disabilities. In ICPD International Conference On Population And Development Beyond.

39. Durevall, D., Lindskog, A. (2015). Intimate Partner Violence And Hiv In Ten Sub-Saharan African Countries: What Do The Demographic And Health Surveys Tell Us *The Lancet Global Health*, 3(1), E34e43. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70343-2

40. Palermo, T., Bleck, J., Peterman, A. (2014). Tip Of The Iceberg: Reporting And Gender-Based Violence In Developing Countries. *American Journal Of Epidemiology*, 179(5), 602-612. Doi:10.1093/Aje/Kwt295

41. Şenyurt Akdağ, A., Tanay Aksaç, G., Temur Şimşekcan, N., Kara, Ö. (2016). (2016). *Toplumsal Cinsiyet Eşitliği Ve Engelli Kadın El Kitabı*. Ankara.

42. Dündar T, Özsoy S. Menstrual Hijyen Ve Görme Engelliler. *Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi* 2018;15(3):192-194. DOI:10.5222/HEAD.2018.192.

43. Sabharwal, S., Sebastian, J. L., Lanouette, M. (2000). An Educational Intervention To Teach Medical Students About Examining Disabled Patients. *Jama*, 284(9), 1080-1081

44. Sonalkar, S., Chavez, V., Mcclusky, J., Hunter, T. A., Mollen, C. J. (2020). Gynecologic Care For Women With Physical Disabilities: A Qualitative Study Of Patients And Providers. *Women's Health Issues*, 30(2), 136-141.

45. Yaşar BN, Terzioğlu F, Koç G. Knowledge And Practices Of Genital Hygiene: Visual-Disabled Women Sample. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2017;10(3):123-130.

46. Breuner, CC, Mattson, G., Adelman, WP, Alderman, EM, Garofalo, R., Marcell, AV, ... & Çocuk Ve Aile Sağlığının Psikososyal Yönleri Komitesi. (2016). *Çocuklar Ve Ergenler İçin Cinsellik Eğitimi*. *Pediatrici*, 138 (2).

47. Smeltzer SC, Zimmerman VL, Health Promotion Interests Of Women With Disabilities. *J Neurosci Nurs*, 2005;37:80-86.

48. Taner, A., & Bozkurt, Ö. D. (2021). Görme Yetersizliği Olan Kadınların Üreme Sağlığı Sorunları Ve Çözüm Yolları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 14(1), 84-91.

49. Bakış, S. B. (2013). Engellilik, Türkiye’de Engellilerin Durumu Ve Sağlık Hizmet. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(6), 723-728.

50. Nancy A. Murphy, MD, Ellen Roy Elias, MD, Sexuality Of Children And Adolescents With Developmental Disabilities, For The Council On Children With Disabilities. *Pediatrics*. 2006; 118 (1), 398-403.

51. Gürhan, N., Erdoğan, G., & Seyran, F. (2020). Cinsel Şiddet. *Meyad Akademi*, 1(1), 59-65.

BÖLÜM VI

KRONİK HASTALIKLARIN CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞINA ETKİSİ

The Effect of Chronic Diseases on Sexual and Reproductive Health

VASSILYA RASHİDOVA¹ & MAHİDE DEMİRELÖZ AKYÜZ²

¹(Ebe), Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ebelik Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye

²(Dr.Öğr. Üyesi), Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ebelik Bölümü İzmir/Türkiye
ORCID: 0000-0002-2774-892X

1. Giriş

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) olarak ta bilinen kronik hastalıklar genetik, fizyolojik, çevresel, davranışsal faktörlerin bir arada görüldüğü hastalıklar grubudur. Birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmiş bu hastalıklar dünya genelinde ölüm ve hastalıkların önde gelen nedeni olduğundan, dünya çapındaki en önemli sağlık problemlerinden biridir. Kronik hastalıklar bulaşıcı olmayan bir kaynağa ve uzun bir latent dönemine sahiptirler. Tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, alkolün kullanımı gibi yaşam davranışları kronik hastalıkların oluşma riskleri arasında başlıca nedenlerdir (1,2). Her yıl BOH bağlı olarak 41 milyon kişi hayatını kaybediyor, bu sayı tüm ölümlerinin %74 oluşturmaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı meydana gelen ölümlerinin %77 gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde kaydedilmiştir. Dünyada meydana gelen ölümler arasında kardiyovasküler hastalıklarından 17,9 milyon, kanserlerden 9,3 milyon, kronik solunum yolu hastalıklarından 4,1 milyon ve diyabete bağlı 2 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi kronik hastalıklar Türkiye’de de artış göstermektedir. Ulusal TÜİK verilerine göre 2021 yılında meydana gelen

ölümlerinin %33,4 dolaşım sistemi hastalıkları,%14 benign ve malign kanseler, %13.4 solunum sistemi hastalıkları ve % 4.2 endokrin sistem, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklar oluşturuldu. DSÖ'nün verilerine göre 2019 yılında Türkiye'de meydana gelen ölüm nedenleri arasında ilk 10 ölüm nedenlerinde 9'u bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı geliştiği kaydedilmiştir. Kronik hastalıklar çok yaygın ve mali yükü de çok fazla olup, çoğu önlenebilir özellikte olan hastalıklardır (2-4). Sosyal, biyolojik ve fizyolojik farklılıklar nedeni ile kadınlar bazı kronik hastalıklara daha yatkınlar (5). Bu nedenle bulaşıcı olmayan hastalıklar üreme çağındaki kadınlar dahil olmak üzere tüm yaş kadınlar arasında sağlık sorunlarının önde gelen nedenleridir. Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar dünya çapında anne morbidite ve mortalitenin giderek daha önemli bir nedenidir. DSÖ verilerine göre anne ölümlerinin arasında dolayı nedenler grubunda olan bulaşıcı olmayan hastalıkları payı büyüktür (6). Yapılan birçok çalışmada kronik hastalığı olan kadınların cinsel sağlık ve üreme sağlığı olumsuz etkilendiği görülmüştür. Hamilelik istemeyen kadınlar için kronik hastalıklar doğum kontrol yöntem seçimini sınırlayabilir, gebelik isteyen kadınlar için de kronik hastalıklar gebelik olasılığını azaltabilir ve erken doğum veya diğer ciddi maternal ve fetal komplikasyon riskini artırabilir (7,8). Bunun dışında kronik hastalığı olan kişilerde ilaç kullanma, duygular karmaşası, bilgi eksikliği ve hastalığın beraber getirdiği kas zayıflığı, yorgunluk, kronik ağrı gibi semptomlar cinsel istekte azalmaya ve cinsel işlevsellikte bozulmalara ve zorluklara yol açmaktadır (9). Bu nedenle kronik hastalığa sahip kadınlara, risk faktörleri göz önünde bulundurularak; bireyselleştirilmiş, uzmanlaşmış ve çok disiplinli sağlık bakımı verilmelidir (10,11).

2. Solunum Yolu Hastalıklarında Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı

Solunum yolu kronik hastalıklarının cinsel sağlık ve üreme sağlığı üzerine olumsuz etki ettiği bilinmektedir. Solunum yolu kronik hastalığı olan ve üçten fazla doğum yapan kadınlarda hastaneye yatış ve ölüm riski; hastalığı olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Kronik solunum yolu hastalığı olan gebe kadınlarda uzun süre düşük saturasyonunun olması erken doğum riski, preeklampsi, pulmoner emboli gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Ayrıca bu grup kadınlarda cinsel birliktelik esnasında nefes darlığı ve boğulma hissi, partneri memnun edememe düşünceleri, korku ve utançlık duyguları cinsel sağlık üzerinde olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (12-14).

2.1. Astımlı Kadınlarda Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı

Kronik hastalık olarak tanımlanan astım; kesin tedavisi bulunmayan, değişik faktörlerin etkileri sonucu solunum yollarının aşırı duyarlılığı nedeni ile ortaya çıkan nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum gibi şikayetlere yol açan hastalıktır. Astım, erken çocukluk döneminde erkeklerde kızlardan daha yaygındır, ancak yetişkinlik döneminde yaygınlık, şiddet, sağlık hizmeti kullanımı ve sağlıklı ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etki kadınlarda erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (15). Kadınların astım gibi hava yolu patolojilerinin gelişmesinde cinsiyet hormonlarının önemli bir rol oynadığına dair bilgi mevcut. Astımlı kadınlarda anormal cinsiyet hormon seviyesi görülebilmektedir (16); bunun dışında infertil kadınlarda astım ilaç kullanımı daha sıktır (17). Genellikle kadınlarda yaygın olan obezite yüksek astım riski ile ilişkilidir (18). Azalmış akciğer fonksiyonunun artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceğine dair da bilgiler mevcuttur (19). Dolayısıyla anormal cinsiyet hormonları, sağlıksız beslenme ve obezite, fiziksel aktivitenin yokluğu, infertilite ve insülin direnci gibi nedenler astım gelişme riski ile ilişkili olabileceğini düşündürülmelidir. Astım, coğrafi bölgelere bağlı olarak %14'e varan prevalansı ile üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Menarş, menstruasyon, gebelik ve menapoz gibi cinsiyet hormonların dalgalanmasının olduğu dönemlerde astımlı kadınların kliniğinde değişiklikler yaşanmaktadır. Örneğin menstruasyon sırasında estradiol ve progesterondaki dalgalanmalar nedeniyle astım semptomları kötüleşebilmektedir.

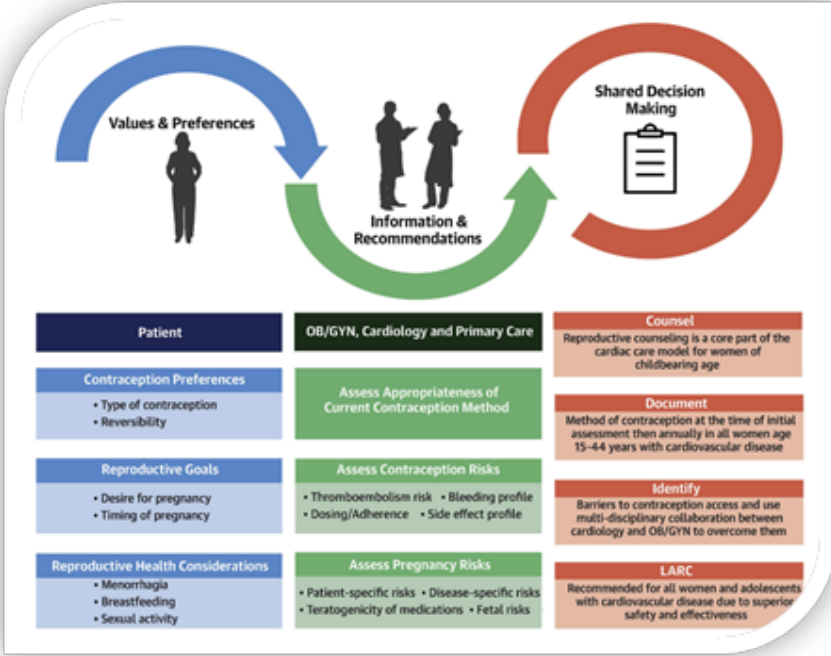
Astımlı kadınlarda kontraseptif kullanım ile ilgili belirsizlik mevcut olmakla birlikte yapılan uluslararası çalışmalarda kadınlar tarafından herhangi bir hormonal kontraseptif veya kombine oral kontraseptif kullanımı ile astım ve astım semptomları arasında hiçbir ilişki olmadığını bildirilmiştir, buna karşın hormonal kontraseptiflerin kullanımı astım semptomlarını hafiflettiği ve bazı vakalarda da semptomları şiddetlendirdiği konusunda bilgiler mevcut (20-22). Astımı olan kadınlar kondom kullanımında lateks alerjisi geliştirme korkusu veya prezervatifle cinsel ilişki sonrası rahatsız edici ağrı hissi nedeniyle normal kadınlara göre daha az kondom kullanmaktalar. Bu nedenle bu grup kadınlara aile planlanması danışmanlığı verildiği zaman bu tür faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Astım kadınların cinsel yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir. Genellikle cinsel ilişki sırasında yakın temasın nefes darlığı ve boğulma hissine neden olması ve atak geçirme korkusu

ve utanç duygusu, kadınların coitusa girmemeye ittiren nedenler arasında yer almaktadır. Ayrıca hastalık nedeni ile cinsel birliktelik sırasında zayıf performans gösterme nedeni ile kaygının yaşanması kadınları psikolojik olarak olumsuz etkileyebilmektedir. Bunun dışında şiddetli astım geçiren kadınlarda yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı olarak cinsel isteksizlik, beden imajında bozulma, uyku yoksunluğu, gerginlik ve cinsel ilişkiden kaçınmaya sebep olmaktadır. Nadir görülmek ile birlikte seminal proteinlere olan duyarlılık kadınlarda astım ataklarına yol açmaktadır. Literatürde cinsel birleşmenin acil servise başvurma, hastaneye yatış ve hatta ventilasyon gerektiren akut şiddetli astıma yol açtığına dair bilgi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre astımlı kadınların çoğu cinsel yaşam ile ilgili yaşadıkları duygularını ve problemlerini sağlık çalışanları ile paylaşmamaktalar. Bu nedenle cinsel sağlıkla ilgili hassas konuları uygun bir şekilde kadınların din ve kültürlerini göz önünde bulundurarak, mahremiyetine önem vererek tartışılmalı, gerekli bilgiler paylaşılmalı ve gerektiğinde partneri ile birlikte diğer birimlere yönlendirilmelidir (23-25). Astım ile infertilite arasındaki ilişki tam olarak bilinmemek ile birlikte, astımlı kadınlarda başarılı gebelik elde etmek için fertilitte tedavisine başvurulmaktadır. Bu nedenle astımlı kadınlara aile planlanması hizmeti verilirken bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı

Küresel olarak bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı meydana gelen toplam yıllık ölümlerin üçte biri veya 17,9 milyonu kardiyovasküler hastalıklardan oluşmaktadır (2). Dünyada da olduğu gibi Türkiye’de toplam yıllık ölümlerinin %34.4’ü dolaşım sistem hastalıklarına bağlı meydana gelmektedir (26). Kardiyovasküler hastalık oluşması için risk faktörleri arasında ortak noktalar olmasına karşı, erkekler ve kadınlar arasında çeşitli farklılıklar vardır. Örneğin diyabet ve sigara kullanımı kardiyovasküler hastalık için geleneksel risk faktörleri olup kadınları erkeklerden daha fazla etkilemektedir. Bunun yanı sıra, hormonal kontraseptif yöntemler, olumsuz gebelik sonuçları, doğurganlık komplikasyonları, erken menapoz, erken menarş yaşı gibi risk faktörler kadınlara özgüdür. Kardiyovasküler hastalık oluşmasında başlıca risk faktörü olan obezite oranı ise kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olup gittikçe artmaktadır (26,27). Kardiyovasküler hastalığı olan üreme çağındaki kadınların çoğu cinsel olarak aktiftir. Ancak bazı ilaçların kullanımı, korku ve bilgi eksikliği, coitus

öncesi ilaç kullanma ihtiyacı, ayrıca yüksek riskli grupta olan bireyler için kardiyoloji uzmanı tarafından konsültasyon gerekliliği gibi faktörlere bağlı olarak cinsel sağlık olumsuz yönde etkilenmektedir. Yüksek riskli gruplar arasındaki; 3. Ve 4. Sınıf kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, bazı konjenital kalp hastalıkları olan kadınlar için gebelik önerilmemektedir hatta gebelik sonlandırma yollarına da başvurulmaktadır. Sağlıklı gebelere göre bu grup kadınların vücudu gebeliğin getirdiği fizyolojik değişiklikleri kompanse edemediği için yüksek oranda maternal fetal mortalite ve morbidite görülmektedir. Ülke verilerine baktığımızda 2019 yılında en sık görülen anne ölüm nedenleri arasında ilk sırada %29 oran ile kardiyovasküler sistem hastalıklar yer almaktadır. Bunun dışında gebelik esnasında kullanılan ilaçlar potansiyel teratojenik etkiye sahip olduğundan fetüs için mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan üreme çağındaki kadınlar için, hem annenin hem de fetüsün sağlığını korumak adına gebelik planlaması veya önlenmesi oldukça önemlidir. Annenin bilinçli karar vermesi çok önemlidir ve bunun gibi komplike durumlarda yalnızca tıbbi durumu değil aynı zamanda duygusal ve kültürel bağlamı, psikolojik sorunları ve etik zorlukları da dikkate alan bireyselleştirilmiş bakıma ihtiyaç vardır. Kadın doğum uzmanı/jinekolog, kardiyoloji uzmanı, birinci basamak sağlık hizmet sağlayıcısı (ebe, hemşire) ve hasta dahil olmak üzere çok disiplinli ortak karar verme sürecinde hastanın hedeflerine, tercihlerine ve değerlerine önem vererek; bireysel ve hastalığa özgü doğum kontrol yöntemleri seçmek ve gebelik risklerini göz önünde bulundurmak oldukça önemlidir Resim 1. (9, 28,29).



Şekil 1. Kardiyovasküler Durumu Olan Kadınlar İçin Doğum Kontrolü ve Gebelik Danışmanlığında Ortak Karar Verme İçin Multidisipliner Model.

Kaynak: Lindley K. J., Merz B.N.C., Davis B.M.,vd 2021

Kronik kardiyovasküler hastalığı olan bir kadına kontraseptif seçenekler sunarken, spesifik kontraseptif yöntemlerin riskleri ve yararları ve hastanın bireysel kardiyovasküler durumu göz ardı edilmemelidir Tablo 1. Grup 1’de yer alan kontraseptif yöntemler uzun süre etkili, geri dönüşümlü yöntemler (RİA ve implant) ve kalıcı sterilizasyon olmak üzere kardiyovasküler rahatsızlıkları olan kadınlar için güvenli ve en etkili olanlardır. Grup 2 yöntemler ise östrojen içerirler (kombine hormonal hap, transdermal yama , vajinal halka) daha düşük etkililiğe ve daha yüksek güvenlik kaygılarına sahiptir. 35 yaş ve üzerindeki kadınlar, OK kullanımından önce hipertansiyon, sigara, diyabet, nefropati ve migren dahil diğer vasküler hastalıklar dahil olmak üzere kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü ve ACOG kılavuzları, bu risk faktörlerine sahip 35 yaş üstü kadınlarda oral kontraseptif (OK) kullanımını önermemektedir. Hipertansiyon öyküsü dışında

sağlıklı olan 35 yaş altı kadınlarda; kan basıncı iyi kontrol edilip izleniyorsa OK kullanılabilir. Birkaç ay sonra kan basıncı sabit kalırsa OK'ye devam edilebilir. Kombine hormonal kontraseptiflerinin birçok kontrendikasyonun nedeni östrojen bileşenin mevcudiyetidir. Öströjen protrombin seviyesini arttırarak venöz tromboemboli (VTE) riskini yükselttiği bilinmektedir, dolayısıyla her hasta için uygun değildir. Ancak iyi kontrol edilen hipertansiyon, komplike olmayan kapak kalp hastalığı gibi bir tıbbi durumu olan kadınlarda güvenle kullanılabilir. Uzun etkili ve güvenli olan RİA ve implantlar (LARC) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve American Academy of Pediatrics (AAP), ergenler ve doğum yapmamış kadınlar da dâhil olmak üzere tüm uygun adaylarda kullanılmasını önermektedir. Özellikle gebelik sonrası kardiyovasküler komplikasyonları açısından yüksek risk altında olan veya altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan kadınlara bu kontraseptifler önermelidir, ayrıca cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların önlenmesi için ek olarak bariyer yöntemleri de kullanılabilir. Kardiyovasküler hastalık, inme, VTE, periferik vasküler hastalık öyküsü olan ve östrojene karşı kontrendikasyonu olan kadınlar için uzun etkili, enjekte edilebilir ve yalnızca progestin içeren Depo-Provera (DMPA) güvenlidir. 35 yaş üstü obez kadınlar için ACOG sadece progestin içeren hormonal kontraseptif önermektedir. Sadece progestin içeren kontraseptifler ayrıca hipertansiyonu olan kadınlarda kardiyovasküler riski azaltabilir. Bunun dışında sigara kullanımı, kontrolsüz diyabet, hiperkolesterolemi gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü bulunan kadınlarda da kullanım için uygundur. Yapılan çalışmalara göre kronik kardiyovasküler hastalığı olan kadınlara aile planlanması danışmanlığı verilmemektedir ya da eksik verilmektedir. Korunmasız cinsel ilişki sonrası veya "acil durum" kontrasepsiyonunun olarak bilinen çeşitli yöntemleri mevcuttur; oral levonorgestrel , oral ulipristal asetat ve bakırlı RİA'lar. Kısa etki süresi ve hamileliğin kendisiyle karşılaştırılma sonucunda göreceli risk göz önüne alındığı zaman, acil doğum kontrol haplarının tüm kardiyovasküler hastalık türleri için kullanım için kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir. Ancak pulmoner hipertansiyonu olan kadınların bosentan gibi ilaç kullanımları acil kontraseptiflerin plazma düzeylerini düşürebileceği ve bu yöntemin etkinliğini azaltabileceği de unutulmamalı (30-33).

Tablo 1. Sık Kullanılan Doğum Kontrol Yöntemleri; Riskleri, Avantajları ve Yan Etkileri.

Metod	Risk	Yan Etkiler	Avantajlar	Dikkate Alınması Gereken Özel Popülasyonlar
Group 1 Hormonal IUD (Hormonal RİA)	1/1.000 rahim perforasyonu riski; yerleştirmede vazovagal yanıt	Amenore, düzensiz kanama ve lekelenme, kramp	Daha hafif adetler, olası amenore, oldukça etkili, tüm kardiyak durumlar için güvenli, artmış tromboembolizm riski yok	Antikoagülan veya antiplatelet tedavi nedeniyle menorajisi olan kadınlar için mükemmel seçim
Copper IUD (Bakırlı RİA)	1/1.000 rahim perforasyonu riski; yerleştirmede vazovagal yanıt	Adet kanamasının miktarı ve süresinde artış, kramp	Son derece etkili, tüm kardiyak durumlar için güvenli, acil kontrasepsiyonda etkili, tromboembolizm riskinde artış yok	Antiplatelet veya antikoagülan tedavi nedeniyle menorajisi olan kadınlar için kötü seçim
Subdermal İmplant(Deri altı implant)	Derin yerleştirme cerrahi olarak çıkarılmasını gerektirebilir	Düzensiz kanama ve lekelenme	Son derece etkili, tüm kardiyak durumlar için güvenli, artmış tromboembolizm riski yok	Antiplatelet veya antikoagülan tedavi nedeniyle menorajisi olan kadınlar için ideal olmayabilir
Tubal sterilization (Tüp sterilizasyonu)	Anestezi gerektirir; tipik olarak laparoskopik olarak gerçekleştirilir—ön yüke bağlı hastalar tarafından iyi tolere edilmeyebilir	Geri dönüşümsüz	Son derece etkili, kanama paterni üzerinde etkisi yok	Gelecekte doğurganlık istemeyen kadınlara uygulanabilir; minimum artmış riskle sezaryen veya vajinal doğum sırasında yapılabilir

Group 2 Combined hormonal pill (Kombine hormon haplar)	Tromboembolizm riskinde artış	Düzensiz kanama	Daha öngörülebilir ve daha hafif kanama, adet kramp- larında azalma	Günlük ilaçlarını güvenilir bir şekilde alabilen, düşük tromboembolizm riski taşıyan kadınlar
Transdermal patch (Transdermal bant)	Tromboembolizm riskinde artış	Düzensiz kanama, yapıştırıcı banda reaksiyonun gelişmesi	Daha öngörülebilir ve daha hafif kanama, adet kramp- larında azalma	Düşük tromboembolizm riski taşıyan kadınlar
Vaginal ring (Vajinal Halka)	Tromboembolizm riskinde artış	Düzensiz kanama	Daha öngörülebilir ve daha hafif kanama, adet kramp- larında azalma	Düşük tromboembolizm riski taşıyan kadınlar
Proges- tin-only pill (Sadece progestin içeren haplar)	Düşük dozlu hap sıkı uyum gerektirir	Düzensiz kanama	Tromboembolizm riskinde artış yok, daha hafif kanamaya veya amenore neden olabilir, adet kram- plarında azalma	Emziren veya yüksek tromboembolizm riski taşıyan yüksek derecede güvenil- nir hastalar
DMPA (Depo medroksi progesteron asetat)	Bazı çalışmalar tromboembolizm riskinin arttığını göstermektedir.	Düzensiz kanama, kilo alımı, geri dönüşümlü kemik kaybı, doğurgan- lığa dönüşte gecikme	Daha hafif adet görme veya amenore, adet kramplarında azalma	Hormonal RİA'yı kabul edilebilir bir yöntem olarak görmeyen antiplatelet veya antikoagülan tedaviye bağlı menorejisi olan hastalar
Diaphragm (Diyafram)	Her ilişki eyleminde doğru kullanım gerektirir	Üriner sistem enfeksiyonu riskinde artış, alerjik reaksi- yon, nadiren toksik şok sendromu riski	Hormonlar veya emzirme üzerinde etkisi yok	Tek eşli ilişkil- erde kadınlar

Kaynak: Lindley K. J., Merz B.N.C., Davis B.M.,vd 2021

4. Endokrin Sistem Hastalıklarında Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı

Endokrin sinyalleme, üreme ve embriyo gelişimi, büyüme ve olgunlaşma, enerji üretimi, kullanımı ve depolaması, elektrolit dengesini koruma ve davranış ile ilgilidir. Hormonlar, karmaşık bir biyolojik geri bildirim sisteminin parçası olarak çeşitli organ ve dokularda nükleer ve/veya hücresele düzeyde bulunan reseptörler ile etkileşime girerek karmaşık işlevleri tetikler. Bu dengenin herhangi bir şekilde bozulması, özellikle daha hassas gelişim evrelerinde tüm organizmanın fizyolojik durumunda bozulmaya neden olabilir. Endokrin sistemin düzenleyici rolü bozulursa, üreme, sinir ve bağışıklık sistemlerinde anormal işlev ve/veya gelişme meydana gelebilir. Bu nedenle endokrin sistem hastalıkları, epidemiyolojik açıdan halk sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir; uzun süreli sakatlığa ve etkilenen hastaların yaşam kalitesinde değişikliğe neden olan bu bozukluklar, dünya çapında beşinci sırada yer alan önde gelen ölüm nedenidir. Endokrin bozuklukları, dünya çapında BOH yüküne önemli ölçüde katkıda bulunur, diyabet ise şiddet ve yaygınlıkta ön sıradadır (34-36). Dünya genelinde bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümlerinin 2 milyondan fazlası diyabet sebebiyle gelişmiştir. Türkiye’de ise meydana gelen tüm ölümlerin % 4.2 endokrin sistem, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklara aittir. Dağılım popülasyona bakıldığında cinsiyet arasında farklılıklar mevcuttur. Endokrin sistemi hastalıklardan bahsedildiğinde ilk akla gelen diyabetes mellitus erkekleri ve kadınları eşit derecede etkilese de, kadınlar diyabet sonuçlarından daha ciddi şekilde etkilenmektedirler. Diyabetli kadınlar arasında depresyon, körlük, diyabetik ketoasidoz gibi komplikasyonların gelişme riski erkeklerden daha fazla ayrıca kalp hastalığından ölme riski de erkeklere göre daha yüksektir (2,3, 37,38). Yine tiroid metabolizma hastalıkları, diyabetes mellitustan sonra en sık görülen endokrin hastalıklarındandır. Tiroid hastalıkları kadınlarda erkeklere göre 5 ila 8 kat daha sık görülür. Bu da kadın seks hormonlarının (östrojen ve progesteron) tiroid hastalıkların oluşmasında rol oynadığı yöndedir. Tiroid hormonların plazma düzeylerinin menstrüel döngüsü kontrolünü, cinsel olgunlaşmayı ve davranışı, yumurtlamayı, annelik yeteneğini, gebeliğin sürdürülmesini, doğum sonrası fetal büyümeyi ve emzirmeyi etkileyen moleküler mekanizmaları etkilediği bilinmektedir. Sonuç olarak endokrin sistem bozukluklarının hem anne hem de fetus üzerindeki olumsuz etkisi yapılan uluslararası çalışmalar ile belgelenmiştir. Dolayısıyla endokrin sistem kronik hastalıkların cinsel sağlık ve üreme sağlığı üzerine etkisi büyüktür (39-41).

4.1. Troid Bezi Hastalıkları ve Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığına Etkisi

Tiroid bezi tarafından salgılanan ve vücut metabolizmasından sorumlu olan T3 ve T4 hormonları hipofiz bezinden salgılanan TSH aracılığıyla kontrol edilir. Bu hormonlar çok fazla salgılandığı zaman metabolizma hızlanır ve hipertiroidi gelişir; az salgılanır ise metabolizma yavaşlar ve hipotiroidi gelişir. Tiroid disfonksiyonu yaygındır, kolayca tanımlanabilir ve tedavi edilebilir, ancak teşhis edilmezse veya tedavi edilmezse ciddi yan etkileri olabilir. Tiroid hormonlarının biyosentezi için gerekli ve önemli bileşeni olan iyot popülasyonların beslenmedeki farklılıklar nedeni ile, tiroid fonksiyon bozukluğunun küresel prevalansında önemli bir role sahiptir. İyot eksikliği birincil hipotiroidizm vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturur. Gebelikte tiroid hormonlarının üretiminde %50 bir artış olmaktadır. Bunun ile birlikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı arttığı için iyot atılımının artmaktadır. Bu durum anneden plasental yolla fetüse iyot geçmesine bağlı olarak iyot gereksinimi de yükselir. Bu nedenle gebelerin günlük iyot alımı 250 mg olmalıdır, gebe olmayan kadınlarda bu değer 150 µg/gün'dür. Coğrafi bölgeye bağlı olarak son derece değişkenlik gösteren ve yılda 30-150/100.000 kişiyi etkileyen hipotiroidi; kadınlarda erkeklerden 4-10 kat daha sık görülmektedir (34,40,42-44).

4.1.1. Hipotiroidizmi Olan Kadınlarda Üreme Sağlığı ve Cinsel Sağlık

Hipotiroidizm, üreme çağındaki kadınlarda yaygın olan bir hastalıktır. Tiroid hormonları menstruasyon siklusunu kontrolünde yer alır. Bu nedenle hipotiroidizimli kadınlarda anovulasyon ve adet düzensizlikleri sık görülmektedir; tedavi edilmeyen hipotiroidizm, yumurtlama inhibisyonunun bir sonucu olarak amenore ve infertiliteye yol açabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kadınlarda şiddetli hipotiroidizm genellikle azalmış libido ile ilişkili olduğu da görülmüştür. Hipotiroidizmin ayrıca cinsel olgunlukta gecikme, erken puberte ve galaktore ile ilişkili olabileceği hakkında bilgiler mevcuttur. Gebelikte tiroid hormonları düzeylerinde fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler fetal merkezi sinir sisteminin gelişiminde esastır. Gebelik öncesi tedavi edilemeyen hipotiroidi olan hastalar veya gebelikte hipotiroidi gelişen hastalar tiroid hormon üretimini yeterince arttıramazlar dolayısıyla fetüste ciddi komplikasyonlar gelişir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidi annelerin çocuklarında özellikle nöropsikolojik gelişim olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür. Hipotiroidizm hamile kadınların %1 mevcuttur ve çoğu zaman gebelik öncesi tanısı konulmuştur. Hipotiroidizmin ortak klinik özelliklerinin

çoğu, uyuşukluk, kilo alımı ve kabızlık dahil olmak üzere normal gebelikte ortaya çıkar. Daha spesifik özellikler arasında soğuğa tahammülsüzlük, bradikardi ve tendon reflekslerinin gecikmiş gevşemesi yer alır. Bu nedenle teşhis, yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve düşük serbest tiroksin (fT4) konsantrasyonlarına bakılarak konulmaktadır. Hipotiroidi gebede , düşük, anemi ve preeklampsi gelişme riski yüksektir, ayrıca düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğmasına da olasıdır. Maternal iyot eksikliği şiddetli ise fetüsta anormal bilişsel ve fiziksel gelişim ile neonatal hipotiroidizme neden olabilmektedir. Hipotiroidi hastalarda kullanılan levotiroksin gebelikte de güvenli ve uygundur; gebelikte hipotiroidi tanısı alan hastalara da başlanabilir. Hipotiroid kadınlarda tiroid fonksiyon testleri her trimesterde bir kez ve herhangi bir doz değişikliğinden 4-6 hafta sonra da yapılmalıdır. Endokrin Derneği, TSH düzeyi <2,5 mIU/l' de tutmayı hedeflemeyi önerir Resim 1. Levotiroksin anne sütüne geçer, ancak yeni doğan tiroid fonksiyonunu etkilemeye yetecek düzeyde değildir ve bu nedenle emzirme normal şekilde gerçekleştirilebilir.

Üreme çağındaki kadınlarda hipotiroidizm tedavi edilmediği takdirde çocuklarda ciddi hasarlara neden olabileceği göz önüne alındığında, gebelik planlayan hipotiroidili hastaların tiroid fonksiyonlarının yakından izlenmesi gerekmektedir. Ailesinde hipotiroidizm öyküsü, hipotiroidizm semptomları, guatr, tip 1 diyabet veya otoimmün hastalık öyküsü olan hastaların da hamilelik sırasında tiroid fonksiyon değerlendirmesi yapılmalıdır (42,45-48).

Parameter	Normal range (non-pregnant)	First trimester	Second trimester	Third trimester
TSH	0.3-4.2	0-5.5	0.5-3.5	0.5-4*
T4	9-26	10-16	9-15.5	8-14.5
T3	2.6-5.7	3-7	3-5.5	2.5-5.5

Şekil 2. Tiroid Fonksiyon Testleri İçin Medyan Trimester Değerleri.

*Endokrin Derneği, hipotiroidizm için tiroksin replasmanı alan kadınlarda TSH değerinin $\leq 2,5$ mIU/l' de tutulmasını önermektedir. T3= liotironin; T4 = tiroksin; TSH = tiroid uyarıcı hormon-

Kaynak: Frise J.C., Williamson C. 2013

4.1.2. Hipertiroidizm Olan Kadınlarda Üreme Sağlığı ve Cinsel Sağlık

Üreme çağındaki kadınlarda hipertiroidizm prevalansı ise %1,3'tür. Prevalansı hipotiroidizmden daha düşük olmasına rağmen, hipertiroidizm oluşumu aynı zamanda adet düzensizliği, artmış foliküler atrezi ve yumurtalık kistleri ile de ilişkilidir. Gebelikte görülme sıklığı %0.2'dir ve 500 gebelikten birini zorlaştırır. Hipertiroidinin sık görülme nedeni ise Graves hastalığıdır. Belirtiler arasında kilo alamama, kilo kaybı ve taşikardi yer alır. Bulgular arasında normal gebelikte ortaya çıkan değişiklikler olduğundan tanı için tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Genellikle kontrol edilemeyen hipertiroidi düşük, erken doğum, fetal büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan hipertiroidi gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Maternal riskler arasında preeklampsi, kalp yetmezliği yer almaktadır. Gebelikte yeni teşhis edilen hipertiroidizm için anti-tiroid ilaçlarına hemen başlanmasını gerektirir; cerrahi tedavi nadiren yapılır, radyo-iyot tedavisi ise fetal hipotiroidizme neden olabileceğinden kontrendikedir. Gebe olmayan kişilerde kullanılan propiltiourasil ve karbimazol gebelikte de kullanılabilir. Ancak karbimazol çok nadiren aplasia cutis ve koanal atrezi ile ilişkili olduğundan, ilk trimesterde teşhis edilen hipertiroidizm için propiltiourasil tercih edilmelidir. Bununla birlikte, bir kadın hamilelikten önce hipertiroidizi karbimazol ile kontrol altına alabilmişse, iyi bir kontrol sağlamak için bu ilacın devam ettirilmesi önerilmektedir. Yüksek doz anti-tiroid tedavi gerektiren olgularda 2. Trimesterde cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Birinci trimesterde uygulanırsa düşüğe neden olur, son trimesterde uygulandığında erken doğum riski yüksektir. Postpartum dönemde hipertiroidizmde alevlenme yaşanabilir, bu nedenle izlem ve takip gereklidir. Her iki ilaç da emziren anneler tarafından kullanılabilir, ancak yüksek dozlarda karbimazol neonatal tiroid disfonksiyonuna neden olabilir ve bu nedenle neonatal izleme gereklidir. Propiltiourasil kullanılıyor ise dozu 450 mg geçmemelidir, ilaç beslenmeden hemen sonra verilmelidir ve 2.ci emzirmeye kadar arada 3-4 saat geçmelidir.

Sonuç olarak tiroid sistem bozuklukları hem anne hem de bebek için sağlık sorunlarına yol açabilmektedir, bu nedenle nedeni bilinmeyen sekonder infertilite, adet düzensizlikleri, anovulasyon gibi durumlarda tiroid hormonlarının değerlendirilmesi faydalı olabilir. Bu noktada ebelerin kadınlarla ilk temas sağlık çalışması olduğundan rolleri büyüktür (39,46,47,41).

4.2. Diyabet Mellitus'lu Kadınların Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı

Diyabetes mellitus (DM), önemli bir halk sağlığı sorunu olup, dünya liderleri tarafından harekete geçirilmesi hedeflenen dört öncelikli bulaşıcı olmayan

hastalıktan (BOH) biridir. Pankreas tarafından yeterli insülin üretmediğinde veya vücut ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamadığında ortaya çıkan ciddi, birçok organı etkileyen; hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma hastalığıdır. Hem vaka sayısı hem de diyabet prevalansı son birkaç on yılda istikrarlı bir şekilde artmaktadır (49,50). DM hastalarının yaklaşık %10'una en sık çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde ortaya çıkan insülin bağımlı DM tip 1 teşhisi konur. İnsan vücudu insülin ürettiği ancak kullanamadığı Tip 2 diyabet DM tip 2 daha çok yaşamın ilerleyen dönemlerinde teşhis edilir ve tüm diyabet olguların %90-%95 oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 2021 yılında dünya çapında 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu ve bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Acil müdahale gerektiren durum ise tanı konulmamış diyabetli kişi sayının %45 oranda olmasıdır. Buna göre 2 yetişkinden neredeyse 1'i diyabetli olduğunu bilmemektedir. Türkiye'de ise 20-79 yaş aralığında yaklaşık 7 milyon diyabet hastası mevcut ve bu rakamın toplam yetişkin nüfusun yaklaşık %15'ine denk geldiğini göstermektedir (50-52). DSÖ verilerine göre diyabet, küresel düzeyde her yıl 2 milyon ölüme neden olmaktadır. Kadınlarda ise dokuzuncu önde gelen doğrudan ölüm nedenidir. Yaşa göre etkilenmeye bakıldığında ergenlik döneminde kızlarda erkeklere göre daha fazla insülin direnci ile ilişkili olarak ergen kadınlarda erkeklere göre daha yüksek T2DM prevalansını doğrulamaktadır. Diyabet 20-79 yaş arası erkekleri ve kadınları neredeyse eşit derecede etkilese de (sırasıyla %10.8 ve %10.2), kadınlar diyabetin sonuçlarından daha ciddi şekilde etkilenmektedir (2,38). Yapılan çalışmalarda menapoz öncesi diyabetli kadınlar, kalp hastalıklarına karşı korumayı kaybettiklerinden; kardiyovasküler risk, miyokard enfarktüsü ve inme mortalite olasılığı erkeklere göre yüzde 50 daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun dışında diyabetin komplikasyonları olan retinopati ve sonucunda körlük, kadınlarda erkeklere göre daha fazla gelişmektedir. Yine depresyon olgusu da kadınlarda daha siktir, bu durum glisemik kontrolü, tedaviye uyumu ve komplikasyon gelişimini olumsuz etkiler. Diyabet oluşumunda risk faktörler arasında sağlıklı beslenme, obezite, hareketsiz yaşam, yüksek tansiyon ve aile öyküsü yer almaktadır. En belirgin risk faktörü olan obezite özellikle kadınlarda daha sık görülmektedir. Düşük eğitim düzeyi, meslek ve gelir gibi değiştirilebilir sosyal faktörler, sigara içme, sağlıklı beslenme gibi sağlıklı yaşam tarzı davranışlarına ve sosyal eşitsizliklere büyük ölçüde katkıda bulunur ve bu nedenle özellikle kadınlarda daha yüksek obezite ve T2DM riski ile ilişkilidir. Ayrıca kadınlarla özgü gebelik sırasında fizyolojik olarak artan insülin direnci

nedeniyle gestasyonel diyabet gelişebilir, bu da ileride T2DM oluşma riskini arttırmaktadır. Yayınlanan Diyabet Atlasında ayrıca gebelikte hipergliseminin (HIP) altı gebelikten yaklaşık birini etkilediğini göstermektedir (38,51,53). DM'li kadınlar cinsel işlev ve üreme sağlığı yönünden olumsuzluklarla karşı karşıya gelmektedirler (54,55). Diyabete sahip kadınlarda cinsel sorunlar, biyolojik, sosyal ve psikolojik faktörler dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemiye bağlı olarak vajinadaki mukoz membranların hidrasyonu azalmaktadır, bu da lubrikasyonun azalmasına ve disparoniye yol açar. Kanda bulunan yüksek şeker kadınları vajinal enfeksiyonlara karşı yatkın hale getirir, bunun sonucunda vajinal rahatsızlık ve disparoni görülür. Diyabetin vasküler hasara ve nöropatiye yol açtığından genital kan akışında azalma ve genital uyarılma yanıtının bozulması görülmektedir. Kadının cinsel sağlığı, aile içi ilişkileri gibi psikososyal faktörlerden büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu süreçte diyabete uyum sağlamada yaşanan zorluklar nedeniyle cinsel sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda ileri yaşlarda olan DMtip2 kadınlar cinsel aktiviteden zevk alma ve cinsel istek, cinsel işleyişin psikolojik yönlerinde tip 1 kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla zorluk bildirdiler (56). Hiperglisemi olan kadınlarda doğurganlık kontrolü oldukça önemlidir, planlanmamış bir gebelik sonucunda kontrolsüz yüksek kan şekeri maternal ve fetal sağlığında ciddi komplikasyonlara yol açar. Özellikle organogenez döneminde kontrol edilmeyen kan şekeri fetusta istenmeyen durumlara yol açmaktadır. Fetal komplikasyonlar arasında makrozomi, doğum travması, erken doğum, konjenital malformasyonlar, doğum sonu dönemde solunum problemleri, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilürubinemi, polisitemi ve kardiyomyopati riski gibi durumlar görülmektedir. Ayrıca diyabetik annelerin bebeklerinde, diyabetik olmayan annelere göre 3-9 kat daha fazla olumsuz neonatal sonuç oranları kaydedilmiştir. Maternal hiperglisemi ayrıca çocuk obezitesi, metabolik sendrom ve çocuklarda diyabet risklerini artırır. Dünya Sağlık Örgütü 20 yıldan daha az süredir diyabet hastası olan ve uç organ hastalığı olmayan (nefropati, nöropati, retinopati) kadınlar, tüm geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemlerini güvenle kullanabilirler. Vasküler komplikasyonları olan diyabetik kadınlar östrojen içeren kombine hormonal kontraseptiflerden kaçınılmalıdır. Östrojen içermeyen oldukça etkili geri dönüşümlü kontraseptifler, özellikle uç organ hasarı olan diyabetli kadınlar için hamileliği geciktirmek veya önlemek için ideal yöntemler olabilir. Glisemik kontrolü zayıflatabileceğinden, Depo-Provera kullanırken dikkatli olunmalıdır. Diyabet ve uç organ hasarı olan kadınlar için istenmeyen gebeliklerden kaçınmak ve glisemik kontrol sağlanana

kadar istenen gebeliği ertelemek özellikle önemlidir, aksi halde gebelik mevcut olan diyabet komplikasyonları şiddetlendirebilmektedir (57- 61).

4.3. Kronik Hastalıklı Bireylerin Cinsel Sağlık Üreme Sağlığı Hizmetlerinde Ebenin Rolü

Kronik hastalıklar uzun süre devam eden, ilerleyici, fiziksel ve mental bozukluklara yol açan birçok organ sistemleri etkileyen ve kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen hastalık grubudur. Bu grup hastalıklar bugün için dünya çapında Türkiye de dahil olmak üzere önlenebilir ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenidir. Kronik durumlarla ilişkili yaygınlık ve maliyetler küresel olarak artmaktadır. Bu nedenle kronik hastalıklar önemli halk sağlığı sorunudur.

Günümüzde evlilik yaşının artması, ikinci evlilikler, eğitim olanaklarının artması ve kariyer gelişimi için daha geniş fırsatların olması nedeni ile kadınlar gebeliklerini ertelemektedirler. İleri yaş gebelikler ise hipertansiyon, preeklamsi, gestasyonel diabetes mellitus (DM), postpartum kanama, plasenta anomalileri, sezaryen doğum, konjenital anomaliler, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), makrozomi gibi komplikasyonlarının gelişmesi ile ilişkilidir. Bu tür komplikasyonlar ise kronik hastalıkların gelişmesinde önemli yer almaktadır. Dolayısıyla kronik hastalığı olan doğurganlık yaştaki kadınların sayısı gittikçe artmaktadır.

Kronik hastalığına sahip kadınlar arasında, çeşitli üreme sağlığı ve cinsel sağlık sorunları görülebilmektedir; gebe kalmak isteyen kadınlar için kronik hastalıklar gebelik olasılığı azaltabilir, erken doğum ve diğer maternal ve fetal komplikasyon riskini artırabilir; gebelik durumunda ise kadın vücudunda gelişen fizyolojik değişiklikler kronik hastalığına sahip kadın için ciddi maternal ve fetal mortalite ve morbidite sebebi olabilmektedir. Bu nedenle kronik hastalığı olan kadınların doğurganlık kontrolü oldukça önemlidir. Ancak görüldüğü gibi kronik hastalıkları kontraseptif yöntem seçimi kısıtlamaktadır. Yapılan çalışmalara göre çoğu kronik hastalığına sahip kadınların, doğum kontrol yöntemi kullanma olasılığı kronik hastalığı olmayanlara göre daha düşük ve istenmeyen bir gebeliğe sahip olma olasılığı da kronik hastalığı olmayan kadınlardan daha fazla olduğunu göstermiştir.

Kronik hastalığına bağlı olarak kadınlarda cinsel işlevsellikte zorluklar yaşanmaktadır ve bu durum çoğu zaman göz ardı edilmektedir. Yapılan çalışmalara göre kronik hastalığına sahip kadınlar arasında ilaç kullanma, duygular karmaşası, bilgi eksikliği ve hastalığın beraber getirdiği kas zayıflığı, yorgunluk, kronik ağrı gibi semptomlar cinsel istekte azalmaya ve cinsel işlevsellikte bozulmalara yol açmaktadır.

Kronik hastalıklar genellikle uzun süreli gözetim ve bakım gerektirmektedirler. Birinci basamak bakımın tanımlayıcı özellikli ortamı ise kronik durumların yönetimi için uygun hale getirir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev alan ebeler ise kadınlar ile ilk temas eden sağlık profesyoneli. Ebeler, toplum ve kadınlarla sürekli etkileşim halindedir, görev tanımlarında ise halk sağlığı yönünde cinsel sağlık ve üreme sağlığı kapsamında program hazırlama ve yürütme, 15-49 yaş kadın izlemleri, gebe izlemi ve riskli durum tespiti, doğum sürecini yönetme, doğum sonu dönemde annenin bakım ve izlemleri; emzirme eğitimi ve aile planlaması hizmetleri, 0-6 yaş bebek ve çocuk izlemleri ve bağışıklama yer almaktadır. Dolayısıyla kronik hastalığına sahip kadınların üreme sağlığı ihtiyaçlarını gidermede ebelerin rolü önemli yer almaktadır.

Görüldüğü üzere kronik hastalığına sahip kadınların üreme sağlığı ihtiyaçları özel, sıkı takip ve multidisipliner bakım gerektirmektedir. Etkili ebelik bakımı ise, hem kadın hem de gelecek bebeğin sağlık sonuçları iyileştirmek için bu hastalıkların yönetiminde önemli bir rol oynar. Spesifik kronik hastalıklarda ebelik bakımında yer alan maddelere bakıldığında; diyabet gibi kronik hastalıklar söz konusu olduğunda, ebeler kan şekeri düzeylerini yönetmede, beslenme gereksinimleri konusunda eğitim vermede ve bebeğin büyümesini ve gelişimini izlemede önemli bir rol oynar. Tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip kadınlarda tiroid fonksiyon testlerinin düzenli olarak izlenmesi rolünü ebeler üstlenmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların yönetimi ele alındığında; bu hastalıkların yönetimi genellikle karmaşıktır ve birden fazla sağlık profesyonelinin bir arada çalışmasını gerektirir. Ebeleri bu sağlık ekibinin önemli bir parçası olmanın yanı sıra kadınların sağlık bakımında kilit rol oynamaktadırlar. Kardiyovasküler hastalığa sahip kadınlara verilecek sağlık bakımında ebelik bakımının hedefleri; kadınların güvenli bir gebelik ve doğum geçirmesini sağlamak, kardiyovasküler hastalık semptomlarını yönetmek ve potansiyel komplikasyonları önlemektir. Kardiyovasküler hastalıklarında ebeler kan basıncını izler, fiziksel aktivite konusunda rehberlik sağlar ve kardiyologlarla bakımı koordine eder. Ayrıca hamileliğin kadın ve bebeğine yönelik riskleri konusunda danışmanlıkta önemli bir rol oynarlar. Astım gibi kronik solunum rahatsızlıkları hamilelik sırasında kötüleşebilir ve ebeler ilaç kullanımı hakkında kadınlara eğitim verir, solunum durumunu izler ve semptomları etkili bir şekilde yönetmek için göğüs hastalıkları uzmanlarıyla işbirliği yapar. Kronik bir solunum hastalığına sahip bir kadına ebenin vereceği eğitim; kadının semptomlarını tanımasını ve yönetmesini, kullandığı ilaçların güvenli ve etkili kullanımını içerir.

Genellemek gerekirse kronik hastalıklara sahip kadınların riskli davranışlarını ortaya koyma, buna yönelik risk ve olası olumsuz sağlık sorunları hakkında bilgilendirme yapma, aile planlanması yöntem kullanımında kadınlara danışmanlık yapma, konsepsiyon öncesi gerekli taramalarının yapılması ve risk değerlendirilmesi, gebelikte takip ve olası komplikasyonlara karşı tedbirlerin alınması, doğum ve doğum sonu dönemde ilaç kullanımı ve emzirme gibi konularda hekim ve diğer sağlık profesyonelleri ile işbirliği içerisinde eğitim ve bakım sunmada ebeler önemli yere sahiptir (7-10, 62-71).

5. Sonuç

Çoğu kronik hastalıklar önlenabilir hastalıklar olup, birçok organı etkileyen ve fatal sonuçlara kadar götüren hastalıklardır. Kadınlar da dahil olmak üzere tüm bireylerin hakkı olan üreme sağlığı kronik hastalığı olanlarda ciddi düzeyde olumsuz etkilenmektedir. Bu grupta yer alan kadınlar için sağlıklı yaşam davranışlarının kazanılmasında, uygun aile planlanması seçiminde, gebelik, doğum, emzirme ve doğum sonu dönemde takip ve bakım sunulmasında ebelerin rolü önemli yer alır. Dolayısıyla kronik hastalığına sahip kadınlara hizmet veren ebelerin kronik hastalığın aile planlaması, cinsellik, gebelik ve emzirme süreci gibi üreme sağlığı sorunlarına ilişkin daha fazla duyarlı olmaları, oluşan üreme sağlığı sorunlarını daha dikkatli ele almaları ve gerekli ek sağlık bakımının sunulmasında farkındalıklarının artırılması faydalı olacaktır.

Kaynakça

1. OECD (2021). Chronic conditions. <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/908b2da3-en/index.html?itemId=/content/component/908b2da3-en> Erişim tarihi 14 Mart, 2023.
2. WHO (2022). Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Erişim tarihi 14 Mart, 2023.
3. TÜİK (2023). Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2021 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-45715> Erişim tarihi 14 Mart, 2023.
4. GHO/WHO. Global health estimates: Leading causes of death. Turkey 2019. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> Erişim tarihi 21 Mart, 2023.

5. Pirkle M.,C., Albuquerque Sousa C., P. Alvarado B.,Zunzunegui M-V. And İMIAS Research Group. Early maternal age at first birth is associated with chronic diseases and poor physical performance in older age: cross-sectional analysis from the International Mobility in Aging Study. *BMC Public Health* 2014; 14 (293): 1471-2458.

6. WHO (2021). Maternal Mortality. <https://data.unicef.org/topic/maternal-health/maternal-mortality/>_Erişim tarihi 14 Mart, 2023.

Bonnema A., R., McNamara C., M., Spencer A., L. Contraception Choices in Women with Underlying Medical Conditions. *American Family Physician* 2010;82(6).

7. Mittal P.,Dandekar A., Hessler D. Use of a Modified Reproductive Life Plan to Improve Awareness of Preconception Health in Women with Chronic Disease. *Perm J* 2014;18(2):28-32

8. Nusbaum H.R.M.,Hamilton C., Lenahan P. Chronic Illness and Sexual Functioning. *American Family Physician* 2003;67(2).

9. Wolff M.G., Johansen M. Ersbøll A.S., ve ark. Efficacy of a midwife-coordinated, individualized, and specialized maternity care intervention (ChroPreg) in addition to standard care in pregnant women with chronic disease: protocol for a parallel randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20: 291.

10. Fawcett-Henesy A. Chronic disease: the challenge for nursing and midwifery. *EDTNA, ERCA Journal* 1999; 15(4)

11. Tang R., Fraser A., Magnus M.C. Female reproductive history in relation to chronic obstructive pulmonary disease and lung function in UK biobank: a prospective populationbased cohort study. *BMJ Open*.2019; 9(10)

12. Williams C., Johnson B., Middleton P. G., Backer V., Gibson P. G., Hollis G., Coleman C.Family planning, pregnancy and birth in women with lung conditions: a worldwide survey. *ERJ Open Res*. 2021; 7(4).

13. Abd-Elsalam F.G, Mahgoub N., Ghoneyim A.H., Abou-Abdu S.E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and sexual functioning among Women in Egypt. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2015;64(3):551-556

14. Gomez Real F.,Svanes C.,vd Menstrual irregularity and asthma and lung function. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2007;120(3)

15. Rubio Ravelo L., Gago Rodriguez B. Allmiral Collazo J.J.,Bell Heredia L., Fernandez Fernandez L. Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthmatic and non-asthmatic women. *Allergol Immunopathol* 1988; 16(4): 263-266

16. Grodstein F., Goldman M.B. Rayan L., Cramer D.W. Self-reported use of pharmaceuticals and primary ovulatory infertility. *Epidemiology* 1993; 4(2): 151-156

17. Akerman M.J., Calacanis C.M., Madsen M.K. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma* 2004; 41: 521-526

18. Davis B.A., Knuiman M., vd. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004;27: 752-757.

19. Nwaru I. B.,Sheikh A. Hormonal contraceptives and asthma in women of reproductive age: analysis of data from serial national Scottish Health Surveys. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2015; 108(9):358–371

20. Newcomb D.C. Birth control medications decrease asthma incidence. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2020.

21. Nwaru I. B.,Pilinger R.,Tibble H. ve ark. Hormonal contraceptives and onset of asthma in reproductive-age women: Population-based cohort study. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* 2020; 146(2).

22. Holmes J. L.,Yorke J. A, Dutton C., Fowler J. S.,Ryan D. Sex and intimacy in people with severe asthma: a qualitative study. *BMJ Open Res* 2019; 6(1).

23. Chaudhry A. K., Ali Z. Sexual Functioning and Quality of Life in Female Asthmatics. *P J M H S* 2017;11(1)

24. Skrzypulec V., Droszol A., Nowosielski K. The Influence Of Bronchial Asthma On The Quality Of Life And Sexual Functioning Of Women. *Journal Of Physiology And Pharmacology* 2007;58(5); 647655.

25. TÜİK 2021. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. Obezite. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661> Erişim tarihi 21 Mart, 2023.

26. Kalan I., Yeşil Y. Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar. *MİSED* 2010, 23–24.

27. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Anne Ölümleri Raporu (2015-2019). Ankara 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/TURKIYE_ANNE_OLUMLERI_RAPORU_2015-2019.pdf Erişim tarihi 23 Mart, 2023

28. Okoth K., Chandan J.S., Marshall T., Thangaratinam, SH., Thomas N.G., Nirantharakumar K., Adderley J.N. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *THE BMJ* 2020; 371: m3502

29. Lindley K. J., Merz B.N.C., Davis B.M., Madlen T., Park K., Bello N.A., on behalf of the American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee and the Cardio-Obstetrics Work Group. Contraception and Reproductive Planning for Women With Cardiovascular Disease JACC Focus Seminar 5/5. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(14).
30. Shufelt L.C., Merz B.N.C. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(3).
31. Vigl M., Cand Med M.K., Seifert-Klauss V., ve ark. Contraception in Women With Congenital Heart Disease. *The American Journal of Cardiology* 2010;106 (9).
32. Reddy SH.M., Ramachandran A., Cabral H., Kazis L. Provision of Family Planning to Women With Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2015; 28(1).
33. Crafa A., Calogero E.A., Cannarella R., ve ark. The Burden of Hormonal Disorders: A Worldwide Overview With a Particular Look in Italy. *Frontiers in Endocrinology* 2021;12: 694325
34. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?, *Lancet*, 1993; 341:1392-1395
35. Sarfo-Kantanka O., Ansah E.O., Kyei İ., Barnes N.A. Causes and predictors of mortality among Ghanaians hospitalised with endocrine disorders. *International Health* 2020; 12: 107–115.
36. Lauretta R., Sansone M., Sansone A., Romanelli F., Appetecchia M. Gender in Endocrine Diseases: Role of Sex Gonadal Hormones. *International Journal of Endocrinology* 2018.
37. Kapur A., Seshiah V. Women & diabetes: Our right to a healthy future. *Indian J Med Res* 2017; 146.
38. Silva J.F., Ocarino M., N., Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biology of Reproduction* 2018; 99(5), 907–921.
39. T.C. Sağlık Bakanlığı.(2019). Erişkin Bazı Metabolizma Hastalıkları (Tiroid, Osteoporoz, Gut) Ve Çölyak Hastalığı Kontrol Programı 2019-2023. Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Colyak/eriskin_bazi_metabolizma_hastaliklari_kontrol_programi_2019-2023/Eriskin_Bazi_Metabolizma_HastaliklariTiroidGutOsteoporoz_ve_Colyak_Hastaligi_Kontrol_Programi_2019-2023.pdf Erişim tarihi 28 Mart, 2023.

40. Poppe K., Velkeniers B., Glinoeer B. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* 2007; 66(3).

41. Taylor N.P., Albrecht D., Scholz A., ve ark. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14: 301–316.

42. Sağlam F., Çakır B. Clinical Approach To Thyroid Diseases In Primary Health Care. *Ankara Medical Journal* 2012; 12(3):136-139

43. Bilge Ç, Şahin N. Gebelik Ve Tiroid Hastalıkları. *KASHED* 2015, 2(1): 1-14

44. Neto V.L., De Almeida C. A., Da Costa Sh.M., Vaisman M. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: Implications for treatment. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(3): 138–141 .

45. Frise J.C., Williamson C. Endocrine disease in pregnancy. *Clinical Medicine* 2013, 13(2): 176–81.

46. Krassas G.E., Poppe K., Glinoeer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocrine Reviews* 2010, 31(5):702–755.

47. Krassas G.E. Thyroid disease and female reproduction. *Fertility And Sterility* 2010; 74(6).

48. WHO (2016). Global Report On Diabetes. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf Erişim tarihi 29 Mart, 2023.

49. TEMD (2022). Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 15 baskı. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf Erişim tarihi 29 Mart, 2023.

50. IDF Diabetes Atlas 10 edition. (2021). https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf Erişim tarihi 29 Mart, 2023.

51. T.C.Sağlık Bakanlığı. Dünya Diyabet Günü (2020). <https://sggm.saglik.gov.tr/TR-76887/dunya-diyabet-gunu-2020.html> Erişim tarihi 29 Mart, 2023.

52. Kautzky-Willer W., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016; 37(3): 278–316.

53. Giraldi A., Kristensen E. Sexual Dysfunction in Women with Diabetes Mellitus. *The Journal of Sex Research* 2010; 47(2-3).

54. Thong P.E., Codner E., Laven S.E.J, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020; 8(2).

55. Rockliffe-Fidler C., Kiemle G. Sexual function in diabetic women:a psychological perspectiv. *Sexual and Relationship Therapy* 2003,18(2) .

56. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases(NIDDKD). Pregnancy if You Have Diabetes. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/diabetes-pregnancy> Erişim tarihi 29 Mart, 2023.

57. WHO (2009). Kontraseptif Kullanımı için Tıbbi Uygunluk Kriterleri. Aile Planlanması için bir DSÖ temel kaynağı. 4.baskı. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44433/9789241563888_tur.pdf?sequence=2 Erişim tarihi 29 Mart, 2023.

58. Schwarz B.E., Postlethwaite D., Yun-Yi Hung, Lantzman E., Armstrong A.M., Horberg M.A. Provision of Contraceptive Services to Women with Diabetes Mellitus. *J Gen Intern Med.* 2012; 27(2).

59. Willhoite B.M., Bennert H.W., Palomam G.E., Zarembam.M., Herman W.H.,Williams J.R., Spear N.H. The Impact of Preconception Counseling on Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*1993; 16 (2).

60. Boney C.M., Verma A, Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3).

61. Sağlık Meslek Mensupları İle Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş Ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=19696&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> Resmî Gazete Tarihi: 22.05.2014 Resmî Gazete Sayısı: 29007. Erişim tarihi 1 Nisan, 2023.

62. Jonge A. ,Vries R., Lagro-Janssen A. L.M. ve ark. The Importance of Evaluating Primary Midwifery Care for Improving the Health of Women and Infants. *Front Med* 2015; 2: 17.

63. Hayes D.K., Fan A.Z., Smith R.A., Bombard J.M. Trends in Selected Chronic Conditions and Behavioral Risk Factors Among Women of Reproductive Age, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2001-2009. *Prev Chronic Dis.* 2011; 8(6): A120.

64. Duman M., Timur Taşhan S., Kaplan Serin E. Kronik Hastalığı Olan Kadınların Üreme Sağlığı Davranışlarının İncelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2019; 6(2): 83-91.

65. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank quarterly* 2005 ;83(3):457-502.

66. McCallister, J. W., Adkins, M. N., Oster, R. A. Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.2017. American Family Physician, 95(8), 491-498.

67. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink W.J., Bauersachs J., ve ark. 2018 ESC Guidelines For The Management Of Cardiovascular Diseases During Pregnancy. European Heart Journal 2018; 39, 3165–3241.

68. Bick D., Briley A. L., Brocklehurst P., ve ark. Management of women with obesity in pregnancy. 2017. BMJ, 356, j665.

69. Jahromi B.N., Hussein Z. Pregnancy Outcome at Maternal Age 40 and Older. 2008. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 47(3):318-321.

70. Akarsu R., Şahiner L. Çok İleri Maternal Yaş Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. ACU Sağlık Bil Derg 2020; 11(3): 522-525.

BÖLÜM VII

OBEZİTEDE METABOLİK KOMORBİTİLER VE EPIGENETİK MEKANİZMALAR

Metabolic Comorbidities and Epigenetic Mechanisms in Obesity

MELDA ŞAHİN

(Dr.), Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,

Biyomühendislik Bölümü, Isparta, Türkiye

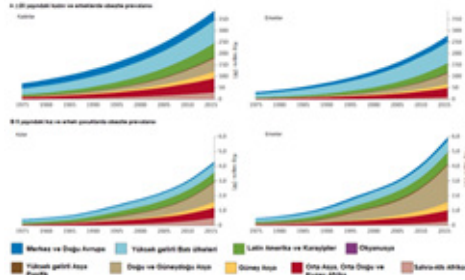
meldasahin0510@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9207-6931

1. Giriş

Obezite, tip 2 diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, hipertansiyon, karaciğer yağlanması, kan lipid bozukluğu, yüksek tansiyon ve metabolik sendrom (MetS) gibi birçok bulaşıcı olmayan hastalıkların büyük bir bölümünü oluşturan ciddi bir halk sağlığı tehditidir.(1) Aşırı kilolu veya obez bireylerde osteoartrit ve uyku apnesi gibi önemli ölçüde artan kilodan kaynaklanan mekanik sorunlar da bireylerin yaşam kalitesini etkilemektedir.(2) Obezitenin bulaşıcı hastalıklar üzerindeki etkisi, obeziteli bireylerin COVID-19 nedeniyle hastaneye yatma ve hastalık riskinin artmasıyla farkedilmiştir.(3,4).

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) Risk Faktörü İşbirliğinden elde edilen verilere dayanarak, 2016 yılında yaklaşık 2 milyar yetişkinin (dünyanın yetişkin nüfusunun %39'u) fazla kilolu olduğu, 671 milyon (dünyanın yetişkin nüfusunun %12'si) obez (beden kitle indeksi (BKİ) $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$) olduğu belirlenmiştir. Obezite prevalansı, son 40 yılda dört kattan fazla artarak 1975'te %4'ten 2016'da $> \%18$ 'e çıkmıştır (Şekil 1). Obezite prevalansında artış devam ederse, 2025 yılına kadar 1 milyar yetişkinin (dünya nüfusunun yaklaşık %20'si) obez olması beklenmektedir. Çocuklar ve gençler arasında obezite prevalansı 1975'te %1'den azken, 2016'da %7'den fazla olduğu tespit edilmiştir.(5)



Şekil 1: Yaşa ve Coğrafi Bölgeye Göre Kadın ve Erkeklerde Obezite Prevalansı. A: 1975'ten 2016'ya kadar ≥ 20 yaşındaki kadın ve erkeklerde obezite prevalansı (BKİ ≥ 30 kg m⁻²). B: 1975'ten 2016'ya kadar 5 yaşındaki kız ve erkek çocuklarda obezite prevalansı (ağırlık, Dünya Sağlık Örgütü büyüme referansının medyanının ≥ 2 sd üzerinde). Coğrafi bölgeler farklı renklerle gösterilmiştir. Grafikler, (6)'dan elde edilmiştir.

Çevredeki değişiklikler obezite prevalansında ki hızlı artışı tetiklese de, obezite çevresel ve doğuştan gelen biyolojik faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. En önemlisi insanların obezogenik çevreye tepkisini belirleyen, vücut ağırlığındaki bireyler arası büyük varyasyonun altında yatan genetik bileşenlerin obezite gelişimine neden olduğudur. İkiz, aile ve evlat edinme çalışmaları, obezitenin kalıtsallığının %40 ila %70 arasında olduğunu açıklamaktadır.(7,8) Sonuç olarak, vücut ağırlığını kontrol eden altta yatan fizyolojik ve moleküler mekanizmaları karakterize etmek için genetik yaklaşımlardan yararlanılabilir.

Epigenetik, çevresel faktörlerin obezite ve ilgili hastalıklarla ilgili genlerin ifadesini değiştirdiği mekanizma için yeni bir açıklama sağlamıştır. (9) Epigenomun, obezite riskini belirlemede genetik varyantlar ve çevresel faktörler arasındaki mekanik bağlantıyı temsil edebileceği ve “kayıp kalıtsallığı” açıklamaya yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. İlk çalışmalar, örneklem büyüklüğü ve çalışılan CpG bölgelerinin sayısı bakımından sınırlıydı. Teknolojilerdeki gelişmeler ve daha uygun maliyetli, yüksek verimli metilasyon tarama yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, geniş ölçekli epigenom çapında ilişkilendirme çalışmalarına (EWAS), genotip, epigenom, transkriptom ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimleri anlayabilmek için farklı genomik bilgi katmanlarının entegrasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran büyük ölçekli çalışmalarda artış olmuştur. Bu çalışmalar obezite duyarlılığındaki çeşitliliği açıklamaya yardımcı olma konusunda umut vaat etmektedir.(10,11)

Erişkin obezite eğiliminin erken gelişimsel kökenlere sahip olduğuna ve nesiller arası bir döngüyü takip ettiğine dair kanıtlar vardır. Doğumdan

önce veya erken bebeklik döneminde optimal olmayan bir beslenme ortamına maruz kalmanın, obezite ve metabolik hastalık riski ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir. Yaşamın erken dönemlerinde yaşanan geçici çevresel etkilerin, yaşamda çok daha sonra artan hastalık riski olarak ortaya çıkan kalıcı etkilere neden olabilmesidir. Bu besinsel “hafıza” tepkisini destekleyen mekanizmalar net değildir ancak dokuların gelişimsel yörüngelerindeki değişiklikleri, kök hücrelerin yeniden programlanmasını, doku yapısındaki değişiklikleri ve nöral, endokrin ve metabolik düzenleyici devrelerin yeniden programlanmasını içerebilir. Hayvan çalışmalarından, optimal olmayan intrauterin beslenme ortamının yavrunun metabolik dokularında doğumdan sonra da devam eden ve gen işlevinde kalıcı değişikliklerle sonuçlanan epigenetik değişikliklere neden olabileceğini elde edilmiştir. Bu alanda az sayıda insan çalışması vardır. Bu, yaşamın erken dönemlerinde var olan ve daha sonraki metabolik hastalık riskini öngören epigenetik işaretlerin araştırılmasına ve metabolik hastalığın epigenetik programlamasının daha sonraki yaşamda önlenip önlenemeyeceğini veya tersine çevrilebileceğini belirlemeye yönelik çalışmalara yol açmıştır.(12,13)

2. Obezitenin Patogenezi

Obezitenin patofizyolojisi; enerji dengesi, glukoz, lipid ve adipoz doku homeostazının merkezi ve periferik sinir sistemi düzenlemesi dahil olmak üzere çevresel, genetik faktörlerin ve merkezi sinir sistemi (CNS)-endokrin sinyallerindeki değişiklikler gibi faktörlerle ilişkili değişikliklerin karmaşık metabolik dengesizlik ile karakterize edilir. CNS, hipotalamus, hipofiz bezinde ve öğrenme, biliş, bağımlılıkla ilgili diğer beyin bölgelerinde ifade edilen genler aracılığıyla gıda alımının ve enerji homeostazının kontrolünde anahtar rol oynamaktadır. Kalorisi yüksek gıdaların tüketimi ve hareketsiz yaşam ile obezogenik bir ortam, obezite gelişimine önemli rol oynar. Obezogenik çevre, çevresel faktörlerin hem beslenme hem de fiziksel aktiviteyi ve bunların obeziteye nasıl yol açtığını belirlemede önemlidir. Obezogenik çevre bir yandan obeziteye yatkınlık yaratan genleri tetiklemekle kalmayıp, diğer yandan epigenetik değişikliklere neden olduğu ve bunun sonucunda da obezite gelişimine önemli katkılar sağladığı aşikârdır. Aynı zamanda yüksek oranda işlenmiş hazır yemek (fast food) ve yüksek enerjili alkolsüz içeceklerin artan tüketiminin obezite salgınına önemli ölçüde neden olduğu ileri sürülmektedir. Meşrubat tüketiminin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve artan kilo alımı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.(14,15)

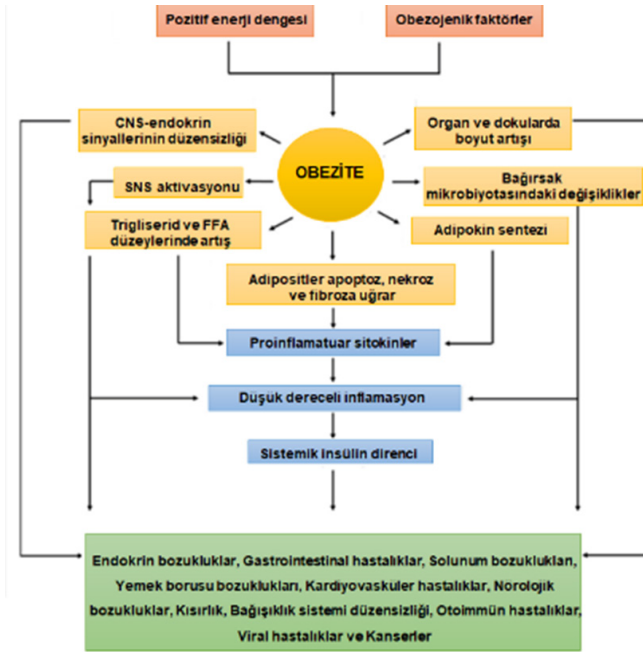
Monogenik ve poligenik değişiklikler gibi genetik faktörler, obezite ile ilişkili genetik sendromlara yol açabilir. Bunun en önemli örneği Prader-Willi

sendromudur. Prader-Willi sendromu, %60 baba tarafından 15q11-q13 bölgesinin silinmesine bağlı olan, genomik imprinting olarak adlandırılan karmaşık bir genomik mekanizmadaki hatalardan kaynaklanan nadir, genetik, nörogelişimsel bir hastalıktır.(16) Kendine zarar verme, anksiyete, kompulsiyonlar, patlamalar dahil olmak üzere hafif bilişsel bozukluk ve davranış sorunları, çocuklukta yiyecek arama ve hiperfaji ile birlikte ortaya çıkabilir. Bu hastalık, kontrol altına alınmazsa morbid obeziteye yol açarak diyabete, kardiyovasküler hastalıklara ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Gen mutasyonları, sendromik olmayan monogenik obezite formlarına da neden olabilir. Günümüzde, leptin eksikliği hedefe yönelik tedavinin geliştirildiği tek monogenik obezite şeklidir.(17)

CNS, enerji dengesini kontrol etmeye yardımcı olan çeşitli düzenleyici döngülerden sinyaller alır. Ayrıca CNS yağ dokusu, karaciğer, mide, kas ve kemik gibi dokulardan metabolik ihtiyaçlar ile ilgili bilgi alır. Tokluk durumunda gıda alımını azaltmak için kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), insülin ve leptin gibi hormonlar salgınır. Gıda alımını uyaran ghrelin, güçlü bir oreksijendir. (18) Sempatik sinir sistemi (SNS) de enerji dengesinin düzenlenmesinde yer alır ve değişmiş SNS aktivitesi obeziteye neden olur. Açlık SNS aktivitesini azaltırken, özellikle yüksek karbonhidratlı gıdalarla besleme, artan SNS aktivitesi ile ilişkilidir. SNS aktivitesi üzerindeki bu etkilere leptin ve insülin gibi hormonların neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, nörohormonal aktivasyon ile obezojenik faktörler arasında ki etkileşim, obezite ile ilişkili fenotipik ifadede daha fazla varyansa yol açmaktadır. (19)

De novo lipogenez yolu, fazla karbonhidratlardan yağ asitlerini sentezleyen metabolik yoldur. Yağ asitleri daha sonra enerjinin depo formu olan trigliseritlere dönüştürülerek adipositlerde depolanmaktadır. Lipitler, yağ dokusunda bulunmanın yanı sıra, birçok hücre tipinde mitokondriye yakın olarak bulunan lipozomlarda bulunur. Obezite, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)-kolesterolün sentezinde ve salgılanmasında artışa yol açabileceği gibi, koruyucu yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterolün düşük seviyelerine de yol açabilir. VLDL parçacıkları ekstrahepatik dokularda endotelial lipoprotein lipaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonla trigliseritleri serbestleştirir.(20,21) Ayrıca, obezitede aşırı düzeyde trigliserit depolanması, obezitede var olan gelişmiş sempatik durum tarafından aktive edilen lipoliz yoluyla yağ asitlerinin salınmasına yol açar. Yüksek miktarlarda plazma serbest yağ asidi (FFA) seviyeleri, hipertrigliseridemiye yol açan ve insülin reseptör disfonksiyonu ile sonuçlanabilecek serum triasilgliserol seviyelerinin temizlenmesini önleyerek lipogenezini inhibe eder.(22)

Obezite, mikrobiyal değişikliklere neden olur ve bağırsak mikrobiyal ekolojisini, inflamasyonu, yağ birikimini ve insülin direncini etkileyen konakçı metabolizmasını etkiler.(21) Obezite, bazı kişilerde sağlıklı bir metabolik profil ve yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkili yüksek BKİ'nin yanı sıra düşük miktarda visseral adipoz doku, karaciğer yağı, plazma ve adipoz dokuda sitokin, hormon ve peptit salgılayabilir.(23) Şekil 1'de obezitenin patofizyolojik mekanizmaları gösterilmektedir.



Şekil 2: Obezitenin Patofizyoloji Mekanizmaları (24)

3. Obezite ile İlişkili Komorbiditeler

Obezitenin 230'dan fazla komorbidite ve komplikasyonla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Obezitede hiperleptinemi ve diğer homeostatik anormalliklerle birlikte sodyum tulumuna ve hipertansiyon gelişiminde rol oynayan nöro-hormonal ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonlarını indükler. Nöro-hormonal ve RAAS aktivasyonu, T2D ve diğer koşullar ile birlikte böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir.(21) Obezitenin neden olduğu inflamasyon, T2D'nin patogenezinde de önemli bir mekanizmadır. Özellikle orta yaşta fazla kilolu veya obez olmanın Alzheimer hastalığı, vasküler demans ve diğer bunama biçimleri ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır.(25,26)

Aynı zamanda obezite yeme bozuklukları, aşırı yeme bozukluğu ile birlikte, duygudurum bozuklukları, anksiyete, depresyon ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik komorbiditelerin prevalansı ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. (27-29)

Obez kadınlar, gebelik sırasında hipertansiyon, hematomlar, preeklampsi ve konjenital kusurlar gibi obstetrik komplikasyonlarla doğrudan ilişkili olmasının yanı sıra polikistik over sendromu (PKOS), düşük, anne ölümü, erken doğum, intrauterin ölüm, amenore, menoraji ve infertilite gibi birçok gebelik öncesi ve sonrası komplikasyon riskine sahiptir.(30-32) Erkeklerde obezite, düşük serum testosteronu, yüksek serum estradiol seviyeleri, bozulmuş spermatogenez, yüksek erektil disfonksiyon, artmış testis ısısı ile ilişkilidir. (33,34) Obezite kronik glukokortikoid maruziyetinden kaynaklanan Cushing sendromu gibi hormonal bozukluklara neden olabilir.(35) Aşırı kilonun ve obezitenin kalp hastalıkları, inme ve kronik böbrek hastalıklarının, yüksek tansiyonun patofizyolojik mekanizmalarıyla yakından ilişkilidir.(36,37)

Obezitenin neden olduğu diğer komorbiditeleri arasında hipertansiyon, sistemik insülin direnci, karaciğer fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve dislipidemi gibi birçok sistemi olumsuz etkileyen ve faringeal yumuşak dokulardaki artışı içeren obstrüktif uyku apnesi, sekonder hipoksi ve hiperkapni ile ventilasyonu olumsuz etkileyen hipofarinks yer alır. Bronşiyal ve peribronşiyal yağ hücrelerinin bronşiyal mukozal ve submukozal inflamasyonu tetikleyen inflamatuvar adipokinleri salgılaması yoluyla astım da dahil olmak üzere reaktif hava yolu hastalığına yol açmaktadır.(38,39) Obezite aynı zamanda safra kesesi hastalığı ve yüksek pankreatit riski ile ilişkilidir. Aşırı kilolu veya obez bireylerde artan karın içi basınç, gastroözofageal reflü hastalığı, Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinom riskinde artış ile paralelik göstermektedir.(40) Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), obezite ile ilişkilidir ve karaciğerde aşırı lipid birikimi (steatoz) ile karakterize edilir.(41)

Obezitenin kanser etiyopatogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da, obezite ve adiposopatiji kansere bağlayan biyolojik mekanizmalar; hiperinsülinemi/IR ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) sistemi ve sinyalizasyon anormallikleri; cinsiyet hormonlarının biyosentezi ve yolu; subklinik kronik düşük dereceli inflamasyon ve oksidatif stres; adipositokin patofizyolojisindeki değişiklikler; ektopik yağ birikiminden kaynaklanan faktörler; mikro çevre ve hücresele bozulmalar; sirkadiyen ritimlerin ve diyet besinlerinin bozulması; değiştirilmiş bağırsak mikrobiyomu'dur.(42) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı Çalışma Grubuna göre obezite, menopoz sonrası

kadınlarda meme kanseri, endometriyal kanser, yumurtalık (epitelyal) kanseri, özofagus adenokarsinomu, kolon kanseri, mide kardia kanseri, rahim, safra kesesi, rahim ağzı, karaciğer ve tiroid kanserlerinin yanı sıra lösemi dahil ileri prostat kanseri dahil olmak üzere en az 13 kanser türünün gelişmesine neden olduğu belirlenmiştir. Obez bireylerde proinflamatuvar adipokinler salınımındaki artış inflamasyona neden olur. İnflamasyon, kanserin önemli bir ayırt edici özelliği olarak kabul edilmiştir. İnflamasyon ve kanseri arasında moleküler ve hücrel mekanizmalar ya intrinsik yolda neoplaziye neden olan genetik olayları yada inflamatuvar mikro ortamın oluşmasına neden olan inflamasyonla ilgili programların ekspresyonunu başlatmasıyla gerçekleşmektedir.(43-45)

Aşırı kilolu veya obez bireylerin adipoz dokusundaki immün düzensizlik, doğal ve adaptif immün hücrelerin infiltrasyonunda ve aktivasyonunda artışı ile karakterize edilen kronik, düşük dereceli bir inflamasyona neden olur. Adipoz dokuda T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerin yanı sıra yağ dokusunda bulunan lenfosit alt tipleri (değişmez doğal öldürücü T (iNKT), mukozal ile ilişkili değişmez T (MAIT), $\gamma\delta$ T, doğuştan gelen lenfoid (ILC) hücreleri) doku homeostazına ve metabolik fonksiyonun kontrolünü sağlarlar. Makrofajlar, obez bireylerin adipoz dokusuna sızan ve burada biriken başlıca doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir; obezitede tüm yağ dokusu hücrelerinin %40 kadarını oluştururlar. Obezitede, adipoz doku makrofajları, proinflamatuvar M1 makrofajlarına polarize olur ve insülin sinyalini bozabilen birçok proinflamatuvar sitokin salgılar, bu nedenle insülin direncinin ilerlemesini destekler. Makrofajların yanı sıra, diğer bağışıklık hücreleri de obezite sırasında adipoz dokuda inflamasyonu ve insülin direnci gelişiminde anahtar rol oynamaktadır.(46,47) Obezite ve otoimmünite arasındaki neden-sonuç ilişkisi: (i) adipoz dokuda yer alan düşük dereceli kronik enflamasyon ile karakterize edilen ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve toplanmasını teşvik eden proinflamatuvar ortam (ii) otoimmüniteyi teşvik eden Treg'lerde azalma ve Th17'de artış; (iii) Th17/Treg oranını bozan obezogenik yeme kalıplarının bir sonucu olarak diyete bağlı bağırsak disbiyozu; (iv) adipoz dokuda meydana gelen androjenlerin östrojenlere dönüşümüne bağlı olarak kadın cinsiyetinin otoimmüniteye yatkınlığıdır.(48) Fazla kilo eklemlerdeki mekanik aşırı yük ile ilişkili romatoid artrit, osteoartrit, multipl skleroz, sedef hastalığı, lupus eritematozus ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır.(48,49)

Aşırı vücut ağırlığının COVID-19 dahil viral enfeksiyonlardaki olumsuz etkileri, bağışıklık sisteminin bozulmasıyla ile tetiklenen adipoz doku metabolizmasındaki değişikliklere ve buna duruma bağlı olarak gelişen kronik

inflamasyona atfedilmiştir. Obez bireylerde akut solunum sıkıntısı sendromuna duyarlılık normal kilolu breylere göre önemli ölçüde daha fazladır. Daha da önemlisi, obez bireylerde doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerindeki bozukluklardan bağımsız olarak influenza morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. 2009 yılında H1N1 influenza A virüsü pandemisinde obezite ilk kez enfekte bireylerde artan hastalık şiddeti ve mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlandı. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19), aşırı kilolu ve obez bireylerde hastalık şiddetinin artırmaktadır.(50,51) Özet olarak, fazla kilo ve obezite ile ilgili başlıca komorbiditeler Tablo 1'de açıklanmaktadır.

Tablo 1: Obeziteye Bağlı Komorbiditeler

Komorbidite Türü	Spesifik Komorbidite
Endokrin	Hiperleptinemi, hipotiroidizm, hiperkortizolizm, Cushing sendromu, polikistik over sendromu, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet
Gastrointestinal	Böbrek taşları, glomerülopati, böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar kaçırma (kadınlarda), pankreatit, safra kesesi hastalığı ve karaciğer hastalığı (MAFLD ve NASH)
Solunum	Obstrüktif uyku apnesi ve astım
Yemek borusu	Gastroözofageal reflü hastalığı ve Barrett özofagusu
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliği, iskemik inme ve kardiyak fibroz
Nörolojik	Alzheimer hastalığı, vasküler bunama, her türlü bunama, ruh hali, kaygı ve diğer psikiyatrik bozukluklar
Doğurganlık	Kadınlarda: preeklampsi, gebelik eklampsisi, depresyon, amenore, menoraji ve kısırlık Erkeklerde: düşük sperm sayısı ve erektil disfonksiyon
Bağışıklık sistemi düzensizliği	Cerrahi alan, idrar yolu, nozokomiyal ve deri gibi enfeksiyonlar
Otoimmün hastalıklar	Romatoid artrit, osteoartrit, multipl skleroz, sedef hastalığı ve psoriatik artrit
Viral	H1N1 influenza virüsü ve SARS-CoV-2
Kanser	Yemek borusu, kolon, pankreas, endometriyum, böbrek, mide, rahim, safra kesesi, servikal, tiroid, prostat, lösemi, karaciğer, yumurtalık (epitelyal) ve meme (menopoz sonrası)

*Kısaltmalar: MAFLD, metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı; NASH, alkolsüz steatohepatit; SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2.

3.1. Obezite ile İlişkili Epigenetik Komorbiditeler

DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlayıcı olmayan RNA'lar (ncRNA'lar) olmak üzere epigenetik modifikasyonlar obezite ve komorbiditelerinin patogenezinde rol oynamaktadır. Epigenetik modifikasyonlar, kromatinin lokal yapısal dinamiklerini değiştirmenin yanı sıra, gen ifadesini etkilemek için transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere diğer düzenleyici faktörleri de uyarabilir. Epigenetik modifikasyonlar, transkripsiyon faktörleriyle farklı şekillerde etkileşime girerler. Epigenetik düzenleyiciler tarafından bırakılan işaretler, transkripsiyon faktörü bağlanmasını neden olabilir veya önleyebilir. Transkripsiyon faktörleri tarafından epigenetik işaretler hedef genlerine alınabilir. Epigenetik enzimler daha sonra hedeflenen bölgede, belirli durumlarda histon kuyruklarını veya DNA'yı değiştirir. Transkripsiyon faktörleri ile kromatine bağlanmaları önlenebilir. Ayrıca epigenetik modifikasyonlar, transkripsiyon faktörlerinin kendilerini post-translasyonel olarak modifiye edebilir, bu da daha sonra bu transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya veya diğer kromatin değiştirici proteinlere bağlanmasını ve/veya aktivitesini değiştirir.(52)

Adipoz dokuda yüksek oranda eksprese edilen ve adiposit fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan transkripsiyon faktörü HOXA5 değiştirilmiş DNA metilasyonunun, T2D hastalarının birinci derece zayıf akrabaları ve obez bireylerin subkutan adipoz dokusunda kısıtlı adipogeneze neden olduğunu belirlenmiştir.(53) Araşidonik asit (AA) takviyesinin üç ardışık nesil boyunca yavru farelerin fenotipleri ve epigenetik işaretleri üzerindeki in vivo etkisi, vücut ağırlığının ve genel DNA metilasyonunun F2 ve F3 yavru nesillerde kümülatif olarak arttığını ve baba veya anne yavrularının AA maruziyeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit edilmiştir. Ayrıca ebeveyn beslenmesinin, nesiller boyunca belirli genlerin epigenetik modifikasyonları yoluyla yavru metabolizmasını etkilediğini doğrulanmıştır.(54) Yüksek doymuş yağlı diyet tüketiminin, DNMT aktivitesinin azalması, ppar γ DNA promotörünün hipometilasyonu, PPAR γ ve hedef genleri (çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (VLDLR) ve farklılaşma kümesi 36 (CD36))'nin up-regülasyonu ile bağlantılı olarak hepatik steatozu indüklediğini ortaya koyulmuştur.(55) Ailevi Hemofagositik Lenfositosis tip 2 (FHL2) geninin bireyin yaşını belirlemede güçlü epigenetik DNA işaretlerinden biridir ve FHL2 metilasyonu, bu genin artan ekspresyonu ile ilişkilidir. Sadece kanda değil, aynı zamanda beyaz adipoz doku, pankreatik β -hücreleri ve iskelet kası gibi ilgili metabolik dokularda da FHL2 metilasyonu ve ekspresyonu yaşlanmayla birlikte arttığı saptanmıştır.(56) ncRNA sınıfı olan dairesel RNA (circRNA'lar)'ların obezite ve ilgili metabolik

bozuklukların teşhisi için ümit verici prognostik biyobelirteçler olduğu belirlenmiştir.(57)

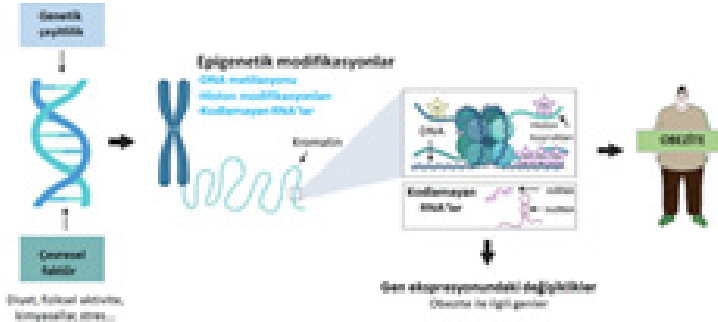
4. Obezitenin Epigenetiği

Epigenetik mekanizmalar, DNA sekansında değişiklik olmaksızın gen fonksiyonunun mitotik ve/veya mayotik olarak kalıtsal modülasyonu olarak tanımlanır. Epigenetik işaretler dokuya özgüdür ve imprinting gibi biyolojik süreçlere aracılık eden DNA metilasyonu, histon modifikasyonları (asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyon) ve kodlayıcı olmayan RNA içerir (Şekil 3).(58,59) Ebeveyn gametlerinin, fetüsün veya doğum sonrası erken gelişimin epigenetik programlamasını etkileyen çevresel faktörler epigenetik programlamayı etkileyebilir.(60) Dokulardaki gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu, yaşam boyunca yetişkinliğe kadar çevresel maruziyetlere yanıt olarak da değişebilmektedir.(61)

Epigenetik bir mekanizma yoluyla modüle edilebilen obezite örneği Agouti viable yellow (A^y) mutasyonuna sahip agouti faresi hayvan modelidir. Bu mutasyon, tüy rengini kontrol eden ve hipotalamusta melanokortin 4 reseptörüne antagonistik olarak bağlanan, işlevini bozan ve hiperfajik obeziteye neden olan agouti proteininin ektopik ekspresyonuna neden olur. Aynı zamanda metilasyon, genin ifade edilme derecesini kontrol eder ve ortaya çıkan obezite fenotipi bu metilasyona bağlıdır. Diyet faktörleri, vücut ağırlığının epigenetik düzenlemesini etkileyebilir. Agouti farelerinde anne diyetine metil takviyesi, A^y alelinin metilasyonunu ve yavru obezitesini etkiler. Maternal ve sütten kesme sonrası yüksek yağlı diyet, farelerde hedonik ödül yollarının epigenetik regülasyonunu, enerji dengesinin metabolik regülasyonunu ve leptin promotörünün metilasyonunu değiştirebilir.(59,62)

Prader Willi (PWS) ve Temple sendromu (TS), insanlarda epigenetik mekanizmanın neden olduğu obezitenin en iyi karakterize edilmiş örnekleridir. PWS, 15q11-q13'ün kromozomunun baba tarafından silinmesi veya uniparental disomi (her iki kromozom da yalnızca bir ebeveynden) nedeniyle oluşur. Vakaların %25'inde, anne ve baba genlerinin kopyası üzerindeki genlerin epigenetik olarak susturulmasından kaynaklanmaktadır. PWS, şiddetli hiperfaji, infertilite, davranış sorunları ve obezite ile karakterizedir. Ancak obezite fenotip, infertilite nedeniyle geçmez. (16) TS, 14q32 kromozom bölgesinde bulunan ve maternal UPD14'ten veya baba kromozomundaki epimutasyonlardan /delesyonlardan kaynaklanmaktadır. TS, doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği, gelişimsel gecikme, kas hipotonisi ve trunkal obezite ile karakterizedir.(63) Obezite ile

birçok gen ilişkilidir ve bu genlerin etkileri epigenetik mekanizmalar yoluyla değiştirilebilir. Örneğin, hem leptin (LEP) hem de proopiomelanokortin (POMC) mutasyonları insanlarda obeziteye neden olur ve her iki gen de metilasyonun ekspresyonlarını kontrol edebildiği CpG adalarına sahiptir.(64)



Şekil 3: Obezite ve Epigenetik Mekanizmalar (65)

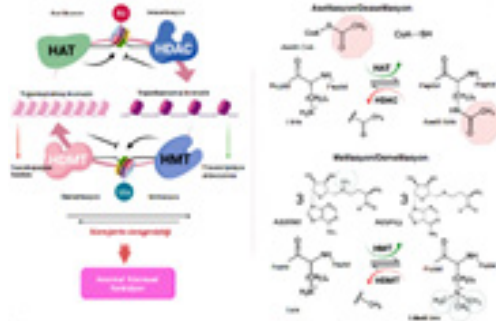
4.1. Histon Modifikasyonu

Histonlar, ökaryotik hücrelerde DNA katlanması için gereklidir ve gen ifadesinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan temel proteinlerdir. Ökaryotik bir hücrede DNA, nükleozomların (H2A, H2B, H3 ve H4 histon proteinlerinin ikiye adet kopyalarının bir araya gelmesi ile oluşturduğu oktamerik çekirdek yapı) etrafına sarılır. Nükleozomlar, bağlayıcı DNA ve histon H1 ile birleşerek kromatini oluşturur. Tüm histonlar, yapılandırılmamış N-terminal kuyruğa sahiptir. Histon çekirdek proteinlerinin N-terimli kuyrukları, arginin ve lizin kalıntıları ile zenginleştirilir ve transkripsiyon sonrası kovalent modifikasyonlara maruz kalır. Histon modifikasyonları ile birlikte kromatinin bu yapısı, DNA ve transkripsiyon faktörleri arasındaki etkileşim yeteneğini belirler. Histonlar ubikuitinasyon, fosforilasyon, metilasyon ve asetilasyon gibi histonların amino-terminal kuyruk alanındaki farklı transkripsiyon sonrası modifikasyonlara duyarlıdır ve bu belirteçlere genellikle histon kodları denir.(66)

Asetilasyon ve metilasyon, gelişimdeki en yaygın ve en çok çalışılan histon modifikasyonlarıdır.(67) Histon asetilasyonu, gen ekspresyonu ve açık bir kromatin durumu ile ilişkilidir. Deasetilasyon ise genlerin susturulmasıyla ilişkilidir.(68) Histon ve histon olmayan proteinlerin asetilasyon seviyeleri, histon asetiltransferaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC) tarafından belirlenir. (69) Histon metilasyonu, histon asetilasyonundan farklı olarak metilasyon modifikasyonuna uğrayan kalıntılara ve modifiye edilmiş genin bulunduğu

bölgelere bağlı olarak, gen ekspresyonunu indüklediği gibi inhibe de edebilir (Şekil 4).(70)

Gen ekspresyonunu düzenlemenin önemli bir yolu olarak histon modifikasyonu, aşağı-akış (downstream) proteinlerinin ekspresyonunu ve işlevini etkileyebilir. Bu durum hücrelerin durumunu belirler, embriyogenez ve gelişimi de etkileyebilir.(71)



Şekil 4: Histon Asetilasyon/Deasetilasyon ve Histon Metilasyon/Demetilasyon Şeması (67)

4.2. DNA Metilasyonu

En yaygın epigenetik modifikasyonlardan biri olan DNA metilasyonu, genom fonksiyonlarının ve kromatin stabilitesinin düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde anahtar rol oynar.(72) DNA metilasyonu, CpG dinükleotidleri olarak adlandırılan DNA'daki guaninlerin ardından sitozinlere bir metil grubunun eklenmesini ifade eder.(73) DNA metilasyonunda ve genomdaki transkripsiyonel düzenlemede DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) önemli bir rol oynar. İnsanlarda aktif üç DNMT vardır: DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B. DNMT1 (bakım metilasyonu), DNA'daki mevcut metilasyonun sürdürülmesinden sorumludur ve somatik hücrelerde bol miktarda bulunan enzimdir. DNMT3A ve DNMT3B (de novo metilasyon), yeni DNA metilasyon modellerinin oluşturulmasında yer alır.(74)

İnsan genomunda yüksek seviyelerde DNA metilasyonu olduğunda, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanması önlenir, böylece o genin ekspresyonu inhibe edilir.(75) DNA metilasyonu, gen susturulması iki mekanizma ile ilişkilendirilmiştir: (i) transkripsiyon faktörü bağlanmasının bloke edilmesi (ii) kromatin sıkışmasına yol açan metil bağlayıcı alan proteinleri ve histon değiştiriciler gibi diğer proteinlerin toplanması. Bu nedenle, metilasyon

paternleri göz önüne alındığında, promotör bölgedeki DNA hipometilasyonu gen ekspresyonunun up-regülasyonuna yol açarken, DNA hipermetilasyonu, hedef genlerin ekspresyonunu azaltır.(72) Şekil 5’de DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları arasındaki etkileşimler gösterilmektedir.



Şekil 5: DNA Metilasyonu ve Histon Modifikasyonları Arasındaki Etkileşimler. (71) Histon asetilasyon ve metilasyon, kromozomal yapıyı değiştirebilen gen ekspresyonunu düzenlemek için en yaygın ve önemli süreçlerdir. DNA metilasyonu, DNA'nın mutasyonunu artıran, transkripsiyon uzamasını artıran ve transkripsiyon başlangıcını inhibe eden 5mC ve 6mA'yı içerir. mRNA, DNA metilasyonunu etkileyen proteine çevrilir.

4.3. Kodlamayan RNA'lar (miRNA, lncRNA)

Başka bir epigenetik modifikasyon olan kodlanmayan RNA (ncRNA), gen ifadelerini düzenleyen çevrilmemiş RNA molekülleridir. NcRNA'lar arasında küçük nükleer RNA (snRNA), küçük nükleolar RNA (snoRNA), ribozomal RNA (rRNA), transfer RNA (tRNA), dairesel RNA (cRNA) ve piwi etkileşimli RNA (piRNA)'lar yer alır.(76)

miRNA, protein translasyonunu bloke ederek veya mRNA degradasyonunu indükleyerek gen ekspresyonunu düzenleyen kısa moleküllerdir (20 ila 40 nükleotid). Kısa interferans RNA (siRNA) 'lar, yüksek oranda korunan ve hedef gen ifadesini susturarak birçok biyolojik sürece katılan miRNA'lar. PIWI-etkileşimli RNA (piRNA)'lar gibi küçük ncRNA'ların aksine, lncRNA'lar zayıf bir şekilde korunur ve gen ekspresyonunu henüz tam olarak anlaşılmayan çeşitli mekanizmalarla düzenler.(77) LncRNA'lar (>200 nükleotid), kromatinin epigenetik modülasyonu promotöre özgü gen modülasyonu, transkript stabilitesi ve imprinting işaretleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçte yer alır.(78) Diğer bir lncRNA grubu, doğrusal transkriptlerin iki ucunun kovalent

bağlanmasıyla oluşan, kapalı bir yapıya sahip circular RNA (circRNA)'lardır. CircRNA'lar, gelişimin farklı aşamalarında ve çeşitli dokular arasında spesifiktir. (79)

4.4. Obezite Hayvan Modellerinde Epigenetik Değişiklikler

Çevre kontrollü bir ortamda hem kısa hem de uzun vadeli obezite ve metabolik hastalık riskinin öngörücüleri olarak belirli epigenetik mekanizmaların rolüne dair mekanik içgörü sağlayan hayvan modelleri, obezite programlama çalışmalarında önemlidir. Hayvan çalışmalarının en önemli yönü, insanlarda çalışılması zor olan karaciğer ve hipotalamus da dâhil olmak üzere hedef dokulardaki epigenetik değişikliklerin daha kolay değerlendirilmesidir. Epigenetik modifikasyonlar tek başına veya kombinasyon halinde çevresel programlamaya yanıt verebilir. Hayvan modellerinde, aynı zamanda birden fazla yavru nesli incelemek ve böylece insan çalışmalarında kolay ayırt edilemeyen ebeveyn beslenme durumunun epigenetik hafızasının aracılık ettiği obezite riskinin nesiller arası ve nesiller arası aktarımı arasında ayırım yapılmasını sağlamayı da mümkün kılmaktadır.

Gebelik ve emzirme döneminde hem artan hem de azalan anne beslenmesi yavrularda enerji homeostazı üzerinde kısa ve uzun vadeli sonuçlara neden olabilir. Çok sayıda çalışma, hem gebelik hem de emzirme döneminde yeterli beslenmenin, yavruların gelecekteki endokrin ve metabolik durumunun ve ileriki yaşamlarında çeşitli hastalık risklerinin oluşturulmasında kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Yetersiz anne beslenmesi ile yavrunun metabolik sonucu arasındaki karmaşık ilişki tam olarak anlaşılammış olsa da, büyük olasılıkla metabolik nöronal devrelerin gelişimsel programlanması söz konusudur. (80,81) Gebelik ve emzirme döneminde anne sağlığı durumu ve beslenmesinin yavru sağlığına katkısı babadan daha büyük olsa da, babanın etkileri de göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Baba obezitesinin, yavruların metabolik ve üreme sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. (82-84)

Tablo 2: Epigenetiğin Obezite ve İlgili Komorbiditelerdeki Rolüne Dair Kanıtları Gösteren Hayvan Modeli Çalışmaları

İletim Tipi	Türler	Deneysel Model	Epigenetik Değişiklikler	Kaynak
Nesiller arası anne etkisi	Koyun	Normal ve aşırı kilolu koyunlarda suni tohumlama ve embriyo transferi ile perikonsepsiyonel yetersiz beslenme	IGF2'nin azalmış ifadesi ve bir proksimal imprinting kontrol bölgesinin DNA metilasyonunun azalması Adrenal bezde IGF/H19 DMR'nin hipometilasyonu Hipofiz glukokortikoid reseptörünün hipermetilasyonu	85, 86
Nesiller arası anne etkisi	Koyun	Gebe kalmadan önce ve gebeliğin erken döneminde annenin yetersiz beslenmesi	Fetal hipotalamik enerji düzenleyici yollarda değişmiş yavru histon metilasyonu ve asetilasyon	87
Nesiller arası anne etkisi	Koyun	Gebeliğin son yarısında farklı anne diyet enerji kaynakları	Kas ve yağ dokusunda IGF2R ve H19 ile ilişkili CpG adalarının geç gebelik fetal DNA metilasyonundaki değişiklikler	88
Nesiller arası anne etkisi	Domuz	Gebelik sırasında metilleyici mikro besin takviyesi	IYD geninde DNA metilasyon değişikliği	89
Nesiller arası anne etkisi	Fare	Hamilelik sırasında annenin düşük proteinli diyeti ve gebelik sırasında annenin diyet kısıtlaması	F1 yetişkin erkeklerin germ hattında lokusa özgü bir şekilde değiştirilmiş DNA metilasyonu <i>LXRA</i> 'nın karaciğerde ekspresyonu ve DNA metilasyonu değişti DNA ve LINE-1 hipometilasyonuna ve fetüslerde artmış retrotranspozisyonu	90-92
Nesiller arası anne etkisi	Fare	Hamilelik sırasında annenin yüksek yağlı diyeti	Yavrularında sperm hücrelerinde PEG3 ve H19'daki epigenetik değişiklikler Yavru hepatik histondaki değişiklikler H3K14ac ve H3K9me3 seviyelerini artırır Yavru hepatik gen ekspresyonundaki değişiklikler ve sitozin metilasyonundaki hafif değişiklikler F2 yavrularında Dlk1 lokusunda düzensizlik ve ektopik gebelik	93-96

İletim Tipi	Türler	DeneySEL Model	Epigenetik Değişiklikler	Kaynak
Nesiller arası anne etkisi	Fare	Gebe kalmadan önce ve gebelik sırasında annenin yüksek yağlı diyeti	Yavrularda Irs2 metilasyon seviyesinin artması Yavruların karaciğerinde EphB2, VWF, Ppargc1β ve Fgf21'nin metilasyonu	11
Nesiller arası anne etkisi	Rat	Gebelikte anne diyeti kısıtlaması	Yavruların karaciğerinde IGF1 ekspresyonunda ve IGF1 H3K4 metilasyonunda değişiklik Karaciğerde PPARα ve GR promotörünün hipometilasyonu Yavru büyüme hormonunda değişim ve karaciğerde PPARα ekspresyonu ve DNA metilasyonu Yavrulardan pankreas gelişimi sırasında morfolojik yapının bozulması ve pankreas adacıklarında Hnf4a promotöründe artırıcı/promotör etkileşimlerini etkileyen kromatin değişiklikleri	97-100
Nesiller arası anne etkisi	Rat	Gebelik öncesi ve gebelik sırasında annenin yüksek yağlı diyeti	Yavru adipositlerin lipojenik yollarındaki genlerde gen ekspresyonundaki ve proksimal DNA metilasyonundaki değişiklikler Yavruların adipoz dokularında artan leptin ekspresyonu ve leptin promotör hipometilasyonu Cnr1 promotöründe Crnl mRNA'nın azaldığını ve miR-212-5p ve DNA metilasyonunda artış	101-103
Nesiller arası anne etkisi	Rat	Gebelikte anne diyeti kısıtlaması	H3K9 ve K14'ün asetilasyonunda azalma ve karaciğerde doğum sonrası H3K9me3'te artış ve fetal karaciğerde Mjmd2a'da azalma	104
Nesiller arası anne etkisi	Makak	Hamilelik sırasında annenin yüksek yağlı diyeti	Yavru fetal karaciğerinde histon H3K9, H3K18 ve H3K14'ün hiperasetilasyonu	105,106

İletim Tipi	Türler	Deneysel Model	Epigenetik Değişiklikler	Kaynak
Nesiller arası baba etkisi	Fare	Babanın yüksek yağlı diyeti	Sperm histon metilasyon profillerinin epigenetik değişiminin (H3K4me3) embriyo gen ekspresyonunda değişikliklere ve bir nesilden diğerine aktarılan konjenital anormallikler	107
Nesiller arası baba etkisi	Fare	Babanın düşük proteinli diyeti ve diyet kısıtlaması	Yavrularda hepatik gen ekspresyonundaki ve DNA metilasyonundaki değişiklikler H3K4me3 profillerinde diyetle bağlı değişiklikler, bozulmuş embriyonik gen ekspresyonu ve yavrularda doğum kusurları ile ilişkilendirilir. Testiküler germ hücrelerinde ROS-p38-ATF7 aktivasyonlarının neden olduğu H3K9me2 azalmasının, yavrularda gen ekspresyonunu etkilemede önemli bir rol oynamaktadır	108-110
Nesiller arası baba etkisi	Fare	İntrauterin büyüme kısıtlaması	F1 erkekleri, F2'deki somatik hücrelere iletilen spermde LXRA'nın metilasyonunda değişiklik gösterir.	111
Nesiller arası baba etkisi	Fare	Baba prediyabeti	F1, pankreas gen ekspresyonunda ve insülin sinyallesine bağlı DNA metilasyonunda değişiklikler gösterir. Bu genlerin büyük bir kısmı da spermde diferansiyel olarak metillenir.	112

* Ephb2: Ephrin Tip B Reseptörü 2, Fgf21: Fibroblast Büyüme Faktörü 21, GR: Glukokortikoid Reseptörü

5. Sonuç

Obezite, birçok farklı anatomik, fizyolojik ve patolojik fenotipi içeren kronik bir hastalıktır. Patofizyolojisi, nöroendokrin sinyalleme yanısıra adipokinlerin ve hormonların düzensizliği de dahil olmak üzere genetik ve obezogenik faktörlerin karmaşık etkileşimini içermektedir. Obezite duyarlılığındaki bireyler arası farklılıkların yalnızca DNA dizisindeki (genetik) değişiklikler değil, aynı zamanda DNA metilasyonu, kovalent histon modifikasyonları,

kromatin katlanması ve gen ekspresyonunu etkileyen epigenetik faktörlere de bağlıdır. DNA ve histon değiştirici enzimler gibi farklı çevresel ajanlar ve metabolik bileşikler bu epigenetik mekanizmaları düzenleyebilir. Bu bağlamda epigenetik modifikasyonlar, sadece hücresel kimlik, kök hücre plastisitesi, doku rejenerasyonu, tümörjenez ve yaşlanma hakkında değil, genetik fetal programlama, monozigotik ikiz farklılıkları ve yetişkinlerde obezite gibi kronik hastalık başlangıcı hakkında bazı bilgiler sağlayabilir.

Obezite gelişiminin en başında epigenetik değişikliklerin tanımlanması, hastalık gidişatını tahmin etmek ve sonunda en etkili tedaviyi seçmek için önemlidir. Epigenetik modifikasyonların tersine çevrilebilir doğası, onları obezitenin olası epigenetik tedavisi için çekici hale getirmektedir.

Kaynaklar

1. Loos RJ, Yeo, GS. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):120-133.

2. Boubertakh B, Silvestri C, Di Marzo V. Obesity: The fat tissue disease version of cancer. *Cells.* 2022;11(12):1872.

3. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, ve ark. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10239):1763-1770.

4. Zhao X, Gang X, He G, ve ark. Obesity increases the severity and mortality of influenza and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11:595109.

5. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, ve ark. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2007;390(10113):2627-2642.

6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD RiskC): <https://www.ncdrisc.org/data-visualisations.html>. (Erişim Mayıs 2023)

7. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2021;23:3-16.

8. Vourdoumpa A, Paltoglou G, Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023: 15(6);1416.

9. Huang Q, Ma C, Chen L, Luo D, Chen R, Liang F. Mechanistic insights into the interaction between transcription factors and epigenetic modifications

and the contribution to the development of obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:370.

10. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;54:1-10.

11. Gao W, Liu J. L, Lu X, Yang Q. Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2021; 13(7):480-499.

12. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, ve ark. A maternal high-fat diet induces DNA methylation changes that contribute to glucose intolerance in offspring. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:871.

13. Diels S, Vanden Berghe W, Van Hul W. Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obesity Reviews*. 2020;21(7):e13019.

14. Garduño-Alanís A, Malyutina S, Pajak A, ve ark. Association between soft drink, fruit juice consumption and obesity in Eastern Europe: cross-sectional and longitudinal analysis of the HAPIEE study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2020;33(1):66-77.

15. Silventoinen K, Konttinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;109:150-165.

16. Muscogiuri G, Barrea L, Faggiano, F, ve ark. Obesity in Prader–Willi syndrome: Physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;44(10):2057-2070.

17. Salum KCR, Rolando JDM, Zembrzski, V. M, ve ark. When leptin is not there: a review of what nonsyndromic monogenic obesity cases tell us and the benefits of exogenous leptin. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:722441.

18. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG. The critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Current Gastroenterology Reports*. 2016;18:1-8.

19. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural brain changes associated with overweight and obesity. *Journal of Obesity*. 2021; 2021.

20. Strable MS, Ntambi JM. Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;45(3):199-214.

21. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2018;111(7): 437-443.

22. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterology & Hepatology*. 2007;3(11):856.

23. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.

24. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological molecular mechanisms of obesity: A link between MAFLD and NASH with cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(21):11629.

25. Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Research Reviews*. 2020;62:101095.

26. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alsayegh AA, ve ark. A potential link between visceral obesity and risk of Alzheimer's disease. *Neurochemical Research*. 2023;48(3):745-766.

27. Sharafi SE, Garmaroudi G, Ghafouri M. ve ark. Prevalence of anxiety and depression in patients with overweight and obesity. *Obesity Medicine*. 2020;17:100169.

28. Barbuti M, Carignani G, Weiss F, Calderone A, Santini F, Perugi G. Mood disorders comorbidity in obese bariatric patients: the role of the emotional dysregulation. *Journal of Affective Disorders*. 2021;279:46-52.

29. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022;33(1):18-35.

30. Bulut B, Mihmanlı V. Obezite ve gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014;30(1):24-28.

31. Rad M, Torkmannejad Sabzevary M, Mohebbi Dehnavi Z. Association between menstrual disorders and obesity-related anthropometric indices in female high school students: a cross-sectional study. *International Journal of School Health*. 2018;5(2): 1-8.

32. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, lifestyle, and female infertility. *Reproductive Sciences*. 2021;28:617-638.

33. Amiri M, Tehrani FR. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2020;18(3).

34. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 2021; 53(1):e13617.
35. Salehidoost R, Korbonits M. Glucose and lipid metabolism abnormalities in Cushing's syndrome. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;34(8): e13143.
36. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, Townend JN, Ferro CJ. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *Journal of Human Hypertension*. 2023;37(1):1-19.
37. Liu Z, Sanossian N, Starkman S, et al. Adiposity and outcome after ischemic stroke: obesity paradox for mortality and obesity parabola for favorable functional outcomes. *Stroke*. 2021;52(1): 144-151.
38. Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:706978.
39. Shailesh H, Janahi IA. Role of Obesity in Inflammation and Remodeling of Asthmatic Airway. *Life*. 2022;12(7):948.
40. Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2020;14(6):425-433.
41. Garcia D, Hellberg K, Chaix A, et al. Genetic liver-specific AMPK activation protects against diet-induced obesity and NAFLD. *Cell Reports*. 2019;26(1):192-208.
42. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-135.
43. Akrida I, Papadaki H. Adipokines and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2023;1-15.
44. Krupa-Kotara K, Dakowska D. Impact of obesity on risk of cancer. *Central European Journal of Public Health*. 2021;29(1):38-44.
45. Marley AR, Ryder JR, Turcotte LM, Spector LG. Maternal obesity and acute lymphoblastic leukemia risk in offspring: A summary of trends, epidemiological evidence, and possible biological mechanisms. *Leukemia Research*. 2022;106924.
46. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Gavaldà-Navarro A, Giralt M. Toward an understanding of how immune cells control brown and beige adipobiology. *Cell Metabolism*. 2018;27(5):954-961.

47. Zatterale F, Longo M, Naderi J, ve ark. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Frontiers in Physiology*. 2020;1607.

48. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody production in obesity: is there evidence for a link between obesity and autoimmunity?. *Current Obesity Reports*. 2020;9:245-254.

49. Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodríguez M, ve ark. Leptin in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: player or bystander?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(5):2859.

50. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical Medicine*. 2020;20(4):e109.

51. Dalamaga M, Christodoulatos GS, Karampela I, Vallianou N, Apovian CM. Understanding the co-epidemic of obesity and COVID-19: current evidence, comparison with previous epidemics, mechanisms, and preventive and therapeutic perspectives. *Current Obesity Reports*. (2021;10(3):214-243.

52. Bauer AJ, Martin KA. Coordinating regulation of gene expression in cardiovascular disease: interactions between chromatin modifiers and transcription factors. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:19.

53. Parrillo L, Spinelli R, Costanzo M, ve ark. Epigenetic dysregulation of the homeobox A5 (HOXA5) gene associates with subcutaneous adipocyte hypertrophy in human obesity. *Cells*. 2022;11(4):728.

54. de la Rocha C, Rodríguez-Ríos D, Ramírez-Chávez E, ve ark. Cumulative metabolic and epigenetic effects of paternal and/or maternal supplementation with arachidonic acid across three consecutive generations in mice. *Cells*. 2022;11(6):1057.

55. Hajri T, Zaiou M, Fungwe TV, Ouguerram K, Besong S. Epigenetic regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma mediates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Cells*. 2021;10(6):1355.

56. Habibe JJ, Clemente-Olivo MP, de Vries CJ. How (epi) genetic regulation of the LIM-domain protein FHL2 impacts multifactorial disease. *Cells*. 2021;10(10):2611.

57. Zaiou M. The emerging role and promise of circular RNAs in obesity and related metabolic disorders. *Cells*. 2020;9(6):1473.

58. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69(1):41-49.

59. Mahmoud AM. An overview of epigenetics in obesity: the role of lifestyle and therapeutic interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1341.

60. Zuccarello D, Sorrentino U, Brasson V, ve ark. Epigenetics of pregnancy: Looking beyond the DNA code. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(4):801-816.
61. Perera BP, Faulk C, Svoboda LK, Goodrich JM, Dolinoy DC. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2020;61(1):176-192.
62. Santilli F, Boskovic A. Mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance: lessons from animal model organisms. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2023;79:102024.
63. Prasasya R, Grotheer KV, Siracusa LD, Bartolomei MS. Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome: clinical presentations, genotypes, models and mechanisms. *Human Molecular Genetics*. 2020;29(R1):R107-R116.
64. Dhurandhar EJ, Keith SW. The aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best practice & research Clinical Gastroenterology*. 2014;28(4):533-544.
65. Obri A, Serra D, Herrero L, Mera P. (The role of epigenetics in the development of obesity. *Biochemical Pharmacology*. 2020;177: 113973.
66. Ramazi S, Allahverdi A, Zahiri J. Evaluation of post-translational modifications in histone proteins: a review on histone modification defects in developmental and neurological disorders. *Journal of Biosciences*. 2020;45:1-29.
67. Neganova ME, Klochkov SG, Aleksandrova YR, Aliev G. Histone modifications in epigenetic regulation of cancer: Perspectives and achieved progress. In *Seminars in Cancer Biology*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2020.
68. Zhang Y, Sun Z, Jia J, ve ark. Overview of histone modification. *Histone Mutations and Cancer*. 2021;1-16.
69. Liu, N., Li, S., Wu, N., & Cho, K. S. (2017). Acetylation and deacetylation in cancer stem-like cells. *Oncotarget*, 8(51), 89315.
70. Cavalieri V. The expanding constellation of histone post-translational modifications in the epigenetic landscape. *Genes*. 2021;12(10):1596.
71. Cai S, Quan S, Yang G, ve ark. Nutritional status impacts epigenetic regulation in early embryo development: a scoping review. *Advances in Nutrition*. 2021;12(5):1877-1892.
72. Adeodato CSR, Alves GG, Botelho AMN, ve ark. Association of DNA sequence-independent genetic regulatory mechanisms with apical periodontitis: a scoping review. *Archives of Oral Biology*. 2020;115:104737.

73. Jang HS, Shin WJ, Lee JE, Do JT. CpG and non-CpG methylation in epigenetic gene regulation and brain function. *Genes*. 2017; 8(6):148.

74. Loeza-Loeza J, Beltran AS, Hernández-Sotelo D. DNMTs and impact of CpG content, transcription factors, consensus motifs, lncRNAs, and histone marks on DNA methylation. *Genes*. 2020; 11(11):1336.

75. Heredia-Mendez AJ, Sánchez-Sánchez G, López-Camarillo C. Reprogramming of the Genome-Wide DNA Methylation Landscape in Three-Dimensional Cancer Cell Cultures. *Cancers*. 2023;15(7):1991.

76. Kumar S, Gonzalez EA, Rameshwar P, Etchegaray JP. Non-coding RNAs as mediators of epigenetic changes in malignancies. *Cancers*. 2020;12(12):3657.

77. Baldassarre A, Masotti A. Long non-coding RNAs and p53 regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012; 13(12):16708-16717.

78. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: classification, biology and functioning. *Non-Coding RNAs in Colorectal Cancer*. 2016;3-17.

79. Misir S, Wu N, Yang BB. Specific expression and functions of circular RNAs. *Cell Death & Differentiation*. 2022;29(3):481-491.

80. Hsu MH, Chen YC, Sheen JM, Huang LT. Maternal obesity programs offspring development and resveratrol potentially reprograms the effects of maternal obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(5):1610.

81. Ros P, Diaz F, Freire-Regatillo A, ve ark. Resveratrol intake during pregnancy and lactation modulates the early metabolic effects of maternal nutrition differently in male and female offspring. *Endocrinology*. 2018;159(2):810-825.

82. Aizawa S, Tochihara A, Yamamuro Y. Paternal high-fat diet alters triglyceride metabolism-related gene expression in liver and white adipose tissue of male mouse offspring. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2022;31:101330.

83. Eberle C, Kirchner MF, Herden R, Stichling S. Paternal metabolic and cardiovascular programming of their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244826.

84. Pascoal GDFL, Geraldi MV, Maróstica Jr MR, Ong TP. Effect of paternal diet on spermatogenesis and offspring health: Focus on epigenetics and interventions with food bioactive compounds. *Nutrients*. 2022;14(10):2150.

85. Williams-Wyss O, Zhang S, MacLaughlin SM, ve ark. Embryo number and periconceptional undernutrition in the sheep have differential

effects on adrenal epigenotype, growth, and development. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;307(2):E141-E150.

86. Zhang S, Rattanaray L, MacLaughlin SM, ve ark. Periconceptional undernutrition in normal and overweight ewes leads to increased adrenal growth and epigenetic changes in adrenal IGF2/H19 gene in offspring. *The FASEB Journal*. 2010;24(8):2772-2782.

87. Begum G, Stevens A, Smith EB, ve ark. Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. *The FASEB Journal*. 2012;26(4):1694-1703.

88. Lan X, Cretney EC, Kropp J, Khateeb K, ve ark. Maternal diet during pregnancy induces gene expression and DNA methylation changes in fetal tissues in sheep. *Frontiers in Genetics*. 2013;4:49.

89. Braunschweig M, Jagannathan V, Gutzwiller A, Bee G. Investigations on transgenerational epigenetic response down the male line in F2 pigs. *PloS One*. 2012;7(2):e30583.

90. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, ve ark. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *The FASEB Journal*. 2011;25(9):3271-3278.

91. Li B, Chang S, Liu C, ve ark. Low maternal dietary folate alters retrotranspose by methylation regulation in intrauterine growth retardation (IUGR) fetuses in a mouse model. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019;25:3354.

92. Radford EJ, Ito M, Shi H, ve ark. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science*. 2014;345(6198):1255903.

93. Ge ZJ, Luo SM, Lin F, ve ark. DNA methylation in oocytes and liver of female mice and their offspring: effects of high-fat-diet-induced obesity. *Environmental Health Perspectives*. 2014;122(2):159-164.

94. Li CC, Young PE, Maloney CA, ve ark. Maternal obesity and diabetes induces latent metabolic defects and widespread epigenetic changes in isogenic mice. *Epigenetics*. 2013;8(6):602-611.

95. Suter MA, Ma J, Vuguin PM, ve ark. In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(5):463-e1.

96. Van de Pette M, Dimond A, Galvão AM, ve ark. Epigenetic changes induced by in utero dietary challenge result in phenotypic variability in successive generations of mice. *Nature Communications*. 2022;13(1):2464.

97. Du JE, You YA, Kwon EJ, ve ark. Maternal malnutrition affects hepatic metabolism through decreased hepatic taurine levels and changes in HNF4A methylation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020;21(23):9060.

98. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, ve ark. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(31):12796-12800.

99. Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, ve ark. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter–enhancer interaction at the *Hnf4a* gene in rat pancreatic islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(13):5449-5454.

100. Zhang L, Chen W, Dai Y, Zhu Z, Liu Q. Detection of expressional changes induced by intrauterine growth restriction in the developing rat pancreas. *Experimental Biology and Medicine*. 2016;241(13):1446-1456.

101. Borengasser SJ, Zhong Y, Kang P, ve ark. Maternal obesity enhances white adipose tissue differentiation and alters genome-scale DNA methylation in male rat offspring. *Endocrinology*. 2013;154(11): 4113-4125.

102. Gawliński D, Gawlińska K, Smaga I. Maternal high-fat diet modulates *Cnr1* gene expression in male rat offspring. *Nutrients*. 2021;13(8):2885.

103. Lin XH, Gao L, Tian S, ve ark. Maternal high-fat-diet exposure is associated with elevated blood pressure and sustained increased leptin levels through epigenetic memory in offspring. *Scientific Reports*. 2021;11(1):316.

104. Sohi G, Marchand K, Revesz A, Arany E, Hardy DB. Maternal protein restriction elevates cholesterol in adult rat offspring due to repressive changes in histone modifications at the cholesterol 7 α -hydroxylase promoter. *Molecular Endocrinology*. 2011;25(5):785-798.

105. Aagaard-Tillery KM, Grove K, ve ark. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2008;41(2):91.

106. Suter M, Bockock P, Showalter L, ve ark. Epigenomics: maternal high-fat diet exposure in utero disrupts peripheral circadian gene expression in nonhuman primates. *The FASEB Journal*. 2011; 25(2):714.

107. Pepin AS, Lafleur C, Lambrot R, Dumeaux V, Kimmins S. Sperm histone H3 lysine 4 tri-methylation serves as a metabolic sensor of paternal

obesity and is associated with the inheritance of metabolic dysfunction. *Molecular Metabolism*. 2022;59:101463.

108. Carone BR, Fauquier L, Habib N, ve ark. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*. 2010;143(7):1084-1096.

109. Lismer A, Dumeaux V, Lafleur C, ve ark. Histone H3 lysine 4 trimethylation in sperm is transmitted to the embryo and associated with diet-induced phenotypes in the offspring. *Developmental Cell*. 2021;56(5):671-686.

110. Yoshida K, Maekawa T, Ly NH, ve ark. ATF7-dependent epigenetic changes are required for the intergenerational effect of a paternal low-protein diet. *Molecular Cell*. 2020;78(3):445-458.

111. Martínez D, Pentinat T, Ribó S, ve ark. In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Lxra DNA methylation. *Cell Metabolism*. 2014;19(6):941-951.

112. Wei Y, Yang CR, Wei YP, ve ark. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(5):1873-1878.

BÖLÜM VIII

NEFROLOJİ HEMŞİRELİĞİNDE GIYİLEBİLİR SAĞLIK TEKNOLOJİLERİNİN YERİ VE HEMŞİRELİK BAKIMINA KATKILARI

*The Place of Wearable Health Technologies in Nephrology
Nursing and Their Contribution to Nursing Care*

ECEM ÇOLAK

(YL Öğrencisi), Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye, E-mail:

ecemcolak08@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5346-2810

1. Giriş

Teknoloji, yaşam kalitesini iyileştirmede önemli bir rol oynar ve aynı zamanda tıbbi uygulamaları ve sağlık hizmetlerini de hızla dönüştürebilir. Bu nedenle insan yaşamına verilen zararı azaltabilecek ve/veya bireysel yaşam kalitesini artırabilecek her türlü teknoloji çok değerli kabul edilmektedir. (1). Sağlık hizmetlerinin sunumunda genellikle sağlığı korumak, hastalığın başlamasını geciktirmek veya önlemek ve sağlık sorunlarına çözüm getirmek için teknoloji kullanılmaktadır. (2). Sağlık hizmetleri sunmak için kullanılan teknolojiler, doktorlara, hemşirelere ve diğer sağlık çalışanlarına işlerini daha az hatayla yapma fırsatı vermekte ve hastaların daha kısa sürede iyileşmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca kullanılan teknoloji, hizmetin verimliliğini ve kalitesini artırmada önemli faktörlerden biridir. (3). Daha yakın zamanlarda, sağlık hizmetlerine yapılan yatırımlar ve beklentiler, hastalığın erken teşhisine, sağlık koşullarının izlenmesine, sağlıklı yaşam tarzlarına ve genel yaşam kalitesine doğru kaymıştır. (4). Sağlık okuryazarlığı düzeyi artan bireyler, sağlıklarının daha çok farkında olup, eriştikleri sağlık teknolojileri aracılığıyla yaşam tarzlarını yöneten ve

daha sağlıklı olmak isteyen sağlık tüketicileri haline gelmektedirler. Sonuç olarak, günümüz sağlık tüketicileri, alacakları sağlık hizmetlerini belirlemede daha fazla öne çıkmakta ve daha fazla seçenek talep etmektedir. Bu yüzden de sağlık hizmet sektörü yöneticilerinin; yüksek kalitede sağlık hizmetleri sunarken sunulan hizmetin maliyetini azaltması, mümkün olduğu kadar çok insanın hizmete erişimini sağlaması, her zaman ve her yerde sağlık çalışanlarına kolay şekilde erişim sağlaması, sağlık harcamalarının tedaviden çok koruma ve önleme programlarına yönelik olması, sağlık hizmetlerinin tek bir yerden sunulması yerine hizmet noktalarının dağıtılması ve hastane kalış sürelerinin kısaltılmasıyla birlikte yaşanan nüfusun ve kronik olarak hasta bireylere sunulan sağlık hizmetlerinin kontrol altında tutulması gerekmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü, sağlık hizmetlerinde teknolojiyi yaşam kalitesini artıran ve bir sağlık sorununu çözmek için geliştirilen sistemler, yöntemler, aşular, ilaçlar, cihazların geliştirdiği yetenekler ve organize bilgilerin uygulanması olarak tanımlamaktadır. Bireylerin beklentileri ve sağlık hizmetlerinin teknolojiden etkilenmesi sayesinde bireylerin sağlık durumları hakkında daha fazla veri toplamasını zorunlu kılmıştır. Bu veriler kişinin alışkanlıklarını, uyku süresini, ilaç kullanım süresini, önceki tıbbi durumları ve tetkikleri, teşhis edilmiş hastalıkları ve daha fazlasını içerir. Giyilebilir teknoloji, bu istenen verileri toplamak için öngörücü araçlar içerir. Giyilebilir teknoloji sayesinde hastalar/bireyler herhangi bir sağlık kuruluşuna gitmeden genel sağlıkları hakkında bilgi alabilmektedir. Hekimlerin hasta durumlarını hastane dışında da uzun süre takip edebilme isteği, evde yapılabilecek öz bakım aktivitelerinin artması ve bireysel/hasta sağlık durumunu takip etme isteği giyilebilir teknolojiye olan ihtiyacı artırmıştır (6). Giyilebilir teknolojiler ile bireysel ölçüm uygulamalarında -bütünleşik olarak kişinin günlük adım sayısı, uyku süresi, yemek düzeni, stres düzeyi, gibi sağlıklı yaşam öğeleri ile kan şekeri düzeyi, vücut ağırlığı, tansiyon, kalp fonksiyonu ve kandaki oksijen seviyesi gibi tıbbi parametreleri kaydedilebilmektedir (7). Bireysel ölçümde etkili rol oynayan giyilebilir teknoloji giderek gelişen, küçülen, hafifleyen – bir anlamda, taşınması kolaylaşan- cihazları sayesinde bugün sadece klinik bulguları değil genel sağlık, zindelik ve yaşam kalitesini de ölçebilen araçlar hâlini almıştır. Bu araçların bireylerin yaşam şekillerini kaydederek izlemesi ile hastalıklarının tespit etme ve tedavi sürecini yönetme yoluyla yaşam kalitelerini artırma ve sağlık hizmetlerini evrimleştirme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (8-9). Nitekim Barnard ve Shea (2004), bu hizmet çözümlerinin; bakım kalitesini geliştirmek, maliyetleri azaltmak ve hastalara

kendi sağlıkları üzerinde daha iyi kontrol imkânı sağlamak üzere sağlık hizmeti sunucularına, hastalara ve ilgili paydaşlara gerçek zamanlı hayati ve teşhise dayalı bilgi sağlamak için tasarlanmış olduğunu ifade etmişlerdir. Giyilebilir teknoloji daha ucuz hale geldikçe, tecrübe

edildikçe ve sağladığı veri kalitesi arttıkça bu araçların zamanla sağlık ekosisteminin bir parçası haline geleceği öngörülmektedir. Teknolojik gelişmelerdeki yansımalar sağlık hizmetleri ve hemşirelik bakımında da her geçen gün değişerek gelişmektedir. Hemşirelik profesyonellerinin de sağlığı geliştirmek ve sürdürmek için bu teknik araçların geliştirilmesi ve uygulanması sürecine dâhil olmaları gerekmektedir (10). Dünyanın dört bir yanındaki insanlar, çevrimiçi sağlık uygulamaları ve sosyal medya kaynakları aracılığıyla sağlıklarını yönetmeye giderek daha fazla dâhil oluyor. Hastalar sağlıkları için kullandıkları bu bakım teknolojisi uygulamaları sayesinde bu sürece katılım da dâhil olmak üzere sağlıklarının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabilirler (11). Fiziksel aktivite monitörleri en yaygın kullanılan giyilebilir teknolojidir (FitBit, Jawbone, akıllı saatler, akıllı koşu ayakkabıları vb.). Akıllı telefon gibi bazı cihazlar için hazırlanan uygulama giyilebilir cihaza bağlanarak anında veri aktarımı yapılabilmektedir. Giyilebilir cihaz tarafından sağlanan veriler kullanıcıya yansıtılır ve kullanıcı her zaman bilgilendirilir. Bazı giyilebilir cihazlar, kullanıcılara doğrudan ekrandan bilgi verme rahatlığını da sunmaktadır (12). Akıllı kumaşlar, gözlükler, saatler, bilezikler, lensler, yüzükler, elektronik tekstiller, saç bantları ve iştme cihazları gibi takılar günümüzün giyilebilir cihazlarıdır. Fitness bileklikleri, takip cihazları ve akıllı saatler en çok kullanılan giyilebilir cihazlar arasında yer almaktadır (13). Sağlık sektöründe giyilebilir teknoloji ürünleri ile ilgili güncel bir sorun, bu ürünlerin kullanıcı dostu ve ergonomik olmamasıdır (14). Hastalar kullandıkları cihazların öne çıkmasını ve ilgi odağı olmasını istemiyor. Bu nedenle cihazın küçük ve kullanışlı olması hastalar için önemlidir (15). Amerika Birleşik Devletleri, nüfusun %60'ının ağırlık, egzersiz ve diyet programlarını izleyerek ve %33'ünün kan şekeri, kan basıncı, uyku düzeni ve baş ağrısı gibi diğer parametrelerini ölçerek kişisel ölçümlerde yeni bir trend yarattı. Bununla birlikte, internet kullanıcılarının %27'si sağlık verilerini çevrimiçi olarak izliyor ve %9'u sağlık uyarılarına ilişkin bildirimleri kullanıyor. Ayrıca, akıllı telefonlardan 40.000 sağlık uygulamasına erişilebilmektedir. Uluslararası literatürde giyilebilir teknoloji ve sağlık ilişkisine yönelik çok sayıda çalışma bulunurken, Türkçe literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın literatüre önemli bir katkı sağlaması beklenmektedir.

1. Giyilebilir Sağlık Teknolojilerinin Tanımı ve Önemi

Giyilebilir sağlık teknolojileri farklı çalışmalarda farklı kavramlarla ifade edilebilmektedir. Leonhardt (2006) bu teknolojiler için kişisel sağlık hizmeti araçları ifadesini kullanmış ve “hasta bireyleri eve ait çevrelerinde destekleyen akıllı, giyilebilir araçlar” olarak tanımlamıştır. Giyilebilir teknolojiler, vücuda yapıştırılabilen, giyilebilen veya aksesuarların içine yerleştirilerek taşınabilen veya takılabilen tüm elektronik cihazlar teknolojisi olarak tanımlanmaktadır. Bu giyilebilir cihazlar yapay zekâ ile bütünleşerek pek çok görevi yapabilmektedir. Giyilebilir teknolojiler amacına uygun olarak kullanıldığında özellikle bazı durumlar açısından birçok teknolojik cihazdan daha iyi performans sağlayabilmekte ve diğer teknolojik cihazlara kıyasla daha üstün özelliklere sahip olabilmektedir. Günümüzde insanların giyilebilir teknolojiye olan eğilimi, giyilebilir teknolojiden bile daha fazla büyümektedir. Giyilebilir teknolojinin bazı iletişim becerilerine sahip olması ve güncel kullanıcı bilgilerine erişim sağlaması ile bireyler sağlık verilerine anında erişmek istemektedir. Bazı işlemler sayesinde bu giyilebilir teknoloji, kullandığımız akıllı cihazlara bağlanarak anlık olarak da veri aktarabilmektedir. Küçük boyut, taşınabilirlik ve ergonomi de bireylerin istediği kriterlerden bazılarıdır. Giyilebilir cihazların kendi depolama alanları vardır ve veri girişi ve çıkışı isteğe bağlıdır. Bu cihazlar ayrıca çeşitli veya belirli görevleri yerine getirme yeteneğine de sahiptir. Giyilebilir cihaz tarafından sağlanan veriler, mobil uygulama tarafından işlenir ve doğrudan ekranından oynatılır. Kullanıcılar, istedikleri sonuçlar ve ilgilendikleri veriler hakkında her zaman bilgilendirilir. Bu, bireylerin herhangi bir zamanda bazı sağlık verilerine erişmelerini sağlar. Olası hastalıkların erken tespiti, sahip oldukları hastalıkların olası komplikasyonları vb. durumlar hakkında bilgilendirilir. Saatler, bilezikler, gözlükler, lensler, elektronik tekstiller, akıllı kumaşlar, saç bantları, yüzükler ve işitme cihazları gibi takılar günümüzün giyilebilir cihazlarıdır. Fitness bileklikleri, takip cihazları ve akıllı saatler en yaygın giyilebilir cihazlardır. İlk giyilebilir cihaz 1955 yılında hileli oyunlar için geliştirildi. Daha sonra ağırlıklı olarak sağlık ve egzersiz alanlarında gelişmiş ancak giyilebilir teknoloji oyun ve eğlence alanlarında büyük ilerleme kaydetmiştir (13). Türkiye’de ve dünyada, özellikle son yıllarda, hasta güvenliğini ve hasta bakımını iyileştirmeye yönelik tıp profesyonellerinin eğitiminde simülasyon uygulamalarına olan ilgi giderek artmaktadır (16). Sanal ortamlar oluşturmak ve öngörülemeyen durumlarla nasıl başa çıkılacağını öğretmek için tasarlanmış simülatörler ile öğrenmenin kolay olması, tıp uzmanlarına yeni teknoloji ürünlerini kullanmak için güvenli bir uygulama ortamı sağlar (17). Giyilebilir sağlık teknolojisi cihazlarının

çeşitli alanlarda potansiyel uygulamaları artmaya devam ederken, giyilebilir teknolojinin sosyolojik ve kültürel etkisi azalmayacak ve sağlık camiasında kaçınılmaz olarak tıbbi sistemin bir parçası haline gelecektir.

2. Sağlığın Geliştirilmesinde ve Sürdürülebilmesinde Giyilebilir Sağlık Teknolojilerinin Önemi

Giyilebilir teknoloji aracılığıyla kişisel ölçüm, insanların yaşam kalitelerini şekillendirmelerine yardımcı olmaktadır. Tek bir ölçüm yapan kişi, potansiyel olumsuz davranışsal etkileri görebilir ve bunları düzeltmeye karar verebilmektedir. Ek olarak, kişisel ölçümler, bireylere sağlık maliyetlerini anlamaları için bir fırsatsağlamaktadır. Bireyin topladığı tüm verileri değerlendirip kendi sonuçlarına varması çok zaman almakta ancak bu verileri kaydeden akıllı giyilebilir teknoloji cihazları zamandan tasarruf sağlamaktadır (7). Bireysel hastalara motivasyon ve öz disiplin sağlamanın, yaşam tarzıyla ilişkili olduğu bilinen obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarla mücadelede önemli bir sorun olduğu kanıtlanmıştır (18). Giyilebilir teknoloji, zamanında geri bildirim yoluyla sağlık bilincini ve motivasyonunu artırma potansiyeline de sahiptir. Birçok insan spor salonuna gitmeyi veya diyet yapmayı tercih eder, ancak bunu bir yaşam tarzı alışkanlığı haline getiremez. Düzenli egzersiz yapan hevesli kullanıcılar için giyilebilir teknoloji destekleyici bir rol oynayabilmektedir. Bu kullanıcılar, fiziksel aktivitelerini izlemek, hesaplamak ve analiz edebilmekten keyif almaktadır. Düşük motivasyonlu kullanıcılar için giyilebilir teknoloji, fiziksel aktiviteyi kademeli olarak artırmak için bir teşvik işlevi görebilir (19). Bu nedenle giyilebilir teknoloji, sağlıklarını yönetmek için dijital koçluk görevleri sağlayarak bireylerin yaşam tarzlarını optimize etmelerine ve gereksiz hastane ziyaretlerini azaltmalarına yardımcı olabilir (20). Ouchi ve arkadaşları (2002), araştırmalarında Life-Minder adlı giyilebilir bir sağlık destek sistemi geliştirmiştir. Sistem, kullanıcının sağlığını, hareketini ve davranışını kaydeder ve bu bilgileri kullanıcının günlük bakımına rehberlik etmek için kullanmaktadır. Sistem, kullanıcılara “menüyü kaydet”, “ilaç al” ve “kan şekerini ölç” gibi önerilerde bulunmaktadır. Ayrıca kalori içeriğine bağlı olarak, kaydedilen aktivite ve davranış düzeyine bağlı olarak menüler önermekte, egzersiz talimatı vermekte ve molalar önermektedir. Bu şekilde sistem, sağlık hizmetlerini kolaylaştırmak için kullanıcının kişisel ölçüm verilerini kullanmaktadır. Amerikalı tüketicilerin çoğu, giyilebilir teknolojinin sağlıklarını önemli ölçüde iyileştireceğine inanmaktadır. Tüketicilerin %56’sı, yaşamsal belirtileri izleyen giyilebilir teknolojinin yaşam beklentilerine 10 yıl ekleyeceğine inanmaktadır.

Tüketicilerin %46'sı, giyilebilir teknolojinin yardımıyla diyetlerine dikkat ederek ve egzersiz yaparak obeziteyi yenebileceklerine inanmaktadır. Bu arada, tüketicilerin %42'si takip amacıyla giyilebilir teknoloji kullanmanın ortalama bir kişinin atletik performansını önemli ölçüde iyileştirdiğini belirtmektedir. Satılan giyilebilir cihazlara ve araştırmanın yanıtlarına bakıldığında, bu cihazları seçmenin birincil nedeninin sağlığı koruma ve refahı sürdürme olduğu ortaya çıkmıştır (21). Giyilebilir teknoloji, daha iyi beslenme, egzersiz yönetimi, tıbbi bilgilere daha fazla erişim, klinik karar verme sürecine daha fazla hastanın bireysel katılımı ve hastalıkların ve sağlık sorunlarının daha doğru teşhisini sağlamaktadır. Bu teknolojiler sayesinde kullanıcılar sağlıklarını kontrol edebilmekte ve yönetebilmektedirler. Bu arada sağlık kuruluşları da, hastaları uzaktan izleyebilen cihazlar sayesinde maliyetleri düşürme ve hizmetleri iyileştirme fırsatına sahip olmaktadır. Giyilebilir teknoloji, tam zamanında geri bildirim ile sağlık bilincini artırarak kişisel farkındalığı artırma potansiyeline sahiptir. Bu teknolojiler, bireylerin sağlıklarının kontrolünü ellerine alırken yaşam tarzlarını değiştirmelerine veya iyileştirmelerine yardımcı olan araçlar haline gelmektedir. Terden alkol muayenesi, kan glikoz takibi, stres ölçümü, vücut kitle indeksi ölçümü, idrarda tuz oranı, pH değeri gibi analizler, vücut sıcaklığı ölçümleri, laktat, glikoz, ürik asit, askorbik asit, Na⁺ ve K⁺ analizleri yapılmaktadır. Bir deri yaması kullanılarak epidermal olarak tek doz grip aşısı uygulanmıştır. Leaf Hasta İzleme Sistemi, basınç ülserlerinin önlenmesine yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Basınç ülserleri, uzun süre hareketsiz duruştan kaynaklanmaktadır. Sistem, sensörler takıldıktan sonra hastanın pozisyonunu ve aktivitesini izler. Ek olarak, hastanın hareket etmesi gerekiyorsa, sistem hastayı uyaracak ve kullanıcı arayüzünde hangi pozisyonda ve ne zaman hareket etmesi gerektiğini gösterecektir. Öncelikle hastanelerde kullanılan sistem, hastanın doğru pozisyonda olduğundan emin olmak için doktorlara veya hemşirelere bildirimde bulunmak için uyarılar gönderir. 40 yaş üstü yetişkinlerin dörtte birinden fazlasını etkileyen atriyal fibrilasyonu tespit edebilen, göğüs veya parmaktan EKG kaydeden ve akıllı telefon uyumlu bir cihaz sensör yaması kullanır. Cihaz Gıda ve İlaç İdaresi (Food And Drug Administration) onaylıdır ve AliveCor tarafından geliştirilmiştir. "VitalConnect" hafif, ince ve esnek bir tasarıma sahiptir, montaj veya şarj gerektirmez ve hastanın cildine takılarak kullanılabilir. Cihaz, 21 farklı kalp ritmini ve 4 yaşamsal belirtiyi (tek uçlu EKG, nabız, solunum hızı, vücut ısısı) tek bir kablosuz biyosensör ile gerçek zamanlı olarak izleyebilir ve sonuçları mobil cihazınızda görüntüleyebilir. Aynı zamanda VitalConnect, genişletilmiş holter olarak kullanılmaktadır. Wang ve

arkadaşları kardiyovasküler problemlerin daha erken ve daha hassas tespiti için minyatür bir giyilebilir ultrason yaması (USG) geliştirmişlerdir. Bu, arteriyel kan basıncını izlemelerini sağlamıştır. International Data Corporation'a göre, 2018'de 172,2 milyon giyilebilir teknoloji satıldı.

Gelecekte; genel kullanım için kumaş geliştirmeleri (Google'ın Jakar Projesi) giyilebilir teknolojiyi görünmez hale getireceği düşünülmektedir. Günlük kullanımın ötesinde, nanoteknoloji (içeride) ve biyohack uygulamaları (cilt altı) gibi teknolojik gelişmeler sayesinde, kombinasyonun implantlardan sensörlere kadar her şeyin verimliliğini artırdığı belirtilmektedir. 2012 yılında FDA tarafından onaylanan sindirilemeyen sensörler, tedavilerin organlar üzerindeki etkileri hakkında bilgi sağlamaktadır. Mide asidiyle etkileşime girdiklerinden EKG, solunum ve kalp atış hızı izlemi için bakır ve magnezyum içeren geliştirilmiş sensörler kullanılır. Bu ürünler ağızdan kapsül şeklinde alınır. Bu kapsül, kişisel sağlık bilgilerinizi toplamanıza ve mobil uygulama cihazınızla izlemenize olanak tanır. Özellikle sindirilemeyen sensörlerin hastalıkların erken teşhisinde çok etkili olması beklenmektedir. Teknoloji ilerledikçe, bakım gerektiren tüm durumlarda maliyetlerin düşmesi ve erişilebilirliğin artması beklenmektedir. Daha da önemlisi giyilebilir cihazlar, hastalıkları iyileştirmek yerine önlemeye çalışarak ve hasta yönetimini iyileştirerek sağlık çalışanlarının görev ve sorumluluklarını azaltabilmektedir. Giyilebilir teknolojiler anlamlı mesajlar, çekici görseller ve kullanıcılara oyun sistemlerinde olduğu gibi belli puanlar veren çeşitli yöntemler aracılığıyla pozitif davranışları ödüllendirerek sağlıklı davranışların yapılmasını sağlayabilir (19). Sağlık profesyonelleri, giyilebilir cihazların kullanıcıdan topladığı tüm geçmişe yönelik verileri de içeren kayıtları sayesinde büyük bir veri tabanı oluşturarak birey için hangi tıbbi testin yapılması gerekeceğine ya da hangi ilacın reçete edileceğine hızlıca karar verebilir. Veri tabanının oluşturulması sağlık hizmeti maliyetlerini düşürmesinin yanında toplum sağlığının geliştirilmesi için de güçlü epidemiyolojik bilgiler sağlayabilir. Örneğin, pazara yeni sunulan bir ilacın yapılan testler dışında olumlu/olumsuz yan etkilerinin öğrenilmesi uzun zaman alabilirken oluşturulan veri tabanı sayesinde elde edilecek davranışsal verilerle ilacın yan etkileri ya da faydaları çok hızlı bir şekilde öğrenilebilecektir (22). Toplum sağlığı için kişilerin giyilebilir cihazlarından elde edilen verilerle oluşturulan veri tabanları sayesinde önemli salgın hastalıklar önceden tespit edilebilir. Benzer semptomları olan hastaların ortalamasının üzerinde tedavi için hastaneye gelmesi, potansiyel bir salgının ilk belirtisi olarak kabul edilmektedir. Mobil cihazları kullanan çok sayıda kişinin sürekli gözetimi ve mobil cihazlar için oluşturulan veri tabanları

sayesinde, bir hasta hastaneye başvurmadan önce bir salgının oluşup oluşmadığını belirlemek mümkündür (22). Nörolojik sorunları olan bireylerin rehabilitasyon ve hastanede kalış sürelerini kısaltarak yaşam kalitesini artırmayı ve fiziksel hareketi daha güvenli hale getirmek için çeşitli giyilebilir teknolojiler ve ürünler sunmak planlanmaktadır. Fizik tedavi rehabilitasyon hastaları adımsayar ve ivmeölçer kullanmaktadır. Bu teknoloji sayesinde, egzersiz seviyenizi belirlemek ve ulaşılabilir hedeflere nasıl ulaşacağınız konusunda rehberlik sağlamak için fiziksel aktivite seviyenizle ilgili veriler kullanılmaktadır. Epilepsi nöbetlerini teşhis eden bilek ivmeölçer, tonik-klonik kasılmasını belirleyerek beklenmedik anda gelişen sonuca en hızlı biçimde ulaşılması işlem basamakları için veriler sağlamaktadır (10). Parkinson hastalarının kullandığı gözlük ve kulaklıklar insanların düşmesini engellemektedir. Bu gözlükler hastanın etrafını taklit eder ve hastayı gerçek dünyadaymış gibi hissettirir. Gözlükler, hasta hareketlerini algılamak için bir ivme sensörü kullanır, gerçek zemin üzerinde dinamik dama tahtası desenleri oluşturarak hastaların yürümesini kolaylaştırır. Sizinle hareket eden zemin malzemeleri hastaların donmasını engelleyerek akıcı yürümesini sağlar. Kulaklığa, ayak sesleriyle ilişkili ayak seslerinin sesi eşlik eder (23). Aktigraflar ve ivmeölçerler gibi modern giyilebilir cihazlar, aşırı motor aktivitenin varlığını ve şiddetini kaydederek uyku bozukluklarını değerlendirebilir. Bu, doğrudan demansı olan bir kişiden elde edilen biyometrik verilerdir. Deliryumlu kişilerde yapılan çalışmalar, hızölçerlerin, artan kaygısı olan kişilerin sürekli ve istemeden izlenmesinin nesnel bir yolu olarak kullanımını desteklemektedir. Demanslı kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda biyometri, saldırgan davranışlarla ilişkilendirilmiştir. Motor aktivite saldırganlık ve ilgisizlik ile ilişkilidir. Bu cihazlar motor aktivite ve uyku verilerini temsil eder ve etkinliği incelemek için kullanılır (24). Demanslı kişilerde davranışsal ve psikolojik semptomlar yaygındır ve uzun süreli bakımda demanslı kişilerle yaşayan aileleri etkiler. Terapötik evcil hayvan destekli robotlar (Paro gibi), uzun süreli destekleyici bakımdan muzdarip demans hastalarını tedavi etmek için umut verici bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Ağrı kesici kullanımının depresyon, yaşam kalitesi, sosyal etkileşim ve yalnızlığa olumlu katkıda bulunduğu bulunmuştur (24). Portekiz’de yürütülmüş bir araştırma, felçli hastalarda ivmeölçerler ve hareket ve kavrama video oyunları kullanılarak bu tür tedaviye giyilebilir teknolojinin uygun olduğunu kanıtladı (25). Eldivenli el titremesini önleme teknikleri, Parkinson hastalarında günlük aktiviteleri kolaylaştırmak için test edilmektedir (26). YBÜ hastaları için giyilebilir teknolojinin kullanımı zamandan tasarruf sağlar ve tıbbi hata ve yan etki

olasılığını azaltır. Genel olarak, intra-arteriyel sürekli glukoz izleme (IA-CGM) prosedürleri, hastaların invaziv glukoz izlemesinin rahatsızlığını yaşamasına izin vermez. Bu, hasta memnuniyetini artırır ve invaziv prosedürler sırasında ağrıyı ortadan kaldırır. Sürekli glikoz ölçümleri, kan gazı izleme, glisemik kontrol için özellikle önemlidir (27).

3. Dahili Hastalıklarda Giyilebilir Sağlık Teknolojilerinin Kullanımı

Hipertansiyon, dünyadaki en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Hipertansif hastaları kan basınçlarını kontrol altında tutmak için fiziksel aktiviteyi izlemek hastanın yaşam tarzının bir parçasıdır. Hastalar, bir doktor veya hemşire tarafından günlük olarak ayarlanmış bir egzersiz programını ve kalp atış hızı okumasını izlemelidir. Hipertansif hastaların başarılı tedavisi, kan basıncı ve kan şekeri düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi, kilo kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkilidir. Hastanın kan basıncı kontrolü ve düzenli ilaç kullanımı konusunda bilinçlendirilmesi çok önemlidir. Hipertansiyonu olan birçok kişi ilaçlarını düzenli kullanmamakta ve tansiyonlarını düzenli olarak izlememektedir (28). Bu nedenle hastaların ilaçlarını düzenli kullanmaları ve düzenli olarak kan basınçlarını ölçturmeleri ve izletmeleri gerekmektedir (29). Tüm tedavilerde olduğu gibi, hipertansiyon tedavisi de kişiye özel olmalıdır. Giyilebilir teknoloji ürünleri sayesinde hipertansif hastalar, bu giyilebilir teknoloji ürünlerinde bulunan alarm fonksiyonu ile ilaçlarını düzenli olarak alabilmektedir. Ayrıca düzenli olarak kan basıncı ölçümü yaparak hastaları anlık olarak takip edebilmektedir. Bireyler, giyilebilir sağlık ürünleri yardımıyla hastalığı etkileyen bu faktörleri takip etmektedir. Adams ve arkadaşları, HOUDINI protokolünü geliştirmiştir (hematüri, tıkanıklık, ürolojik cerrahi, ülser, hasta kritik, nörojenik kabarcık, hareketsizlik). Bu protokolün baş harflerinden esinlenerek bu durumlar haricinde üriner kateterin çıkarılması gerektiğini vurgulamışlardır. Protokol sonunda idrar sondasına bağlı enfeksiyon oranları azalmıştır. Kronik hastalığı olan bireylerde özellikle öz bakımda sağlık davranışlarında olumlu değişimleri teşvik eden bireylerin desteklenmesine ve öz bakım çabalarının günlük yaşamlarının bir parçası haline gelmesine ihtiyaç vardır. Kronik hastalık, tıbbi müdahale ile tedavi edilemeyen ve hastalığın ilerlemesini önlemek ve kendi kendine bakım kapasitesini en üst düzeye çıkarmak için multidisipliner takip ve bakım gerektiren klinik bir durumdur. Kronik hastalıkların insidansı ve prevalansı bu hastalık grubunun ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturduğunu göstermektedir. Kronik hastalığın kısa vadeli ve uzun vadeli komplikasyonları,

insanların performansını ve yaşam kalitesini tehlikeye atmaktadır. Arkansas Üniversitesi'ndeki bir grup bilim insanı, e-Nanoflex adlı nanoyapılı bir sensör geliştirdi. Sensör, kalp rahatsızlıklarını izlemek için giysilere takılmak üzere tasarlanmıştır. Bu giyilebilir cihaz, kalp sağlığı açısından risk altındaki kişilerin sağlığını sürekli olarak izlemektedir. E-Nanoflex sadece kalp sağlığı için değil, nörolojik bozuklukların izlenmesi ve sporcuların günlük antrenmanlarının iyileştirilmesi için de kullanılmaktadır. E-Nanoflex, taktığınız andan itibaren yürüyüş, çalışma veya oturma gibi fiziksel aktiviteleriniz hakkında bilgi toplayabilir ve bu bilgileri akıllı telefonunuza gönderebilir. E-Nanoflex ayrıca bir EKG makinesinin tüm işlemlerini gerçekleştirebilmekte ve kişinin sağlık durumu ile ilgili bilgileri anında akıllı telefona aktarabilmektedir (30). Tognetti ve arkadaşları, nörolojik rahatsızlıklarda özellikle de inme gibi rahatsızlıkların rehabilitasyonun da kolları hareket ettirmek ve vücudun pozisyonunu tespit etmek için giyilebilir teknoloji olan ULKG adını verdikleri tişörtü geliştirmişlerdir. ULKG, inme hastaları için önceden belirlenmiş bir egzersiz olarak sanal bir eğitmen olarak kullanılabilir ve etkilenen kol ve bacakların kontrolünü yeniden kazanır. ULKG'nin kullanıcı arayüzü, kullanıcıların bu teknolojiyi kolayca kullanabilmeleri ve gerektiğinde ilgili sağlık çalışanları ile etkileşime girebilmeleri için klinik iş akışlarına entegre olmalarını sağlar (31). Guinovart ve arkadaşları yara pH'ını izlemek için bir bandaj içine yerleştirilmiş giyilebilir bir elektrokimyasal sensör geliştirmiştir. Bu cihaz, yaranın pH değerindeki değişiklikleri sürekli olarak izlemeye yaramaktadır. Bu cihazı geliştiren ekip, yara sağlığını elektrokimyasal olarak değerlendirme yeteneğinin yanı sıra basitliği ve düşük maliyeti nedeniyle popüler olacağına inanmaktadır (32). Yang ve Li, bir hastanın parmağındaki kan akışını günde 24 saat izleyebilen bir halka geliştirmiştir. Geliştirdikleri halka, kandaki oksijen seviyesini ve kalp atış hızını ölçen bir dedektör, bir işlemci, bir anten ve bir pil ile donatılmıştır. Halkadaki kablosuz işlemci, algılanan sinyali bilgisayara iletmektedir. Bilgisayar, halka geliştiriciler tarafından yazılan programlardan elde edilen verileri farklılaştırır ve bir değerlendirme sağlar. Elde edilen veriler basit kalp ve dolaşım hastalıklarını tanımlamak için kullanılır. Ayrıca yüzük takan hastaların kardiyovasküler durumunu belirlemek için kan hacmindeki değişiklikler ve venöz oksijen saturasyonu da ölçülür (33). Adamm, Health Care Originals tarafından geliştirilen akıllı astım yönetimini sağlayan giyilebilir bir teknolojidir. Adamm, öksürük sıklığı, nefes alma düzenleri, kalp atış hızı, vücut ısısı, astım ilacı alımı ve astımla ilgili semptomlar hakkında veri toplamaktadır. Elde edilen veriler entegre edilmiş bir cep telefonu

uygulanmasına gönderilerek hasta takibi yapılabilmekte ve doktorlar hastaları kontrol altında tutabilmektedir. Cihaz, hastanın günlük değerlerini kaydetmek için bir uygulama kullanır ve astım durumunda cihaz hastayı uyarmak için bir titreşim gönderir. Henüz tasarım ve üretim aşamasında olan cihaz birçok kurum ve kuruluştan ödüller almıştır (34). Google, miyop kişilerin doğru görmesine ve diyabetli kişiler için kan şekeri düzeylerini ölçmesine yardımcı olabilecek akıllı bir lens geliştirdi. Merceğin içinde küçük bir çip, bir glikoz sensörü ve telefonunuza veya bilgisayarınıza bağlanan küçük bir pil bulunur. Objektifteki küçük bir delik, gözyaşlarının akmasına ve bir akıllı telefonun kan şekerini ölçmesine izin verir (35). Literatüre bakıldığında, en son giyilebilir teknolojilerin çoğu, kalp atış hızı, kan oksijen doygunluğu, solunum hızı ve vücut ısısı gibi önemli parametreleri ölçmektedir. Bu alanda geliştirilen cihazlarda diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, göz hastalıkları, solunumsal rahatsızlıklar gibi çeşitli kronik hastalıkların tedavi edilmesini ya da sağlık durumunun kötüleşmesini engelleyecek daha spesifik özelliklere sahip cihazlar da test edilmeye ve geliştirilmeye başlanmıştır. Hala istenilen derecede işlemler yürütülememesine karşın giyilebilir teknolojiler gelecekte sağlık hizmetlerine yadsınamaz derecede önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

4. Nefrolojide Giyilebilir Sağlık Teknolojilerinin Kullanımı

Böbrek nakli servisinde çalışan Jamie Rutherford adlı bir hemşire, hastaların diyalizde zaman kazanmasını sağlayan diyaliz pompası bağlantı cihazı için Avustralya Sağlık Profesyonelleri ve Emeklilik Kurumu'ndan 2009 Hemşirelik Ödülü'nü kazandı. 2014 yılında Isabelle Skinner tarafından geliştirilen Glucose Buddy adlı mobil uygulama, diyabet hastalarına özel günlük beslenme, diyet ve egzersiz önerileri sunan bir hizmet geliştirdi. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar, kronik hastalıkların en fazla makine bağımlı grubudur, bu tanıyı alan hastalarda renal replasman tedavisi kullanılmaktadır ve hastalık yaşamın her alanında kısıtlamalara neden olmaktadır. Bu nedenle özellikle diyaliz makinelerine bağımlı olan hastaların disiplinler arası bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Arteriovenöz fistüller ve bunların yönetimi, diyaliz tedavisinin en zorlu yönlerinden biridir ve bireylerin sürekli kendi kendine yönetimini gerektirir. Arteriovenöz fistülü olan hemodiyaliz hastalarının düşük veya orta düzeyde öz bakım davranışlarına sahip oldukları ve fistül bakımı konusunda bilgiye ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir. Bu nedenle eğitim ve teşvik uygulamaları ile öz

bakım davranışlarının ve konu ile ilgili bilgilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Renal replasman tedavileri arasında hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli bulunur. Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılı verilerine göre ülkemizde HD uygulama sıklığı %76'dır. HD, SDBY teşhisi konan kişiler için en yaygın tedavidir ve tedavi, hastaların daha uzun ve daha kaliteli yaşam sürmelerine yardımcı olmayı amaçlar. Etkili HD tedavisi, arteriyovenöz fistül (AVF), arteriyovenöz greft (AVG), geçici veya kalıcı kateter yoluyla vasküler erişim gerektirir. Arteriyovenöz fistül hemodiyaliz hastalarının tedavisinde ideal bir damar giriş yoludur. Arteriyovenöz fistül, yüzeysel damarların arteriyelizasyonu ve diyaliz prosedürleri sırasında yeterli kan akışını sağlayan, kolay kanülasyon ve az komplikasyon ile vasküler bir yapının oluşturulmasıdır. Tedavide vasküler erişim yollarının kullanılması, hastanın yaşam beklentisi ve kalitesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu nedenle SDBY olan hastalarda tedaviye uyum önemlidir. Bireylerin uygun olmayan öz bakım davranışları tedaviye uyumu bozmakta, tedavi etkinliğini azaltmakta ve maliyetleri artırmaktadır. AVF ile ilgili hasta bilgisi, tutumları ve bakım uygulamaları bu konudaki bilgi ve uygulama eksikliğinden kaynaklanabilir. Öz bakım davranışları geliştirmek, hastaların hastalık yönetiminde daha aktif katılımcılar olmalarına yardımcı olabilir ve AVF'nin potansiyel komplikasyonlarının erken tespit edilmesini sağlayabilir. Ek olarak, hasta bireylerin vasküler erişimleriyle ilgili komplikasyonları tanımlamaları daha olasıdır. AVF'li hastalara yönelik öz bakım davranışları, ilgili kurum veya hastanelerde eğitim broşürleri/kitapçıkları veya sözlü eğitimlerde verilmektedir. Bununla birlikte, mobil teknolojinin AVF hasta eğitimine entegrasyonunun, verilen hizmetleri daha etkin hale getireceği ve öz bakım yönetiminde hastanın güçlenmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Ronco ve Fecondini, VIWAK (Vicenza Giyilebilir Yapay Böbrek) adı verilen giyilebilir bir böbrek cihazı geliştirdi. Cihaz, ayaktan periton diyalizi yapılmasını sağlayarak hastaların günlük rutinlerine devam etmelerini sağlar. VIWAK, kullanıcıların cihazı kullanmasını kolaylaştıran bir kullanıcı arayüzüne ve manuel müdahaleyi azaltan bir sisteme sahiptir.

Cihaz ekranı size sistemde neler olduğunu gösterir ve gerektiğinde müdahale etmek için butonlara sahiptir. Bu sistem, periton diyalizini sürdürmek için özel bir devre ve özel boş bir tüpe sahip bir absorber kullanarak gün boyunca akışı korur. Araştırmalar sonucunda cihaz geliştiricileri, VIWAK'ın kronik böbrek hastalığında istenilen yerde diyaliz alınmasına bir alternatif olabileceğine inanmaktadır (36).

5. Nefrolojide Giyilebilir Sağlık Teknolojilerinin Hemşirelik Bakımına Katkıları

Giyilebilir sağlık teknolojisi, sağlık çalışanları ve hastalar arasında sürekli iletişim sağlayarak muazzam bir etkiye sahiptir. Hastalar, evlerinden veya iş ortamlarından 24 saat ayrılmadan sağlıklarını yönetebilir ve sağlık çalışanları tarafından gerçek zamanlı geri bildirim alabilir. Bu, gereksiz hastaneye yatışları ve sık poliklinik ziyaretlerini önleyerek stresi ve tıbbi maliyetleri azaltmaktadır. Ek olarak, bu teknolojinin hemşirelerin çok fazla zaman harcamadan hastalarla iletişim kurma potansiyeline sahip olması gibi avantajları da bulunmaktadır. Bu tıbbi teknoloji gelişmeler, hemşirelik bakımına olumlu katkıda bulunmaktadır. Hemşirelik, bireyleri tanıyan ve anlayan, sağlıkla ilgili gereksinimleri değerlendiren, gerekli bakım ve eğitimi sağlayan bir meslektir. Hemşirelik, bakım yoluyla yardımcı olabilme, sağlıkla ilgili ihtiyaçları belirleyebilme ve bakım, bakım yönetimi, ölçüm ve değerlendirme sağlama hedeflerini yerine getiren bir meslektir. Bu nedenle sağlığın geliştirilmesi ve sürdürülmesinde profesyonel hemşirelik uygulamalarında bu teknik araçların geliştirilmesine ve uygulama sürecine dahil edilmesine ihtiyaç vardır. Bu teknolojik gelişmeler, hasta bakımıyla ilgilenen herkese hasta bulgularını sürekli olarak izleme ve kaydetme fırsatı sunmaktadır. Bu durum, hasta morbidite ve mortalitesini azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir. Bakım hizmetlerinde giyilebilir teknolojinin kullanımına ilişkin araştırmalar, literatürde bakım kalitesini iyileştirmeye ve bakımla ilgili hataları azaltmaya odaklanmaktadır. Önlenebilir tıbbi hatalar, hastanelerde hasta ölümlerinin önde gelen nedenidir. Bu olumsuz olaylar öncelikle, bakım verenlerin sıklıkla bilişsel, algısal ve fiziksel aşırı yüklenme altında çalıştığı yoğun bakım ünitesinde meydana gelmektedir. Bu aşırı yüklenmeye katkıda bulunan faktörlerden biri, tedavi planlarının, izleme bilgilerinin ve cihaz durumunun çoklu mekânsal olarak ayrılmış bilgi ekranlarında sunulmasıdır. İlk olarak, bu ayrı ekranlar, hemşirelerin iş yükünü azaltarak ve bakım verenin tedavi planlaması ve hastanın fizyolojik durumuyla ilgili farkındalığını artırarak, tek bir bütünleşmiş başucu ekranında birleştirilmiştir. Son on yılda bu alandaki en büyük teknolojik gelişmelerden biri, hastayla ilgili tüm verilerin aynı ekranda entegre edildiği bilgi işletim sistemidir. Bu gelişme, hemşirelerin hasta izleme monitörlerini, infüzyon pompalarını ve ilaç takip çizelgelerini vital bulguların izlendiği tek bir ekranda görmelerini sağlamaktadır. Bu entegre sistem, hasta bakım kalitesini büyük ölçüde iyileştirmiş ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde günlük rutinin bir parçası haline gelmiştir. Hızlı teknolojik gelişmeler, sabit hacimli ekranlardan taşınabilir sistemlere doğru evrilerek bu

yenilikleri daha da ilerletmektedir. Utah Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, hemşirelerin bileklerine takılabilecek bir akıllı saat geliştirerek, 20 yataklı hasta simülasyon ünitesinde tam teşekküllü bir yoğun bakım ünitesinde klinik çalışmalar yapmıştır. Deney sırasında hemşireler, bir alarm tetiklendiğinde, kollarında bir akıllı saatin kısa süren bir titreşim ile uyarılmıştır. Bu akıllı saatler; infüzyon pompaları, hasta monitörlerine entegre edilmiştir ve kalp atış hızı, kan basıncı, solunum hızı ve oksijen saturasyonunun ölçüldüğü çağrı ışık sistemlerine odaklanmaktadır. Uygulamadan sonra hemşirelerin tepki süresinde istatistiksel olarak da anlamlı olan 2,5 kat iyileşme sağlanmıştır. Askeri savaş sistemlerinde kendini kanıtlamış olan bu yenilikçi uyarı yöntemleri, hasta güvenliğini önemli ölçüde iyileştirme fırsatlarını göstererek hemşirelerin mevcut uyarı/uyarı sinyallerini daha kolay tanımlamasına yardımcı olmuştur. Diyabet kontrolünde kullanılmak üzere tasarlanan, sürekli olarak kan şekerini ölçen ve kan şekeri ile orantılı olarak insülin uygulayan cihazlar günümüzde şeker hastaları tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Levchenko, Boscart ve Fernie (2011) tarafından geliştirilen hastane enfeksiyonlarının önlenmesi için bir el hijyeni monitörü, tamamen hemşirelerin el yıkamasına odaklanmakta ve hastane enfeksiyonlarını önlemek için başarıyla kullanılıyor gibi görünmektedir. Bir odaya girmeden önce veya sonra ellerini yıkamayan hemşirelere duvara monte edilmiş sensörler aracılığıyla hatırlatmalar gönderilerek el sterilitesi sağlanmaktadır. Bu durumda hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde hem sağlık personelinin hem de hastaların giyilebilir sensörlerle çözüldüğü görünmektedir. Ülkemizde hemşireler tarafından geliştirilen ilk yenilikçi ürün, hemşire Özlen Bektaş tarafından 2006 yılında geliştirilen ve ostomili hastaların bakım ve pansuman sürecini kolaylaştırmak için kullanılan “stoma kiti”dir. Yenilikçi bir ürüne bir diğer örnek ise 2012 yılında Meltem Kaya ve Nursen Ülke tarafından geliştirilen ‘Portlet’ adlı atlettir. Kemoterapi ilaçlarını atletin özel bölmelerine koyarak hastalar artık ellerine ve boyunlarına infüzyon cihazı takmak zorunda kalmıyorlar ve onları günlük yaşamlarını yaşayabilmelerine yardımcı olmuşlardır. Esmâ Şen, yatağa bağımlı hastalara yönelik banyoyu daha etkin hale getirmek için ‘banyo sistemi’ geliştirdi. Bu sistemde hasta yatağının altına su geçirmez ve gideri olan bir bez serilerek hasta banyo yaptırılmaktadır. Sezgin ve Çınar (2013) tarafından tip 2 diyabetli hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada diyabetik hastaların cep telefonundan SMS ile hemşire takibi ve tedavisinin optimal glisemik kontrol ve hasta bilişselliği ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak kalp yetmezliği tanısı almış hastaların bakım verenlerine yönelik bakım veren yükü, stres, baş etme ve

aile işleyişi açısından tele bakım hizmetleri bakım verenin stresini azaltmakta ve aile işleyişini olumlu yönde etkilemektedir.

6. Sonuç ve Öneriler

Nüfus artışı, teknolojik gelişmeler ve değişen bireysel ihtiyaçlar ile sağlık sistemindeki değişiklikler hızlanmaktadır. Bu değişim ve gelişmeler sadece tıp ve hemşirelik alanını değil tüm alanlarını etkilemektedir. Hemşireliğin değişen ve gelişen dünya düzeninde ayakta kalabilmesi, mesleğin özü olan hemşireliği değerlendirmesi ve geliştirmesi, etkili ve kaliteli olması ve bu hemşireliğin paylaşılması önemlidir. Hemşirelikte bakımı kaliteli sunmak, kronik hastalıkların takip ve tedavisini daha az zaman/maliyet/iş gücüyle yapabilmek, profesyonelleşebilmek, eğitimdeki ve klinik alandaki eksiklikleri dikkatli bir şekilde tespit edebilmek ve bu eksiklikleri giderecek yenilikçi çözümler üretebilecek bilgi, beceri ve donanımına sahip olabilmek için “yenilikçi yaklaşımlar” kullanılarak desteklenmesi gerekmektedir. Bu tür teknolojilerin geliştirilmesi ve yapay zekanın bakım alanında uygulanmasının tıbbi hata oranını azalttığına, sağlık çalışanlarının verimliliğini artırdığına ve cerrahi sonuçları da olumlu yönde etkilediğine inanılmaktadır. Bu süreç, teknoloji geliştiricileri, uygulamalar ve uygulamalar arasında tam bir iş birliği gerektirir. Kliniklerde giyilebilir teknolojiye yönelik trendi desteklememiz ve geliştirmemiz gerekmektedir. Pratik uygulama için daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada literatürden derlenen bilgiler doğrultusunda giyilebilir sağlık teknolojisinin bireyleri öz bakım becerilerine teşvik etmek, komplikasyonları ve sağlık maliyetlerini azaltmak, bireyin refah seviyesini geliştirmek için tercih edilen bir yaklaşım olduğu görülmektedir. Giyilebilir sağlık teknolojisinin kronik durumları yönetmedeki yararını, hastalığa uyum ve kendi kendini izleme yeteneği gibi müdahalelerde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda giyilebilir sağlık teknolojileri, hastalık bakımı ve tedavisi için umut verici görünmektedir. Hasta kişilerle ilgili bu tedavi ve bakım uygulamalarından doğrudan hemşireler sorumlu değildir, aynı zamanda hastaları giyilebilir teknoloji ürünlerinin kullanımı ve kişisel önlemler konusunda eğitmekten de sorumludur. Bu nedenle hemşirelerin giyilebilir ürünlerin nasıl kullanılacağı ve ürün özellikleri hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Giyilebilir teknoloji, bakımın geleceğinin bir parçası olduğundan, bakım, giyilebilir teknoloji olgusundan proaktif ve vizyoner bir şekilde yararlanmalıdır. Sağlık ve esenlik üzerinde önemli bir etkisi olabilecek dijital cihazların geliştirilmesi ve uygulanması için profesyonel bakım esastır (37). Bu nedenle hemşirelik eğitmenleri, hemşirelik öğrencilerinin

hastalara yardımcı olan buluşların araştırılması, geliştirilmesi, üretimi ve pazarlanması hakkında bilgi edinmelerini sağlamalıdır. Bir hemşirenin mesleki uygulamayı kolaylaştıran veya bir ihtiyacı karşılayan bir buluş yapmış olması, hemşireliği güçlendirdiğinin ve özgün bilgi üretilip kullandığının belki de en büyük göstergesidir. Geliştirilen teknolojilerin pazarlama sürecine kadar bazı zorlukları bulunsa da yapılan çalışmalar giyilebilir cihazların milyar dolarlık bir endüstri oluşturacağını ve bu teknolojiyi daha fazla geliştirmek için yüksek potansiyele sahip olacağını ve ilerleyen zamanlarda önemli sağlık sorunlarını gidermesi ve karmaşık işlemleri basite indirgeyerek yapmasından ötürü bireylerin ve sağlık kuruluşlarının vazgeçilmezleri arasına gireceği düşünülmektedir. Sağlık uygulamalarda büyük faydalar sağlayacağı öngörülen giyilebilir teknolojiler, bu teknolojilerin kullanımında ortaya çıkabilecek tehdit unsurlarının da önüne geçilmesiyle, daha sağlıklı bireylerden oluşacak bir sağlıklı ve mutlu bir toplum olmamız yolunda bizlere önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Park, Sungmee, ve Sundaresan Jayaraman. "Enhancing the quality of life through wearable technology." IEEE Engineering in medicine and biology magazine 22.3 (2003): 41-48.
2. National Center For Health Statistics (2009). Health, United States, 2009: With Special Feature on Medical Technology, Hyattsville.
3. Seçim H, Pekelman T. Hastanelerde Verimliliği Yükseltici Uygulamalar: Biyomedikal Mühendislik Hizmetleri, 2017; Erişim Tarihi:03.10.2022
4. Dittmar, A., A. Lymberis. "Smart clothes and associated wearable devices for biomedical ambulatory monitoring." The 13th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, 2005. Digest of Technical Papers. TRANSDUCERS'05.. Vol. 1. IEEE, 2005.
5. Gopalsamy, Chandramohan, ve ark. "The Wearable Motherboard™: The first generation of adaptive and responsive textile structures (ARTS) for medical applications." Virtual Reality 4 (1999): 152-168.
6. Bostancı, Erkan. "Medikal alanda kullanılan giyilebilir teknolojiler: uygulamalar, karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri." Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi 15.18 (2015): 549-552.
7. Sözen, Adnan, ve ark. "Improving the thermal performance of diffusion absorption refrigeration system with alumina nanofluids: An experimental study." International Journal of Refrigeration 44 (2014): 73-80.

8. Bushko, R. G. (Ed.). Future of intelligent and extelligent health environment. IOS Press. (2005).

9. Deloitte, L. L. P. "Banking Disrupted: How technology is threatening the traditional European retail banking model." Retrieved from (2014).

10. Wilson, Daira. "An overview of the application of wearable technology to nursing practice." Nursing forum. Vol. 52. No. 2. 2017.

11. Sarasohn-Kahn, Jane. "A role for patients: the argument for self-care." American journal of preventive medicine 44.1 (2013): S16-S18.

12. Demirci, Şenol. "Giyilebilir teknolojilerin sağlık hizmetlerine ve sağlık hizmet kullanıcılarına etkileri." Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi 6.6 (2018): 985-992.

13. Sağbaşı, Ensar Arif, Serkan Ballı, and Turan Yıldız. "Giyilebilir akıllı cihazlar: dünü, bugünü ve geleceği." Akademik Bilişim (2016): 749-756.

14. Goodwin, Jami, Rayan A. Elkattah, and Martin Olsen. "Wearable technology in obstetrical emergency simulation: A pilot study." International Journal of Health Sciences Education 2.2 (2014): 3.

15. Medikal Akademi. Giyilebilir Cihazlar Sağlık Hizmetlerinin Her Alanında Devrim Yaratacak. (2020). Erişim Tarihi: 13 Ekim,2022

16. Sarikoc, Gamze. "Use of virtual reality in the education of health care workers/Sağlık çalışanlarının eğitiminde sanal gerçeğin kullanımı." Journal of Education and Research in Nursing 13.1 (2016): 243-248.

17. Kurban K.N. (2015). Hemşirelik Eğitiminde Klinik Simülasyonlar: Genel Bakış, Temelleri ve Kanıtları. In: Hemşirelikte Öğretim ve Eğiticinin Rolü. Anı Yayıncılık: Ankara.99-122.

18. Morris, Alan. A practical introduction to in-depth interviewing. Sage, 2015.

19. Ananthanarayan, Swamy, Katie A. Siek. "Persuasive wearable technology design for health and wellness." 2012 6th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PervasiveHealth) and Workshops. IEEE, 2012.

20. Pa, Judy, ve ark. "Effect of exercise and cognitive activity on self-reported sleep quality in community-dwelling older adults with cognitive complaints: A randomized controlled trial." Journal of the American Geriatrics Society 62.12 (2014): 2319-2326.

21. Pentland, Alex. "Healthwear: medical technology becomes wearable." Computer 37.5 (2004): 42-49.

22. Espay, Alberto J., ve ark. "At-home training with closedloop augmented-reality cueing device for." *Journal of rehabilitation research and development* 47.6-9 (2010): 573582.

23. Moyle, Wendy, ve ark. "Effectiveness of a virtual reality forest on people with dementia: A mixed methods pilot study." *The Gerontologist* 58.3 (2018): 478-487.

24. Kim, Been, ve ark. "Interpretability beyond feature attribution: Quantitative testing with concept activation vectors (tcav)." *International conference on machine learning*. PMLR, 2018.

25. Chernyak, Victoria, ve ark. "Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients." *Radiology* 289.3 (2018): 816-830.

26. Michard, Frederic. "Hemodynamic monitoring in the era of digital health." *Annals of intensive care* 6.1 (2016): 15.

27. Takem, Ebako Ndip, and Umberto D'Alessandro. "Malaria in pregnancy." *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 5.1 (2013).

28. Erci, Behice, Makbule Elibol, and Ümmühan Aktürk. "Hipertansiyon hastalarının tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin incelenmesi." *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 26.2 (2018): 79-92.

29. Varadan, Vijay K., ve ark. "E-nanoflex sensor system: Smartphone-based roaming health monitor." *Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine* 2.1 (2011).

30. Tognetti, Alessandro, ve ark. "Wearable kinesthetic system for capturing and classifying upper limb gesture in poststroke rehabilitation." *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2.1 (2005): 1-16.

31. Bandodkar, Amay J., ve ark. "Epidermal tattoo potentiometric sodium sensors with wireless signal transduction for continuous non-invasive sweat monitoring." *Biosensors and bioelectronics* 54 (2014): 603-609.

32. Yang, Boo-Ho, and Sokwoo Rhee. "Development of the ring sensor for healthcare automation." *Robotics and Autonomous Systems* 30.3 (2000): 273-281.

33. Ahmad, Muhammad Aurangzeb, Carly Eckert, and Ankur Teredesai. "Interpretable machine learning in healthcare." *Proceedings of the 2018 ACM international conference on bioinformatics, computational biology, and health informatics*. 2018.

34. Senior, Melanie. “Novartis signs up for Google smart lens.” *Nature biotechnology* 32.9 (2014): 856-857.

35. Ronco, Claudio, and Luciano Fecondini. “The Vicenza wearable artificial kidney for peritoneal dialysis (ViWAK PD).” *Blood purification* 25.4 (2007): 383-388.

36. Hansman, H. (2015). Tiny, tattoo-like wearables could monitor your health. Erişim tarihi: 10 Ekim,2022

BÖLÜM IX

OSTOMİLİ HASTALARDA ÖZ BAKIM GÜCÜ VE OSTOMİYE UYUM

Self-Care Power and Adaptation to Ostomy in Patients with Ostomy

MEDET KARATEPE¹ & DILEK GÜNEŞ²

¹ (Uzm Hemşire), Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi
E-mail: karatepe9293@icloud.com
ORCID: 0000-0003-0408-9594

² (Dr. Öğr. Üyesi), Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik
Bölümü, E-mail: dgunes23@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-2286-3387

1. Giriş

Günümüzde kolorektal kanserler ve farklı nedenlerle ostomi operasyonları yapılmakta, bu sebeple ostomiyle yaşamına devam eden hastaların sayısı giderek artmaktadır. Kolorektal kanserler ostomi açılmasının birinci nedenidir (1). Uluslararası kanser araştırma ajansı (IARCH) 2020 verilerine göre kolorektal kanserler dünya genelinde meme ve akciğer kanserlerinden sonraki en yaygın 3. kanserdir. Kansere bağlı ölüm oranı sıralamasında ise 2. sırada yer almaktadır (2). Türkiye’de kolorektal kanser, her iki cinsiyette de en fazla görülen üçüncü kanser türüdür. Globocan 2020 verilerine göre, Türkiye’de tüm kanserlerin %9.1’ini kolorektal kanser oluşturmaktadır. Kolorektal kanser insidansı Türkiye veri tabanlarına göre erkekte yüz binde 25.1 iken, kadında yüz binde 14.7’dir (3). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2021 yılında yaklaşık 1 milyon insan ostomi ile yaşamakta ve Kuzey Amerika’da her yıl 100.000’den fazla yeni ostomi açılmaktadır (4). Türkiye’de 2021 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise yılda ortalama 8205 bireye stoma açılmaktadır (5).

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de hastalar özellikle kolorektal kanserler nedeniyle normal boşaltım sisteminin değişmesi nedeniyle ostomi cerrahisine yönlendirilmektedir. Ostomi; üriner sistem, gastrointestinal sistem kanserlerinde, inflamatuvar bağırsak rahatsızlıklarında ve ani oluşumlu travma sonucu kullanılan yöntemdir (6). Ostomi geçici veya kalıcı olabilir. Geçici ostomiler 3-6 ay veya daha fazla süre kalabilir. Bu tip ostomilerde amaç, hastanın genel sağlık durumunu tamamen düzelmesi, batın içi inflamasyon veya yapışıklıkların gerilemesi, altta yatan durumun tamamen düzelmiş olmasıdır. Kalıcı olan ostomiler ise bireyde yaşam sonuna kadar kalmaktadır (7).

Ostomi cerrahisiyle, bireylerde beden görünümünde ani bir değişim oluşur. Bireyler sosyal ilişkiler, günlük yaşam aktivitelerinde, aile yaşantılarında birtakım problemlerle karşılaşabilirler (8). Hastanın fizyolojik sorunları ve fiziksel görüntüsündeki ani değişiklik; kişiyi psikolojik yönden olumsuz etkilemektedir. Kişinin kendini diğer bireylerden soyutlamasına, yakınları ile iletişiminin azalmasına, kendinden utanma duygusuna, çevresi tarafından dışlanma korkusuna, günlük yaşam aktivitelerinde isteksizliğe yol açabilmektedir (9). Hastalık tanısı, dışkı sızıntısı, koku, ostomi komplikasyonları, ağrı, tedavi kontrendikasyonları gibi sebeplerle hastalar stomalarını kabul etmede zorluk yaşamaktadır. Stoma açılması, hastanın yaşamını birçok yönden etkileyen cerrahi girişimdir (10,11). Hemşirelerin, bakımın kalitesi açısından hastaların yaşadıkları zorlukların ve duygusal değişimlerin farkında olmaları önemlidir (12).

2. Ostomi (Stoma) Tanımı

Ostomi, Yunanca stoma sözcüğünden gelen, cerrahide bağırsağın karın duvarına ağızlaştırmasını gerektiren durumlarda oluşturulan yapay açıklıktır (13). Kolorektal kanserler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, travma, divertikülit, ileus, ailesel adenomatöz polipozis koli, crohn gibi hastalıklar stoma, oluşturulmasını gerektiren en yaygın nedenlerden birkaçıdır (14). Sindirim sisteminde, besinlerin normal geçişini veya dışkının atılımını sağlamak gerektiğinde stoma oluşturulur (15). Genelde stoma hastanın karın bölgesinin sol veya sağ alt bölgesindedir. İleostomi karının sağ alt bölgesinde, kolostomi ise sol alt bölgesindedir. Ostomi cerrahisinde preoperatif dönem önemlidir. Ameliyat öncesi dönem, hasta eğitimini ve ostomi bölgesinin işaretlenmesini içerir. Hastanın beden yapısı stoma bölgesinin seçiminde önemli yer tutar. Preoperatif dönemde stomanın yeri işaretlenir ardından, hastaya farklı pozisyonlar verilerek ostominin alacağı durum değerlendirilir. Stomanın bir kıvrıma, bir kırışıklığa yakın veya birey

tarafından görülemeyen bir yere yerleştirilmesi kişiyi torba sızıntısı, cilt tahrişi, ağrı, giyim kaygıları, pahalı özelleştirilmiş ostomi torbalarına duyulan ihtiyacı içeren postoperatif sorunlara yatkınlaştırır (16,17). Cerrahi girişimlerde geçici veya kalıcı olarak planlanan bağırsak ostomileri kolostomi ve ileostomi olmak üzere 2 tip olarak gerçekleştirilmektedir (18).

2.1. Kolostomi

Kolostomi, kolonun ameliyatla karın duvarına ağızlaştırılması işlemidir. Genellikle karın duvarının sol tarafına açılmaktadır (19). Kolon, rektum, anüs kanserleri, divertiküler hastalıklar, tıkanıklık, crohn hastalığı, iskemik bağırsak, fekal inkontinans, travma, konjenital koşullar nedeniyle kolostomi açılmaktadır (20). Açılma yerlerine göre kolostomiler farklı isimler almaktadır.

Loop kolostomi: Uç stoma gibi görev yapmaktadır, değiştirilmiş loop stomalardır. Kolonun distal ve proksimal uçları kesilerek loop kolostomi oluşturulmaktadır. En sık kullanılan türlerdendir ve genellikle geçicidir (13).

Uç (End) kolostomi: Daha çok kalıcı olarak kullanılmaktadır. Proksimal bağırsak ucu ağızlaştırılır, distal uç karına ağızlaştırılır bazen de dikilerek karın içinde bırakılır (21).

Double-Barrel kolostomi: Bu ostomi türü bağırsağın hem uzak hem de yakın ucunun karına ağızlaştırılmasıdır. Açılma nedenlerinin başında tümör, inflamasyon ve travma gibi durumlar gelir. Daha çok transvers kolon ya da sigmoid kolona uygulanır. Geçici veya kalıcı olarak planlanabilir (22).

Hartmann Prosedürü: İlk olarak 1921 yılında Henri Hartmann tarafından sol taraflı kolonik karsinomu bloke eden rezeksiyon ve primer anastomoz sonrası mortalite oranlarına yeni bir çözüm olarak tanımlanmıştır. Hartmann prosedürü rektosigmoid rezeksiyon sonrası, distal ucun karın içinde bırakılıp proksimal ucun bir uç kolostomi olarak oluşturulmasıdır. Hartmann prosedürü için endikasyonlar; malignite, divertikülit, iskemi, volvulus, travma dahil olmak üzere sol kolonun tıkanması veya delinmesi ile sonuçlanan bir dizi patolojiyi içermektedir (23).

Çekostomi: Çekostomiler, transabdominal kateter yerleştirilmesi ile çekuma yapay erişim sağlar. Temel tedavi amacı, kolonun dekompresyonu ile istenmeyen bağırsak perforasyonunu önlemektir. Çekostomiler ayrıca kolon tıkanıklığı ile ilişkili ağrı, şişkinlik ve rahatsızlığı hafifletir. Çekostomiler, bağırsak tıkanıkları durumunda semptomları hafifletmek için geçici bir önlem olarak da kullanılabilir (24).

2.2. İleostomi

İleostomi, sindirilmiş besinlerin dış sisteme geçtiği ileum parçasının cerrahi olarak karnın dışına oluşturulan bir açıklığıdır. İleostomi oluşturulmasına yol açan en yaygın nedenler bağırsak kanseri, travma ve akut karın rahatsızlıklarıdır (25). İleostomi açılması sonrası, kolonun sıvı emme kapasitesinin kaybı, artan sıvı ve elektrolit kayıplarına neden olur. Bu kayıplar kısmen artan oral alım ile dengelenebilir, ancak kalan ince bağırsak adaptasyon sürecini tamamladıkça sıvı ve elektrolit emiliminin verimliliğini artırarak bunu telafi eder (26).

İki tip ileostomi vardır.

Uç ileostomi: İleumun rektus kasının içerisinden geçirilerek karın ön duvarına bir balıkçı yaka gibi ters çevrilerek dikilmesi sonucu oluşturulan stomadır (27).

Loop ileostomi: Bağırsak rektus kasının içerisinden geçirilerek karın ön duvarına halka şeklinde getirilerek oluşturulur. Loop stomada bağırsak tamamen bölünmez, bağırsak ön yüzü boyunca açılır. Açık kenarlar dışa eğilir ve cilde tespit edilir. Loop stomanın distal ve proksimal ucu vardır. Genellikle plastik ya da kauçuk bir çubuk (baget) ile stomanın pozisyonu sabitlenir. Baget 2-7 gün boyunca yerinde kalır (27). Sağlıklı stoma dokunulduğunda ağrı duyusu olmayan, çapı yaklaşık 20 mm, dışa doğru çıkıntılı parlak pembe renkli olmalıdır (28).

2.3. Ostomi Süresine Göre Stoma Tipleri

Kalıcı Stoma

Rektumun ve anüsün tümüyle çıkarıldığı cerrahi operasyonlarda oluşturulan ostomi tipidir. Kalıcı bir stomanın tek ağızlı olması ve bireyin kolay bakım yapabileceği yerde olması önemlidir. Kalıcı ostomi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kanser hastalarında olduğu gibi travma veya radyasyonla oluşabilecek komplikasyonlar gibi bir anastomozun mümkün olmadığı durumlarda oluşur (29).

Geçici Stoma

Boşaltımın sağlanması için geçici süreyle uygulanmaktadır. Bağırsağın distal kısmının dinlenmeye alınması amacıyla yapılmaktadır. Genellikle 3-6 ay sonra ostomi kapatılıp, bağırsak karın içine alınır (29).

2.4. Ostomi Endikasyonları

İntestinal stomalar birçok gastrointestinal hastalığın tedavisinde uygulanan en önemli cerrahi girişimlerden biridir. Kolostomi ve ileostomi cerrahi pratikte yapılan en yaygın stomalardır. Anastomozdan kaçınılması veya feçesin

uzaklaştırılması amacıyla geçici ostomiler daha sık kullanılır. Günümüzde kolorektal kanser, yetişkinlerde stoma oluşumunun en yaygın nedenidir. Açılacak ostomi tipi ise tanımlanan hastalığa, hastanın kişisel şartlarına ve cerrahın deneyimine göre değişir. Ostomiler; tedavi, semptomlarının giderilmesi (palyatif) ve profilaktif amaçlı olarak başlıca 3 kategoride ele alınır (30).

Tedavi amaçlı olanları; özellikle elverişsiz koşullar altında anastomozun risklerinden kaçınılması amacıyla acil koşullarda (organ perforasyonları, tümör ve kolit vb.) yapılan rezeksiyonlar sonrası uygulanan ostomileri içerir. Semptomların giderilmesinde; feçesin distal segmentler üzerine negatif etkilerinin azaltılması amacıyla uygulanır. Ayrıca fekal kontrolün kaybı, geniş rektovajinal fistül gibi problemlerin giderilmesi için palyatif ostomiler uygulanmaktadır. Profilaksi amacıyla yapılan ostomilerde ise amaç; septik sekellerin azalması, divertikülit ve anastomoz kaçakları gibi inflamatuvar süreçlerin iyileşmesi sağlanır (30).

2.5. Ostomi Komplikasyonları

Ostomi cerrahisi ve bakımındaki son gelişmelere rağmen, ostomi komplikasyonlarının görülme sıklığı %10-70 arasında değişkenlik gösterir. Türkiye’de yapılan retrospektif çalışmalarda, ostomili hastaların yaklaşık üçte birinde ostomi komplikasyonlarının gözlemlendiği bildirilmiştir (31).

Ostomi komplikasyonları postoperatif başlangıç zamanına göre erken veya geç olarak sınıflandırılabilir. Erken komplikasyonlar ameliyattan sonraki 30 gün içinde ortaya çıkan komplikasyonlardır. Geç komplikasyonlar bu 30 günlük postoperatif dönemden sonra ortaya çıkar. Bağırsağın karın içine kaçması, eviserasyon, stoma retraksiyonu, stoma nekrozu ve iskemisi, kanama, cerrahi alan enfeksiyonları, obstrüksiyon, parastomal enfeksiyon erken ostomi komplikasyonları olarak sayılabilir. Peristomal cilt problemleri, stoma prolapsusu, stoma stenozu, parastomal fitiklar, stoma fistülü geç dönem komplikasyonlarından birkaçıdır (31,32). En sık görülen stoma komplikasyonları peristomal deri enfeksiyonu, stoma retraksiyonu, stomal stenoz, iskemi, stoma prolapsusu, parastomal herni olarak saptanmıştır (33). Komplikasyonlar hastaların endişeli hissetmelerine ve adaptör –torba sistemini korumak için bir zorluk ortaya çıkarmalarına neden olur, bu da ostomiye uyum sağlamalarını zorlaştırır, günlük yaşam aktivitelerine dönmelerini önler. Parastomal fitik, stomal prolapsus, stomal stenoz, peristomal tahriş edici dermatit gibi peristomal cilt komplikasyonlarının değerlendirilmesi ve takibi hastaların ostomi ile yeni bir hayata uyum sağlamaları için büyük öneme sahiptir (31,34).

2.5.1. Peristomal Cilt Problemleri

Peristomal cilt komplikasyonları bir ostominin oluşturulmasından sonra en sık görülen postoperatif komplikasyondur ve ostomi olan bireylerin çoğunluğu için sürekli bir zorluk olmaya devam etmektedir (35). Doğru tanıyı takiben çoğu peristomal cilt problemi için kapsamlı tedavi stratejisi, adaptör- torba sistemini ayarlamak ve iyileşmeyi teşvik etmek için topikal tedavi eklemektir. Cildi korumak ve iyileşmeyi kolaylaştırmak için, hasta adaptör ile cilt arasında uygun bir sızdırmazlık sağlayabilmelidir. Peristomal deri problemleri dermatit ile başlayıp cilt nekrozuna kadar ilerleyebilmektedir. Bu yüzden hasta, cerrah, evde sağlık ekibi, stoma bakım hemşiresi arasında iyi bir işbirliği ve multidisipliner bakım gereklidir. Yanlış yapılandırılmış stomalardan kaynaklanan ve stoma bakımına dirençli olduğunu kanıtlayan peristomal deri komplikasyonları nadiren cerrahi revizyon gerektirebilir (10,36,37).

2.5.2. Stoma Retraksiyonu

Stoma retraksiyonu, stoma mukokutanöz bileşkeyi çektiğinde ayrılır veya ters çevrilmesine neden olur. Stoma retraksiyonu, yetersiz bağırsak mobilizasyonu nedeniyle kaynaklanma eğilimindedir. Bu durum mukokutanöz gerginlik, iskemiye, obezite, yetersiz beslenme ve ağır hacimli bir mezentere yol açar. Stoma retraksiyonunu önlemek için en iyi yöntemler, stoma kanalına yeterli mobilizasyon ve kan akışını sağlamaktır. Stomanın cilde verilmesini kolaylaştırmak için yeterli büyüklükte bir fasyal açıklık oluşturmaya odaklanır. Stoma retraksiyonu meydana geldiğinde, yöntem retraksiyonun derecesine ve eşlik eden bir darlığın varlığına bağlıdır. Ameliyat sırasındaki teknik hatalar, kolonun yetersiz mobilizasyonu, obezite stoma retraksiyon nedenlerinden birkaçıdır. Özellikle obezite stoma retraksiyonu gelişmesinde önemli bir etkidir. Bu sebeple cerrahi öncesi kilo kontrolünün sağlanması önemlidir (38,39).

2.5.3. Stoma Prolapsusu

Stomal prolapsus, bağırsağın stomadan tam kalınlıkta sarkmasıdır. Kolostomilerde ileostomilerden daha sık görülmektedir. Stoma prolapsusu, stoma oluşumunun geç bir komplikasyonudur. Prolapsus oluşumu için risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, karın duvarı gevşekliği, stoma oluşturma sırasında bağırsak tıkanıklığı ve karın içi basıncı artıran durumlar yer almaktadır. Tedavisinde rezeksiyon, stomanın revizyonu veya yer değiştirmesini gerektiren cerrahi girişim uygulanmaktadır (40,41).

2.5.4. Stomal Nekroz Ve İskemi

Stomal nekrozun postoperatif dönemde hastaların % 20'sinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Stoma nekrozu için acil operasyon, bağırsağın yetersiz mobilizasyonu, bağırsaktan yetersiz arteriyel kan akışı en belirgin risk faktörleridir. Ayrıca bağırsak drenajı ile sonuçlanan aşırı mezenterik rezeksiyon karın duvarı veya derideki aşırı küçük açıklıklar nedeniyle karın duvarında daralma nekroz ve iskemiye neden olabilir. Olası iskemi değerlendirmesi her zaman ameliyathaneden ayrılmadan önce yapılmalı ve endişe varsa stoma ilk ameliyatta revize edilmelidir (42,43).

2.5.5. Stoma Stenozu

Stoma açıklığının daralması stenoz olarak tanımlanmaktadır, stoma açıklığı daralarak dışkı çıkışı zorlaşmaktadır. Genellikle geç dönemde görülmektedir (44). İyi mobilize edilemeyen bağırsak retraksiyonu, peristomal enfeksiyon nedeni gelişen fibrozis, stoma yerinin iyi seçilememesi stoma stenozu oluşumunun başlıca nedenleridir (8).

2.5.6. Parastomal Herni

Parastomal fitiklar ostomi bölgelerindeki kesi fitiklarıdır. Parastomal fitikların gerçek insidansı, fitığı neyin oluşturduğuna dair tek tip bir tanımın bulunmaması, değişken takip ve erken oluşumları teşhis etmek için fizik muayenenin yetersizliği nedeniyle ölçülmesi zor olmuştur (40,44). Fitikların ortaya çıkması, enine fasyayı zayıflatan, üzerindeki baskıyı artıran faktörler, kollajen metabolizmasındaki bozukluklar ve anatomik yapılarıdaki kusurlarla kolaylaşır. Ek olarak, prostat hipertrofisi, yetersiz beslenme, kabızlık, diyabet, hipoproteinemi veya bağı dokusunun gücünü zayıflatan önceki cerrahi girişimler de dahil olmak üzere bazı hastalıklar fitik gelişme riskini artırır. Parastomal herninin kaçınılmaz bir komplikasyon olduğu tahmin edilmektedir ve stoma ameliyatından sonra herni riski artmaktadır (45).

2.5.7. Kanama

Stomal kanama insidansı bilinmemektedir, çünkü kısmen bu komplikasyon stoma oluşumundan hemen sonra, erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir. En sık stomayı aşındırıcı travmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca kemoterapi uygulanması, antienflamatuar ve antikoagülan ilaç kullanımı da kanamaya yol açmaktadır. Major kanama ise beklenmeyen bir durumdur (46).

2.6. Ostomili Hastaların Karşılaşabileceği Sorunlar

İnsan fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik olarak bir bütündür. Bireylerin karşılaştığı sorunla nasıl baş edeceğini bilmemesi, stoma bakımını kendisi yapamaması, stomaya uyumunu güçleştirmektedir. Stomaya uyum sağlanamaması durumunda da fiziksel ve psikososyal sorunlar gelişebilmektedir (11,47)

2.6.1. Fiziksel Sorunlar

Stomalı bireyler dışkı sızıntısı, gaz, koku oluşması, stomal komplikasyonlar ve peristomal deri problemleri gibi birçok fiziksel sorunla karşı karşıya kalmaktadır. Dışkı sızıntısı, deri problemleri ve kokuya neden olmaktadır bu nedenle önlenmesi gereklidir (48,49). Bağırsak içeriğinin ciltle teması, cildin yeterince kuru olmaması, sık adaptörün/torbanın değiştirilmesi, adaptör nedenli alerji, stoma bakımının yanlış yapılması peristomal cilt sorunlarına sebep olmaktadır (21). Konstipasyon ve diyare de çok görülen problemler arasındadır (23). Bireyler banyo yaparken, giyinirken, seyahat ederken fiziksel problemler yaşayabilmektedir. Hemşireler bakım verici, danışmanlık, eğitici, destekleyici rolleri ile bu problemlerin çözümlerine yönelik eğitim ve bakım vermektedir (4).

2.6.2. Psikososyal Sorunlar

Ostomi sonrası hastalarda psikososyal problemler ve depresyon gelişme riski artmaktadır. Bu hastalarda özgüven eksikliği, seksüel yaşamda sorun, beden imgesinde bozulma, yalnızlık en sık görülen problemlerdir (50). Stomadan utanma, bağımsızlığını kaybetme duygusu, sızıntı riski nedeniyle hastalar korku ve stres yaşamaktadır. Cinsel yaşamında ostomili hastalar kendilerini yetersiz, dışlanmış ve tatminsiz hissedebilirler. Dış görünümünden utanır eşlerinden ayrılma korkusu yaşarlar (4,51,52).

3. Ostomide Öz Bakım ve Uyum

Öz bakım, insanların sağlıklarını korumak veya iyileştirmek için yaptıkları faaliyetler olarak kabul edilir (53). Çağdaş hemşirelik kuramcılarında olan Orem'in kuramlarından birisi de öz bakım gücüdür. Orem bireyin kendi sağlığının ve yaşamının iyilik halinin devamı için üstlendiği gereksinimlerin giderilmesindeki tüm etkinlikleri öz bakım gücü olarak tanımlamıştır (54). Orem; yaş, cinsiyet, sağlık durumu, sağlık sistemi, sosyokültürel özellikleri, aile sistemi,

yaşama şekli, düzenli yaptığı aktiviteler, çevresel faktörler, kaynakların yeterliliği ve ulaşılabilirliğini öz bakım gücünü etkileyen faktörler olarak sıralamıştır (55). Ayrıca, kronik hastalıkları olan hastalar, sağlıklarını korumak, yaşam kalitelerini iyileştirmek için motivasyon, deneyim ve beceriye ihtiyaç duyarlar (53). Birçok kronik hastalık durumunda, öz bakım müdahaleleri hastalara yüksek kaliteli bakım sağlamak için giderek daha önemli bir araç haline gelmiştir. Öz bakım müdahaleleri, bireyin eğitimini sağlayarak ve becerileri eğitim yoluyla aktararak sağlık durumunu günlük olarak yönetmesini desteklemektir. Bu müdahalelerin amacı, bir kişinin belirli bir eylemi gerçekleştirme yeteneğine olan inancını, öz-etkinliği artırmak, öz bakım becerilerini geliştirmek ve sağlık durumlarını iyileştirmektir. Stoması olan insanlar için öz bakım gücü, genellikle klinik komplikasyonlar ve stoma materyalleri ile ilgili problemleri azaltmaktır. Bu nedenle stomalarına nasıl bakacakları konusunda hastaları eğitmek ve güveni artırmak için tasarlanmıştır (56). Hemşireler, ostomisi olan bireylere danışmanlık yaparak ve eğitimler vererek, bireylerin bedensel görünüşlerindeki değişikliklere kolay adapte olmasına yardımcı olurken aynı zamanda yeni beceriler edinmesini de teşvik etmektedir. Ostomili bireylere bakım veren hemşireler bireyleri cesaretlendirmeli, öz bakımlarına katılmaya teşvik etmelidir (57).

Uyum bir kişinin çevresine uyum sağlamak için benimsemiş olduğu değişiklikleri ifade etmektedir. Ameliyat sonrası hastanın ostomiye uyumu hastanın vücudunu, kendini ve dış dünyasını yeniden koordine ettiği sürecin bir parçasıdır (58). Stomalı bireyler fiziksel görünümdeki değişiklikler ve günlük yaşamı etkileyen diğer psikososyal faktörler nedeniyle stomanın varlığını kabul etmekte zorlanmaktadır. Stomalı bireyler yeni kişisel bakım rutinlerini, vücut imajındaki ve benlik algısındaki değişikliklerle ilgili duygusal sorunları nasıl ele alınacağını öğrenmelidir. Bu öğrenme süreci psikososyal uyum olarak tanımlanır. Psikososyal uyum, öz bakım ve yaşam kalitesi ile birlikte herhangi bir cerrahi tedaviden sonra takip sürecini tanımlayan en önemli faktörlerden biridir (59,60). Stomaya uyum sağlama ve torbayla yaşama alışma süreci zaman almaktadır. Hastalar torba değiştirme becerilerinde yetersizlik hissettiklerinde, sızıntı yaşadıklarında veya ağırlı peristomal cilt problemleri varlığında stoma uyumu etkilenmektedir (61).

4. Sonuç

Ostomili hastaların hayata uyumlarında ameliyat öncesi dönemden ameliyat sonrası dönemdeki takiplerine kadar öz bakımlarına katılımları büyük rol oynamaktadır. Hastalara verilen eğitimler ve danışmanlık hizmetleri, stoma

bakımını üstlenmeleri, mevcut bakımın devamlılığını sağlamaktadır. Ayrıca bireylerdeki öz bakım, özgüven oluşturarak uyumu kolaylaştırmaktadır.

Kaynakça

1. Çevik B, Uğurlu Z, Abbasoğlu A, Karahan A, Saltan Ç. Ostomili bireylerin ostomiye uyumlarının ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2020; 7(3): 186-195.

2. GLOBOCAN 2020. The Global Cancer Observatory - All cancers. International Agent for Research on Cancer - WHO.

3. Amanpour A, Kahraman S, Karakaş P.E, Çelik F. Kolorektal kanser, bağırsak mikrobiyotası ve beslenme. Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. 2022; 4(1): 50-59.

4. Pittman J, Colwell J, Mulekar MS. Ostomy complications and quality of life of ostomy support belt/garment wearers: a web-based survey. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2022;49(1):60-68.

5. Yılmaz G, Harputlu D, Pala Mİ, ve ark. Türkiye’de stoma açılan hastaların kesitsel değerlendirmesi. Turk J Colorectal Dis. 2021;31:136-142.

6. Yasar Z, Üstündağ H. Stomalı hastaların yaşam kalitesi ve öz yeterlilik düzeylerinin belirlenmesi. CBU-SBED. 2021;8(1): 107-115.

7. Topcu R, Sezikli İ, Kendirci M, Şahiner İ.T. Ostomi kapatılan hastalarda negatif basınçlı insizyon yönetim sistemi kullanımının etkinliği. TJCL. 2021;12(4):379-384.

8. Gül A, Aygin D. Stomalı hastalarda dini ritüeller. IGUSABDER. 2021; (14): 389-402.

9. Ongün P, Yılmaz N.B, Kırtıl İ. Stomalı bireylerde anksiyete, cinsellik ve yaşam kalitesi: sistematik derleme. THDD. 2021; 2(2): 41-52.

10. Altınbaş Y. Peristomal Cilt Problemleri: Sistematik Literatür İnceleme. STED. 2018; 27(2): 107-117.

11. Duruk N, Kazan E.E, Dinçer N.Ü. İntestinal stomalı bireylerin stomaya uyumunu etkileyen faktörler: tanımlayıcı çalışma. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci. 2021;13(3):637-48.

12. Taylan S, Akıl Y, Cihan R, Arslan S. Stoma torbası deneyiminin hemşirelerin farkındalıkları üzerine etkisi. Journal of Human Sciences. 2017;14(3): 2208-2218.

13. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, Odeh SF, Möslin G, Zirngibl H. Intestinal ostomy. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(11):182-187.

14. Wound, ostomy and continence nurses society; guideline development task force. wocn society clinical guideline: management of the adult patient with a fecal or urinary ostomy-an executive summary. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2018;45(1):50-58.

15. de Oliveira AL, Boroni Moreira AP, Pereira Netto M, Gonçalves Leite IC. A Cross-sectional study of nutritional status, diet, and dietary restrictions among persons with an ileostomy or colostomy. *Ostomy Wound Manage.* 2018;64(5):18-29.

16. Ambe PC, Kugler CM, Breuing J, et al. The effect of preoperative stoma site marking on risk of stoma-related complications in patients with intestinal ostomy - A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2022;24(8):904-917.

17. Maydick D. A Descriptive Study Assessing Quality of Life for Adults With a Permanent Ostomy and the Influence of Preoperative Stoma Site Marking. *Ostomy Wound Manage.* 2016;62(5):14-24.

18. McKenna LS, Taggart E, Stoelting J, Kirkbride G, Forbes GB. The impact of preoperative stoma marking on health-related quality of life: a comparison cohort study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(1):57-61.

19. Maria A, Lieske B. Colostomy Care. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 19, 2022.

20. Stavropoulou A, Vlamakis D, Kaba E, et al. "Living with a stoma": exploring the lived experience of patients with permanent colostomy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8512.

21. Pine J, Stevenson L. Intestinal stomas. *Surgery.* 2017;35(3): 165-170.

22. Çavdar İ. Alt sindirim sisteminin cerrahi hastalıkları ve bakımı. Akyolcu N, Aksoy G, Kanan N. Editör(ler). *Cerrahi Hemşireliği II*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:222- 228.

23. Hallam S, Mothe BS, Tirumulaju R. Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(4):301-307.

24. Miller ZA, Mohan P, Tartaglione R, Narayanan G. Bowel obstruction: Decompressive gastrostomies and cecostomies. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):349-360.

25. Vasilopoulos G, Makrigianni P, Polikandrioti M, et al. Pre- and post-operative nutrition assessment in patients with colon cancer undergoing ileostomy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17):6124.

26. Rowe KM, Schiller LR. Ileostomy diarrhea: Pathophysiology and management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;33(2):218-226.

27. Berti-Hearn L, Elliott B. Ileostomy care: A guide for home care clinicians. *Home Healthc Now*. 2019;37(3):136-144.

28. Stelton S. CE: Stoma and peristomal skin care: A clinical review. *Am J Nurs*. 2019;119(6):38-45.

29. Babakhanlou R, Larkin K, Hita AG, Stroh J, Yeung SC. Stoma-related complications and emergencies. *Int J Emerg Med*. 2022;15(1):17.

30. Mulita F, Lotfollahzadeh S. Intestinal stoma. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.2023.

31. Ayik C, Özden D, Cenan D. Ostomy complications, risk factors, and applied nursing care: a retrospective, descriptive study. *Wound Manag Prev*. 2020;66(9):20-30.

32. Ondes B, Karaman N, Aksel B, Ozaslan C. Rektum kanserinde mekanik kolorektal anastomozlarda saptırıcı ostomiler ve komplikasyonları: retrospektif çalışma. *Acta Oncol Tur*. 2019; 52(2): 303-307.

33. Karadağ A, Göçmen-Baykara Z. Ostomili bireylerin bakımı. Atabek Aştı T, Karadağ A. editör(ler). *Hemşirelik Esasları*. 2. Baskı. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık; 2019:867-906.

34. Carlsson E, Fingren J, Hallén AM, Petersén C, Lindholm E. The prevalence of ostomy-related complications 1 year after ostomy surgery: a prospective, descriptive, clinical study. *Ostomy Wound Manage*. 2016;62(10):34-48.

35. Fellows J, Voegeli D, Håkan-Bloch J, Herschend NO, Størling Z. Multinational survey on living with an ostomy: prevalence and impact of peristomal skin complications. *Br J Nurs*. 2021;30(16):S22-S30.

36. Karadağ A. Peristomal cilt komplikasyonları: tanılama, önleme, tedavi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016:72–83.

37. Steinhagen E, Colwell J, Cannon LM. Intestinal stomas-postoperative stoma care and peristomal skin complications. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30(3):184-192.

38. Ören HA, Baykara ZG, Eyyüboğlu G, Akar E, Leventoğlu S. Zor bir stomanın yönetimi: Olgu sunumu. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018; 3(2):63-69.

39. Gachabayov M, Tulina I, Tsarkov P, et al. Does an ileostomy rod prevent stoma retraction? a meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Manag Prev*. 2020;66(1):24-29.

40. Holmdahl V, Gunnarsson U, Strigård K. Autologous full-thickness skin graft as reinforcement in parastomal hernia repair: a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):891.

41. Juan-Juan C, Saiz de la Hoya-Zamácola P. Ostomy prolapse. *Rev Esp Sanid Penit.* 2020;22(1):50-51.
42. Rockson O, Mhand M, Aabdi H, Bouhout T, El Harroudi T, Serji B. Colostomy orifice complications: a case report of a prolapsed colostomy with necrosis of the eviscerated greater omentum. *J Surg Case Rep.* 2021;(11):rjab513.
43. Murken DR, Bleier JIS. Ostomy-related complications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(3):176-182.
44. Krishnamurty DM, Blatnik J, Mutch M. Stoma complications. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):193-200.
45. Turlakiewicz K, Puchalski M, Krucińska I, Sujka W. The role of mesh implants in surgical treatment of parastomal hernia. *Materials (Basel).* 2021;14(5):1062.
46. Alabaz Ö, Parsak C. Kolorektal cerrahide komplikasyonlar ve önlemleri. İn: Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C. Editör(ler). *Kolon ve Rektum Kanseri.* İstanbul, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Dern Yayınları, 2010;39:661-70.
47. Tunç Tuna P, Uslu E, Kurşun Ş. İntestinal stomanın cinsel yaşam üzerine etkisi: sistematik derleme. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017; 6(2): 113-121.
48. Boraii S. A descriptive study to assess quality of life in egyptian patients with a stoma. *Ostomy Wound Manage.* 2017;63(7):28-33.
49. Cakir SK, Ozbayir T. The effect of preoperative stoma site marking on quality of life. *Pak J Med Sci.* 2018;34(1):149-153.
50. Taylan S, Özkan İ. Stomalı hastaların yaşadıkları cinsel sorunlar: Sistematik çalışma. *Androl Bul* 2021;23:170–178.
51. Sutsunbuloglu E, Vural F. Evaluation of sexual satisfaction and function in patients following stoma surgery: a descriptive study. *Sexuality And Disability.* 2018;36(4):349-361.
52. Kaya Ö, Aygin D. Stomanın cinsel yaşam üzerindeki etkileri. *Androl Bul* 2020;22:194–198.
53. Khademian Z, Kazemi Ara F, Gholamzadeh S. The effect of self care education based on orem's nursing theory on quality of life and self-efficacy in patients with hypertension: a quasi-experimental study. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2020;8(2):140-149.
54. Çelik A, Yıldırım Y. Orem öz bakım eksikliği hemşirelik kuramına göre vazovagal senkop'u olan hastanın hemşirelik bakımı: olgu sunumu. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2016;7(14):182-186.

55. Karadağ A, Çalışkan N, Baykara GZ. Hemşirelik Teorileri ve Modeller. 1. Baskı. İstanbul, Akademi Basın. 2017; 353-359.

56. Goodman W, Allsop M, Downing A, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of self-management interventions in people with a stoma. *J Adv Nurs*. 2022;78(3):722-738.

57. Baysan A, Yıldırım Y, Fadıloğlu ZÇ, Ayker FŞ. Stoması olan bireylerin wiedenbach'ın hemşirelik kuramına dayalı eğitimi. *Van Sag Bil Derg* 2019;12(1):20-25.

58. Zhang Y, Xian H, Yang Y, Zhang X, Wang X. Relationship between psychosocial adaptation and health-related quality of life of patients with stoma: A descriptive, cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2019;28(15-16):2880-2888.

59. Dellafiore F, Conte G, Baroni I, et al. Ostomy adjustment inventory-23 (oai-23): development and testing of the italian version. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019;46(1):38-43.

60. Nam KH, Kim HY, Kim JH, Kang KN, Na SY, Han BH. Effects of social support and self-efficacy on the psychosocial adjustment of Korean ostomy patients. *Int Wound J*. 2019;16(1):13-20.

61. de Gouveia Santos VLC, Nascentes CC, de Oliveira Freitas N, de Oliveira MW, de Castro DLV. Cultural adaptation and validation of the ostomy adjustment inventory-23 for Brazil. *Wound Manag Prev*. 2020;66(9):32-40.

BÖLÜM X

GÜNCEL TİMPANOPLASTİ UYGULAMALARI VE ÇEŞİTLİ GREFT MATERYALLERİNİN BAŞARI ORANLARI

Current Tympanoplasty Applications and Success Rates of Various Graft Materials

HARUN KÜÇÜK

(Uz. Dr.), İstinye Üniversitesi Medical Park Hastanesi Kulak Burun
Boğaz Anabilim Dalı, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

E-mail: drharunk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0252-8760

1. Giriş

1 2 haftadan uzun süren tekrarlayan veya uzun süreli akut orta kulak iltihabı atakları ile karakterize edilen kronik süpüratif orta kulak iltihabı (KSOM), kulak zarında (TM) hasara neden olabilir ve iyileşmeyen bir delinme ile sonuçlanabilir. (1) Dünya çapında, KSOM en yaygın çocukluk çağı bulaşıcı hastalığıdır. (2) Risk faktörleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, yetersiz beslenme, kötü hijyen, aile öyküsü, düşük doğum ağırlığı, kraniofasiyal anomaliler ve Kızılderili, Alaska Yerlisi veya Aborjin Avustralya soyundan olmak yer alır. (3) KSOM semptomları, TM perforasyonu yoluyla dış kulak yoluna sızan kulak akıntısı ve işitme kaybıdır. İşitme kaybı tipik olarak hafif bir iletim kaybıdır (10 ila 20 dB), ancak bu büyük deliklerde daha kötü olabilir. ek olarak, bazı durumlarda kemikçik zincir erozyonu meydana gelebilir ve bu da daha derin bir odyolojik değişikliğe (50 ila 70 dB) neden olur. Bu gibi durumlarda kolesteatom varlığını dışlamak çok önemlidir. (4) Timpanik membran perforasyonları pars tensa veya pars flaccida'da bulunabilir (ilki açık ara en yaygın olanıdır). Perforasyon ayrıca, halkaya göre konumuna bağlı olarak marjinal veya merkezi, ayrıca ıslak veya kuru (sırasıyla kalıcı totore veya aktif otore yok) olarak tanımlanabilir. (5, 6)

KSOM'un bir alt tipi, kolesteatomlu KSOM'dur. Kolesteatomlar en yaygın olarak orta kulakta meydana gelen edinilmiş bir hastalık sürecidir. Genellikle tavan arasında bulunan ve TM'nin pars falccida'sından kaynaklanan, TM'nin ötesine uzanabilen, kemiği aşındıran ve böylece ossiküler zincir yıkımına neden olan bir skuamöz epitel kesesinden oluşurlar. (7) Kolesteatomun belirti ve semptomları KSOM'a benzer ve kötü kokulu kulak akıntısı, işitme kaybı, TM perforasyonu ve tavan retraksiyonunu içerir.

Timpanoplasti, yeniden enfeksiyonu önlemek ve işitme yeteneğini eski haline getirmek amacıyla, teossiküllerin rekonstrüksiyonu (ossiküloplasti) olsun veya olmasın, perfore bir TM'yi onarmak için yapılan cerrahi prosedürdür. (2) KSOM en yaygın endikasyondur; büyük invaziv kolesteatomlar, TM'nin rekonstrüksiyonunun yanı sıra bir mastoidektomi gerektirebilir. (5, 8) Timpanoplastinin tarihi, 1950'lerde Wullstein ve Zollner'in perfore TM'yi yeniden yapılandırmak ve orta kulağın ses iletim aparatını eski haline getirmek için bindirmeli greft kullanma tekniğini popülerleştirmesiyle başladı. (9) O zamandan beri, timpanoplastiye yönelik cerrahi yaklaşımlar burada açıklandığı gibi modifiye edilmiştir.

1.1. Wullstein Sınıflandırması

Timpanoplasti, Wullstein sınıflandırmasına göre beş tipte sınıflandırılabilir. (10)

- Tip I: Tek başına TM'nin onarımı; Orta kulakta anormallik yok. Tip I timpanoplasti miringoplasti ile eşanlamlıdır.
- Tip II: TM ve orta kulağın onarımı; malleus aşınmıştır. Timpanoplasti, TM'nin inkusa aşılmasını içerir.
- Tip III: TM'nin stapes başına onarımı; malleus ve örs bir kusur var.
- Tip IV: TM, hareketli olan stapes ayak plakasına aşılır.
- Tip V: onarım, sabit olan stapes taban plakasını içerir.

2. Anatomi ve Fizyolojisi

Timpanik boşluk olarak da bilinen orta kulak yarığı petröz temporal kemiğin içinde yer alır. Orta kulağın anatomik bileşenleri, TM'nin iç tabakasını, Östaki borusu deliğini ve kemikçik zincirini (malleus, incus, stapes) içerir. Orta kulak yarığı arkadan mastoid hava hücreleri ile timpanikantrum ve aditus ad antrum yoluyla iletişim kurar; Östaki borusu önden nazofarenkse bağlanır ve orta kulağın basıncı ortam ortamıyla eşitlemesine izin verir.

TM, orta kulak yarığının yan duvarının çoğunluğunu oluşturur. Dış kulak yolu ile devamlılık halinde olan çok katlı yassı epitel dış tabaka, en baskın bileşen olan ve TM'ye stabilite sağlayan fibröz stratum (lamina propria) orta tabaka ve onu çevreleyen iç tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşur. Orta kulağın küboidal mukozası ile bitişiktir. Lifli tabaka içinde katı kollajen lifleri bulunur ki bu liflerin sınırlı esneme yeteneği, akustik basınçların küçük yer değiştirmelerine yüksek uyum sağlarken, daha yüksek basınçlarda ek esnemeye direnç (düşük uyum) sağlar. TM çapı yaklaşık 10 mm'dir ve kalınlığı kabaca 0,1 mm'dir; genellikle inci grisi ve hafif yarı saydamdır, kemikçik görünürlüğüne izin verir. (11)

TM anatomik olarak üstte pars flaccida ve altta pars tensa olmak üzere ikiye ayrılır. Pars flaccida malleolar bağların önünde ve arkasındadır; merkezi bir fibröz tabakadan yoksundur ve bu nedenle pars tensadan daha ince ve daha uyumludur. Pars tensa, the malleus boynunun altındaki alanı kaplayan TM'nin çoğunluğunu oluşturur. (5) Klinik uygulamada, TM ayrıca, biri umbo boyunca yatay olarak uzanan ve diğeri doğrudan tokmak sapından aşağı inen dikey bir çizgi olan iki hayali çizgi ile ayrılan dört kadrana bölünmüştür. Otolojik cerrahlar için orta kulağın bileşenlerinin karmaşık uzaysal ilişkilerine aşinalık önemlidir ve cerrahi genellikle orta kulağın hem fonksiyonel hem de anatomik özelliklerinden etkilenir. (5)

İşlevsel olarak TM, orta kulak aparatının titreşim sürücüsüdür. Hava basıncı dalgaları biçimindeki ses enerjisi, kemikçik zinciri boyunca TM'den oval pencere aracılığıyla sıvı içeren iç kulağa iletilir ve bir «sıvı dalgası» oluşturur. (12) TM ve kemikçik zincirinin rolü, ses enerjisini yükseltmek ve bu yükseltilmiş sinyali, baziler zar boyunca tonotopik olarak organize edilmiş özelleşmiş hücreler (tüylü hücreler) aracılığıyla bu mekanik enerjiyi elektriksel sinir impulslarına dönüştüren kokleaya iletmektir. Bu impulslar daha sonra koklear sinir yoluyla beyin sapına iletilir.

3. Endikasyonlar

Timpanoplastinin amacı, kemikçik zincirinin rekonstrüksiyonu ile veya rekonstrüksiyonu olmaksızın TM'yi yeniden inşa etmek, böylece tekrarlayan enfeksiyonları (otore) önlemenin yanı sıra işitmeyi geri kazandırmaktır. Endikasyonlar öncelikle CSOM veya kolesteatomlu KSOM'dur. (2) Efüzyonlu otitis media için ventilasyon tüpü takılan pediatrik hastalarda iyatrojenik perforasyon da literatürde timpanoplasti endikasyonu olarak belgelenmiştir. (13) İyileşmeyen mekanik travmanın neden olduğu travmatik TM perforasyonları da

(tipik olarak akut perforasyonlar hastaların yaklaşık %80'inde tedavi olmaksızın iyileşir) onarım gerektirebilir. (5)

4. Kontrendikasyonlar

Timpanoplasti için kontrendikasyonlar göreceli veya mutlak olarak kategorize edilebilir. Göreceli kontrendikasyonlar arasında hastanın yaşı (uzuvlarının yaşı), çalışmayan bir Östaki borusu, ölü (işitmeyen) kulak veya hastanın daha iyi işiten kulağında timpanoplasti düşünülmesi yer alır. Mutlak kontrendikasyonlar arasında kontrolsüz kolesteatom, intrakraniyal apse, menenjit veya lateral sinüs trombozu, malignite veya hastaya özel anestezi kontrendikasyonlar gibi kontrolsüz komplikasyonlar veya otitis media sekeli yer alır. (14)

5. Cerrahi Yaklaşımında Dikkat Edilmesi Gereken Faktörler

Timpanoplastinin birincil amacı, delikli bir TM'nin kapatılmasını sağlamak, böylece orta kulağı korumanın yanı sıra işitmeyi geri kazandırmaktır. Timpanoplastide literatürde bildirilen başarı oranı %75 ile %98 arasında değişmektedir. (15, 16) Hastanın yaşı, perforasyonun boyutu ve yeri, östaki borusunun işlevselliği, orta kulak mukozasının durumu, greft tipi ve cerrahi deneyim cerrahi sonucu etkileyebilecek faktörler olarak belirtilmiştir. (16, 17)

Overlay ve underlay teknikleri, timpanoplasti için uygun olduğu belirlenen çeşitli cerrahi prosedürler arasında en yaygın olarak gerçekleştirilenlerdir. (18) Bindirme tekniği cerrahi tecrübe gerektirir ve operasyon süresi daha uzundur. Ayrıca teknik, timpanomeatal küntleşme ve kolesteatom oluşumu gibi belirli riskler içermektedir. Bir TM perforasyonunun rekonstrüksiyonunu içeren revizyon timpanoplasti, hangi teknik kullanılırsa kullanılsın oldukça zordur, çünkü dokuların beslenmesi azalmıştır. (17)

Miringoplasti, kemikçik zincirinin incelenmesini içermeyen, genellikle küçük perforasyonlar için gerçekleştirilen basit bir cerrahi prosedürdür. İşlem sırasında perforasyonun kenarları yenilenir ve perforasyonun lateral tarafına uygun boyutta budanmış greft yerleştirilir. (19)

Uygun timpanoplasti planlaması, perforasyonun konumu (marjinal veya merkezi) ve boyutunun (toplam veya toplam) dikkate alınmasını içermelidir. Varsa miringoskleroz ve timpanoskleroz odakları not edilmelidir. Daha iyi bir cerrahi sonuç elde etmek için kraniyofasiyal bozukluklar ve alerjik rinit gibi komorbiditeler akılda tutulmalıdır. Ayrıca, şiddetli östaki tüpü disfonksiyonu,

adeziv orta kulak iltihabı, otore, kolesteatom ve revizyon cerrahisi gibi çeşitli faktörlerin bir TM perforasyonunun cerrahi olarak kapatılmasını bozabileceği kabul edilmelidir. (20) Transkanal yaklaşım, özellikle küçük posterior perforasyonlar veya anterior TM'nin net bir görüntüsü ile orta büyüklükteki perforasyonlar için uygundur. Ancak transkanal yaklaşım ancak anterior TM perforasyonu olan hastalarda veya kulak kanallarında darlık olan veya anterior kanalda büyük bir şişkinlik olan hastalarda zorlukla uygulanabilir. Kanalın darlığının sınırlı olduğu bazı hastalarda, TM'nin görselleştirilmesini iyileştirmek için kanaloplasti yapılabilir. (21)

Timpanoplasti için en uygun cerrahi yaklaşıma karar vermek için aşağıdaki özellikler akılda tutulmalıdır: TM perforasyonunun boyutu ve yeri, orta kulak kemikçikleri ve mastoidin durumu, cerrahın uzmanlık düzeyi ve dar kulak kanalı gibi anatomik hususlar. (22) Cerrahi işlem sırasında orta kulak ve kemikçikler titizlikle incelenerek olası yapışıklıklar, granülasyon dokusu ve kolesteatom aranmalı ve gerektiğinde cerrahi teknik patolojiye göre değiştirilmelidir. Cerrahi alanın net bir şekilde görülmesi büyük bir endişe kaynağı olmalı ve cerrahlar operasyon sırasında sağlam ve hareketli kemikçik sistemini bozmamaya dikkat etmelidir.

6. Ameliyat İçin Hazırlık

Ameliyattan önce, orta kulak işlevselliğini değerlendiren bir dizi araştırma yapılır - sonuçlar sırasıyla hem kullanılan timpanoplasti tekniğini hem de ameliyat sonrası sonucu etkileyebilir.

Başlangıçta, kulak akıntısı ve işitme kaybı ile başvuran herhangi bir hasta, odaklanmış bir baş ve boyun muayenesi ve bir otoskop/mikroskop kullanılarak kulak muayenesi dahil olmak üzere eksiksiz bir öykü ve muayeneden geçmelidir. Bu, TM perforasyonunun boyutu, yeri (daha önce bahsedildiği gibi bir kadranda kategorize edilir), otore ('ıslak' veya 'kuru') ve aktif inflamasyon olup olmadığı hakkında önemli bilgiler verecektir. Hava ve kemik iletim eşikleri (hava-kemik aralığı) arasındaki farkın karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi için ameliyat öncesi ve sonrası diyapazon değerlendirmesi (512 Hz'de Rinne ve Weber testleri), konuşma ayrımlı saf ses odyometrisi (PTA) ve timpanografi yapılmalıdır. (9, 23)

Basit kulak zarı perforasyonlarında görüntüleme nadiren gereklidir, ancak gerekirse bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilen görüntüleme yöntemidir. (7) Temporal kemiğin BT taraması kolesteatomun cerrahi yönetiminin

planlanmasında sıklıkla kullanılır. (24) Orta kulağı klinik olarak değerlendirilmesinin yanı sıra, timpanoplasti geçiren hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sonuçlarını ölçen anketlerin kullanımı artmaktadır. (9) Doğrulanmış anketlerin çoğu dört boyutu ölçer: fizyolojik şikayetler, psikolojik sağlık, işlevsel bozulma ve günlük yaşam ve kişilerarası ilişkiler üzerindeki etki. Şu anda, ameliyat öncesi fortimpanoplasti çalışmasının zorunlu bir parçasını oluşturmazlar, ancak psikometrik ölçüm tekniklerindeki sürekli gelişmeler, gelecekte muhtemelen bilimsel olarak sağlam ve güvenilir sonuçlar verecektir. (9)

Ameliyattan önce, hastalar timpanoplasti için onay verecektir. Riskler arasında ağrı, kanama, enfeksiyon, greft yetmezliği, nüks, ileri cerrahi, kötüleşen işitme kaybı veya sağırılık, baş dönmesi ve yüz felci veya korda timpani siniri ile sonuçlanan tat alma bozukluklarına neden olan fasiyal sinir yaralanması yer alır. Prosedür tipik olarak genel anestezi altında gerçekleştirilir ve hastalar ameliyattan önce bir anestezi uzmanıyla konuşma fırsatına sahip olacaktır.

7. Teknik

TM'yi içeren orta kulak cerrahisinin çoğu, klasik olarak postauriküler bir yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilir; endoural (kulak kanalından) ve transkanal yaklaşımlar da kullanılır. Her tekniğin avantajları olduğu kadar sınırlamaları da vardır ve hangi yaklaşımın kullanılacağına karar verilirken göz önünde bulundurulacak faktörler arasında TM perforasyonunun boyutu, kulak kanalının boyutu ve cerrahin tercihi yer alır. Diğer cerrahi alanlarda olduğu gibi, daha minimal invaziv tekniklere yönelik bir eğilim, trans-kanal veya endoskopik kulak cerrahisinin giderek daha popüler hale gelmesine yol açmıştır. (5, 25)

Kullanılan timpanoplasti tekniğinden bağımsız olarak standart ameliyathane hazırlıkları yapılır. Profilaktik antibiyotikler genellikle uygulanır (endoskopik cerrahi sırasında daha az olsa da). Hasta ameliyat masasında sırtüstü yatar; stabilite sağlamak için bir kafa halkası kullanılır. Gerekirse hastanın postauriküler bölgesindeki saçları tıraş edilir. Lokal infiltrasyon (adrenalinli lidokain) verilerek lokal hemostaz sağlanmalıdır. (25) Kulak kanalı incelenir ve gerekirse temizlenir ve işleme başlamadan önce mikroskopik veya endoskopik görüş altında TM perforasyonu ve kemikçikleri değerlendirilir.

8. Greftler

Aşılama için otolog materyal kolaylıkla temin edilebilir, biyouyumlu ve ucuzdur; dolayısıyla yapay alternatifleri kullanmanın sınırlı bir mantığı vardır. En yaygın olarak, otolog greftler temporal fasyadan veya tragal/

konkal perikondriumdan yapılır; bununla birlikte, çalışmalar fasya lata, kanal derisi ve periosteum kullanımını da bildirmiştir. (2) Aselüler dermal matriks ve emilebilir jelatin sünger gibi alloplastik greftlerin kullanılmasının avantajları arasında, otolog greftlerin alınmasıyla ilişkili azaltılmış morbidite, yani daha az ağrı ve ek yara izi olmaksızın iyileştirilmiş kozmetik sonuç yer alır. (26) Bununla birlikte, bu greftleri kullanmanın maliyeti ve bulaşıcı hastalık bulaşma riski, yukarıda belirtilen avantajları azaltabilir. Uygulamada, otolog greftler birçok otolog tarafından tercih edilen tiptir. (26)

Temporalis fasya, çoğu cerrah tarafından pratikte kıkırdaktan daha sık kullanılır ve bu greftin timpanoplastide kullanılmasının başarı oranları %93 ile %97 arasında değişmektedir. Ancak, çok tekrarlayan perforasyonlar veya yüksek riskli hastalar gibi stabilitenin artırılması gereken durumlarda, tragal deri, perikondrium ve kıkırdağın medial tarafından bir kesi yapılarak kıkırdak ve perikondrium alınabilir. (5, 26) Kıkırdak kullanımının temporal fasyadan daha başarılı bulunmasına rağmen, çoğunlukla yüksek gerilme mukavemeti onu büzölmeye karşı daha dirençli kıldığı için, sert kalitesinden dolayı (potansiyel olarak hafif, düşük- frekans, kitle etkisinden kaynaklanan iletim tipi işitme kaybı) (27) ve ameliyat sonrası kolesteatom olarak yanlış tanımlanma potansiyeli. (5, 26)

9. Mikroskopik Yaklaşım

Mikroskop kullanırken, postauriküler yaklaşım ve trans-kanal yaklaşımlar sıklıkla fortimpanoplastide kullanılır. Lempert endaural yaklaşımı, modern timpanoplastide çok daha az yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak uygun bir seçenek olmaya devam etmektedir. Prosedür, cerrahın kulak kepçesi deri kıvrımının yaklaşık 1 cm arkasından yarım daire biçimli bir kesi yapmasıyla başlar; kulak öne doğru kıvrılır. Bu insizyon, musküloperiosteum içinden geçerek amusküloperiosteal flep oluşturarak membranöz kulak kanalına doğru yükseltilir ve böylece kemik kulak kanalına girer. Cerrah timpanomeatal flep insizyonlarına ulaşana kadar kemik kanalın arka yönü boyunca deri yükseltilir. Daha sonra timpanomeatal flep kaldırılarak orta kulağa girilebilir. (23) Bu aşamada gerekirse ossiküloplasti yapılarak kemik zinciri onarılabilir. (23) TM perforasyon kenarı makas veya kupa forsepsi ile tazelenir. TM'yi rekonstrükt etmek için limbusun altı oyularak TM'nin kaldırıldığı ve perforasyonun medialden greft ile kapatıldığı bir underlay tekniği kullanılır. Optimum başarı şansı için, otolog greft hem TM defektini kapsamalı hem de stabilizasyon için kulak kanalına sabitlenmelidir. Limbus kemik sulkusundan yükseltilirken korda timpaninin posterior bölgede hasar görmemesine dikkat edilmelidir. (2)

10. Endoskopik Yaklaşım

TM perforasyonlarının endoskopik onarımı, geleneksel postauriküler ve endaural yaklaşımlardan daha az invazivdir. Dıştan kesi yapmadan orta kulak anatomisinin daha geniş bir görünümünü sağlayarak ameliyat ve iyileşme süresini azaltabilir. (25) Çalışmalar, mikroskobik timpanoplasti ile karşılaştırıldığında benzer perforasyon kapanma oranları ve odyolojik iyileşme göstermiştir. (28) Endoskopik orta kulak cerrahisinin dezavantajları arasında, tek elle yapılan cerrahi manipülasyonların yanı sıra endoskopun ışık kaynağından çevre yapıları ısı üretiminin neden olduğu potansiyel zarar yer alır. (25)

Endoskopik timpanoplasti, transkanal bir yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilir. Daha önce olduğu gibi, perforasyonun kenarları gerektiği gibi epitelden arındırılır. Kulak kanalında (endaural, lateral çevresel veya döner kapı) bir kesi yapılarak timpanomeatal flep ve halkanın yükseltilerek orta kulağa erişim sağlanması sağlanır. Çekiç TM'den soyulur ve bu aşamada gerekirse kemikçik zinciri onarılır (ossiküloplasti). Hazırlanan greft TM kalıntısının medialine ve malleusun lateraline yerleştirilir. Orta ve dış kulak kanalına jel köpük süngerler yerleştirilir. (25) Daha yakın zamanlarda, literatürde bir timpanomeatal flebin kaldırılmasını gerektirmeyen bir 'kelebek kıkırdak timpanoplasti tekniği' tanımlanmıştır. Bir flanş TM'ye medial ve diğeri lateral olacak şekilde kıkırdaklı sözde flanşlar oluşturulduktan sonra perforasyona bir greft yerleştirilir. Tatmin edici bir pozisyon elde edildikten sonra, greftin sınırı etrafında jel köpük süngerler düzenlenir.

11. Timpanoplastide Başarı Oranı

Timpanoplastide greft canlılığı ve başarı oranı, sigara içme alışkanlığı, perforasyonun boyutu ve yeri, cerrahın uzmanlık düzeyi, yaş, cinsiyet, orta kulak mukozasının durumu ve miringoskleroz veya timpanoskleroz varlığı gibi birçok demografik ve klinik faktörle ilişkilidir. (29-31) Yurttaş ve ark. mastoidektomili timpanoplastide epitimpanik açıklığın, orta kulak enfeksiyonu varlığının, TM ve orta kulak mukozasının morfolojisinin önemli prognostik faktörler olarak dikkate alınması gerektiğini bildirmiştir. (30) Önal ve arkadaşları, kulakları üç aydan fazla kuru kalan hastalarda greft canlılığının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. (29)

Literatürde perforasyon bölgesinin greftleme başarısı üzerindeki etkisi hakkında çelişkili raporlar bulunmaktadır. Pinar ve arkadaşları, merkezi perforasyonlar için greftlerin, posterior veya anterior perforasyonlardan

daha başarılı olduğunu göstermiştir. (32) Ancak literatürde perforasyon yerinin başarıyı etkilemediği bildirilmektedir. (33) Miringoskleroz, ameliyat sırasında herhangi bir sklerotik plağın çıkarılması gerekeceğinden, daha büyük perforasyon boyutuyla ilişkili olmanın yanı sıra, TM'ye giden vasküler kaynağın azalmasına neden olabilir (31). Önal ve ark., miringoskleroz ile timpanoplasti için daha düşük bir başarı oranı arasındaki herhangi bir ilişkiyi reddeder. (29) Ancak Pınar ve ark. ve Yurttaş ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda TM'de sklerotik plakların olmamasının timpanoplastide greftleme başarısını artırdığı bildirilmiştir. (30, 32)

Herhangi bir timpanoplasti prosedürünün başarısı fonksiyonel olduğu kadar anatomik olarak da değerlendirilebilir. Anatomik başarı sağlam greft ve kuru kulak olarak tanımlanırken, işlem sonrası 20 dB hava-kemik aralığı fonksiyonel başarı olarak tanımlanır. Temporal fasya timpanoplasti için en çok tercih edilen greft materyali olmasına rağmen, kıkırdak greftler, retraksiyona dirençli olmaları, enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaları ve uzun süreli canlılığa sahip olmaları nedeniyle son zamanlarda daha popüler hale gelmiştir. (34) Literatürde, hem anatomik hem de fonksiyonel başarı ölçütlerini kullanarak TM perforasyon grefti için temporal fasya ve kıkırdak karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Islak ve kuru kulaklar arasında cerrahi sonuçta küçük bir fark olduğu bildirilmiştir. (6, 35)

Yegin ve arkadaşları, pediatrik hastalarda yapılan tip 1 timpanoplastilerde temporalis fasyası veya tragal kıkırdak kullanılarak yapılan timpanoplastinin anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Kıkırdak greft grubunda anatomik başarı oranının fasya grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu, fonksiyonel sonuçların ise gruplar arasında farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. (36) Cabra ve arkadaşları palizatlı kıkırdak kullanan timpanoplastide %82'lik bir başarı oranına karşılık fasya kullanılan timpanoplastide 24 aylık takipte %64'lük bir başarı oranı bildirmiştir. (37) Mutlu ve arkadaşları, tragal kıkırdak ada timpanoplasti ile greft direnci ve işitme işlevselliği açısından tatmin edici sonuçlar bildirdiler. (35) Cavaliere ve arkadaşları, kıkırdak koruyucu greft timpanoplasti uygulanan 236 hastadan oluşan bir grupta %100'lük bir greftleme başarı oranı aktarmaktadır. (38)

Alerjik rinit (AR), nazal ve nazofaringeal mukozanın alerjenik maddelere (yani alerjenlere) karşı enflamatuar bir reaksiyondur. AR mukozal enflamasyonu içerdiğinden orta kulak ve östaki borusu mukozası enflamasyonlu hale gelebilir. (15) Callioğlu ve arkadaşları (2016), AR'si olan ve olmayan hastalarda tip 1 timpanoplastide greft başarı oranlarını karşılaştırdı. Aradaki fark istatistiksel

olarak anlamlı olmasa da, AR olmayan hastalarda başarı oranının biraz daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. (15)

12. Komplikasyonlar

Çalışmalar, timpanoplastinin hastaların %93'ünden fazlasında (temporal fasya grefti kullanılarak primer timpanoplasti yapılan hastalarda) başarılı olduğunu göstermiştir. (26) Bununla birlikte, herhangi bir ameliyatta olduğu gibi, komplikasyonlar meydana gelebilir. Timpanoplastinin baskın komplikasyonları nüks (greft yetmezliğini içerir), iletim tipi işitme kaybı, TM perforasyonu ve ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası ventilasyon tüpü yerleştirilmesini içerir. (39)

Kıkırdak timpanoplasti uygulanan 1000'den fazla hastayı analiz eden büyük bir vaka serisi, hastaların %3,6 ile %4,2'sinde (sırasıyla kolesteatomlu ve yüksek riskli perforasyonlu hastalar) tekrarlayan TM perforasyonu ve hastaların %1,9 (kolesteatomlu hastaların olduğu/olmadığı yüksek riskli perforasyonlar) ile %11'inde (işitmeyi iyileştirmek için TM onarımı yapılan hastalar) revizyon gerektiren iletim tipi işitme kaybı bildirildi. (39) Yaklaşım ve greft seçiminin yanı sıra postoperatif sonucu etkileyebilecek katkıda bulunan anahtar faktörler arasında diyabet, sigara ve immüsupresyon gibi hasta komorbiditeleri yer alır. (1)

Orta kulağı çaprazlayan fasiyal sinir ve korda timpani gibi önemli nöral yapılar vardır. Yüz siniri temporal kemiğin içinde uzanır ve timpanik boşluğun arka duvarı boyunca oval pencerenin üstünde devam eder. Neyse ki, timpanoplasti yapan otoloji cerrahlarının kapsamlı eğitimi nedeniyle fasiyal sinirde iyatrojenik yaralanma düşüktür. Chorda tympani, orta kulak cerrahisi sırasında her zaman karşı karşıya kalacaktır ve kolesteatomlu KSOM'da, tam hastalık temizliği elde etmek için kurban edilmesi gerekebilir. (5)

13. Klinik Önemi

1950'lerden bu yana, KSOM'lu hastalarda enfeksiyon nüksetmesini azaltmak ve işitmeyi iyileştirmek ve dolayısıyla sosyal gelişimi ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla timpanoplasti uygulandı. Timpanoplasti yöntemleri zaman içinde gelişmiştir, ancak endoskopik orta kulak cerrahisinin kabulünün artmasına rağmen, otolog greft kullanılarak yapılan apostauriküler yaklaşım birçok merkezde hala baskın cerrahi yöntemdir. Sağlıklı ve işlevsel bir kulak zarı, büyük ölçüde orta kulak ve mastoid hücrelerdeki serbest hava

akışına bağlıdır. Temporal fasya timpanoplasti için en sık kullanılan greft materyali olmasına rağmen, zayıf greft stabilitesi başarısızlığa neden olabilir. Bu başarısızlık, aşılınmış fasyada bulunan düzensiz elastik lifler içeren bağ lifli dokunun dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır. Kıkırdak greftleri enfeksiyona, basınca karşı daha iyi direnme ve yetersiz vasküler destekle başa çıkma yeteneği sunar. Bu, revizyon vakalarında kıkırdak greftlerin kullanıma uygun olduğu anlamına gelir.

14. Sonuç

KSOM'lu hastaların yönetimi, otologlar, odyologlar, radyologlar ve anestezi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip gerektirir. Zamanında tanı ve titiz cerrahi planlama, enfeksiyon oranlarının azaltılması ve işitmenin iyileştirilmesi dahil olmak üzere optimal hasta sonuçları için gereklidir. Pediatrik hastalarda işitme, konuşma ve dil gelişimi üzerinde derin bir etkiye sahip olabilir ve konuşma terapistleri ile koordinasyon da ameliyat öncesi ve sonrası garanti edilebilir.

Kaynaklar

1. Naderpour M, Jabbari Moghadam Y, Ghanbarpour E, Shahidi N. Evaluation of Factors Affecting the Surgical Outcome in Tympanoplasty. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2016;28(85):99-104.
2. Indorewala S, Adedeji TO, Indorewala A, Nemade G. Tympanoplasty outcomes: a review of 789 cases. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015;27(79):101-8.
3. Leach AJ, Morris PS, Coates HL, Nelson S, O'Leary SJ, Richmond PC, et al. Otitis media guidelines for Australian Aboriginal and Torres Strait Islander children: summary of recommendations. *Med J Aust.* 2021;214(5):228-33.
4. de Azevedo AF, Pinto DC, de Souza NJ, Greco DB, Goncalves DU. Sensorineural hearing loss in chronic suppurative otitis media with and without cholesteatoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(5):671-4.
5. Luers JC, Huttenbrink KB. Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *J Anat.* 2016;228(2):338-53.
6. Naderpour M, Shahidi N, Hemmatjoo T. Comparison of Tympanoplasty Results in Dry and Wet Ears. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2016;28(86):209-14.
7. Alicandri-Ciuffelli M, Marchioni D, Grammatica A, Soloperto D, Carpeggiani P, Monzani D, et al. Tympanoplasty: an up-to-date pictorial review. *J Neuroradiol.* 2012;39(3):149-57.

8. Shetty S. Pre-Operative and Post-Operative Assessment of Hearing following Tympanoplasty. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;64(4):377-81.

9. Neudert M, Zahnert T. Tympanoplasty - news and new perspectives. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;16:Doc07.

10. Merkus P, Kemp P, Ziylan F, Yung M. Classifications of Mastoid and Middle Ear Surgery: A Scoping Review. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):227-32.

11. Tang R, Zhang Z, Zhao L, Xu N, Wu Q, Xie J, et al. Radiological Evaluation of Tympanic Segment of Chorda Tympani Nerve in Normal Ears: An Ultra-High-Resolution Computed Tomography Study. *World Neurosurg.* 2022;168:e34-e42.

12. Brownell WE. How the Ear Works - Nature's Solutions for Listening. *Volta Rev.* 1997;99(5):9-28.

13. Te GO, Rizer FM, Schuring AG. Pediatric tympanoplasty of iatrogenic perforations from ventilation tube therapy. *Am J Otol.* 1998;19(3):301-5.

14. Glasscock ME, 3rd. Symposium: contraindications to tympanoplasty. II. An exercise in clinical judgment. *Laryngoscope.* 1976;86(1):70-6.

15. Callioglu EE, Bercin AS, Kale H, Muderris T, Demirci S, Tuzuner A, et al. Is Allergic Rhinitis a Factor That Affects Success of Tympanoplasty? *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2016;59(1):10-3.

16. Mohamad SH, Khan I, Hussain SS. Is cartilage tympanoplasty more effective than fascia tympanoplasty? A systematic review. *Otol Neurotol.* 2012;33(5):699-705.

17. Şahan M, Derin S, Deveer M, Sağlam Ö, Çullu N, Şahan L. Factors Affecting Success and Results of Cartilage--Perichondrium Island Graft in Revision Tympanoplasty. *Journal of International Advanced Otolaryngology.* 2014;10(1).

18. Tos M. Cartilage tympanoplasty methods: proposal of a classification. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(6):747-58.

19. Aggarwal R, Saeed SR, Green KJ. Myringoplasty. *J Laryngol Otol.* 2006;120(6):429-32.

20. Lin AC, Messner AH. Pediatric tympanoplasty: factors affecting success. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(1):64-8.

21. Bayram A, Muluk NB, Cingi C, Bafaqeeh SA. Success rates for various graft materials in tympanoplasty—a review. *Journal of otology.* 2020;15(3):107-11.

22. Wright D, Safranek S. Treatment of otitis media with perforated tympanic membrane. *Am Fam Physician*. 2009;79(8):650, 4.
23. Young A, Ng M. Ossiculoplasty. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
24. Henninger B, Kremser C. Diffusion weighted imaging for the detection and evaluation of cholesteatoma. *World J Radiol*. 2017;9(5):217-22.
25. Akyigit A, Sakallioğlu O, Karlidag T. Endoscopic tympanoplasty. *J Otol*. 2017;12(2):62-7.
26. Freitas MR, Oliveira TC. The role of different types of grafts in tympanoplasty. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(4):275-6.
27. Yung M. Cartilage tympanoplasty: literature review. *J Laryngol Otol*. 2008;122(7):663-72.
28. Huang TY, Ho KY, Wang LF, Chien CY, Wang HM. A Comparative Study of Endoscopic and Microscopic Approach Type 1 Tympanoplasty for Simple Chronic Otitis Media. *J Int Adv Otol*. 2016;12(1):28-31.
29. Onal K, Uguz MZ, Kazıkdas KC, Gursoy ST, Gokce H. A multivariate analysis of otological, surgical and patient-related factors in determining success in myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(2):115-20.
30. Yurttaş V, Ahmet U, Kutluhan A, Bozdemir K. Prognostic factors for graft success in tympanoplasty with mastoidectomy. *ENT Updates*. 2015;5(2):72-5.
31. Yurttaş V, Ural A, Kutluhan A, Bozdemir K. Factors that may affect graft success in tympanoplasty with mastoidectomy. *Ent Updates*. 2015.
32. Pinar E, Sadullahoglu K, Calli C, Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(3):386-90.
33. Merenda D, Koike K, Shafiei M, Ramadan H. Tympanometric volume: a predictor of success of tympanoplasty in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):189-92.
34. Scattolin A, D'Ascanio L. Grafts in "closed" rhinoplasty. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33(3):169-76.
35. Mutlu Ö, Okuyucu S, Gümüş R, Gözel S. Surgical outcomes of tragal island cartilage and temporal muscle fascia grafts in tympanoplasty. *ENT Updates*. 2012;2(3):114.
36. Yegin Y, Celik M, Koc AK, Kufeciler L, Elbistanli MS, Kayhan FT. Comparison of temporalis fascia muscle and full-thickness cartilage grafts in type 1 pediatric tympanoplasties. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(6):695-701.

37. Cabra J, Monux A. Efficacy of cartilage palisade tympanoplasty: randomized controlled trial. *Otol Neurotol*. 2010;31(4):589-95.

38. Cavaliere M, Mottola G, Rondinelli M, Iemma M. Tragal cartilage in tympanoplasty: anatomic and functional results in 306 cases. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2009;29(1):27.

39. Dornhoffer J. Cartilage tympanoplasty: indications, techniques, and outcomes in a 1,000-patient series. *Laryngoscope*. 2003;113(11):1844-56.

BÖLÜM XI

KANSER TÜRLERİNE ÖZGÜ BİYOBELİRTEÇLER

Biomarkers Specific to Cancer Types

SERKAN KAPANCIK

(Arş. Gör. Dr.), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

E-mail: serkankapancik@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3019-4275

1. Giriş

Kanser, genetik ve biyolojik açıdan kişiden kişiye farklılıklar gösterebilen karmaşık bir hastalıklar grubudur. Organizmada bulunan hücrelerin biyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesinde kullandıkları genlerin ekspresyonlarının DNA 'daki mutasyonlar sonucu değişikliğe uğraması ile onkogenlerin aktive olması ve tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması sonucu ortaya çıkan genom temelli bir hastalıktır. Kanser hücrelerindeki gen ekspresyon değişimleri sonucu kanserli hücreler yaşanması mümkün olmayan ortamlara uyum sağlayıp büyümektedir. Bu durumu metabolizma ve hücre yapısındaki değişimler aracılığıyla başarmaktadırlar. Bunun sonucunda kanser hücresi organizmanın savunma sistemini de atlatarak varlığını ve çoğalmasını sürdürmektedir. (1,2)

2021 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından yayımlanan verilere göre 2020 yılında 19,3 milyon kişiye kanser tanısı konulmuştur ve yaklaşık olarak 10 milyon kişide kanser nedeniyle hayatlarını kaybetmiştir. Bu rapora göre, kadınlar arasında meme kanseri en çok rastlanılan kanser türü iken (%24,5), akciğer kanseri ise erkekler arasında en çok rastlanılan kanser türüdür (%14,3). Her iki cinsiyeti kapsayan kanser teşhis oranlarına baktığımızda ise kanser tanısı alan hastaların %11,7 'sinin meme kanseri tanısı aldığı

görülmektedir. Ardından sırasıyla akciğer kanseri tanı oranı %11,4, kolorektal kanseri %10,0, prostat kanseri %7,3 ve mide kanseri %5,6 'dır. (3)

Akciğer kanseri yılda 1,8 milyon ölüme neden olarak, kanser sonucu meydana gelen ölümlerin en önemli nedenidir. Akciğer kanserinden sonra en yüksek oranda ölümün meydana geldiği kanser türlerini kolorektal kanser (%9,4), karaciğer kanseri (%8,3), mide kanseri (%7,7) ve meme kanseri (%6,9) takip etmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından öne sürülen tahminlere göre, 2040 yılında kanser vaka sayısında %47 'lik bir artış olması ve kanser tanısı almış hasta sayısının yaklaşık olarak 28,4 milyona çıkması beklenmektedir. Kanser bu yönüyle ileriki yıllarda küresel anlamda büyük yük getirecek bir hastalık olacaktır. Bu nedenle, kanserin önlenmesine aracılık edecek tedbirlerin alınması, kanserin erken teşhisinin yapılabilmesi ve kansere yakalanmış hastaların bakımının tüm yönleriyle sağlanması için sürdürülebilir altyapıların oluşturulması, kanserin küresel olarak kontrol edilebilmesinde büyük öneme sahiptir. (3)

Kanserin erken teşhisi neredeyse kanserin tedavisi kadar önemli bir noktada bulunmaktadır. Kanserin pek çok türü, hastalığın tedavi edilebilmesi için olanakların kısıtlı olduğu ve hastanın prognozunun kötü olduğu ileriki evrelerde belirlenebilmektedir. Bu nedenle, kanseri erken teşhis edebilmek sağkalımı önemli ölçüde artırmaktadır. (4) Kanserin erken teşhisi dediğimizde ise karşımıza kanser biyobelirteçleri çıkmaktadır. Farklı kanser türlerinin kendilerine özgü farklı biyobelirteçleri bulunmaktadır. Bu bölümde, kanserin tanısına gidilmesinde büyük öneme sahip olan kanser biyobelirteçlerine değineceğiz.

2. Akciğer Kanserin Biyobelirteçleri

Kanser hastalığından kaynaklanan ölümleri ele aldığımızda bu ölümlerin en yüksek oranda akciğer kanseri nedeniyle meydana geldiği görülmektedir. (3) Akciğer kanseri, akciğerde bulunan epitel hücrelerin genetik mutasyonlar sonrası kontrol edilemez bir şekilde çoğalması ile ortaya çıkar. Akciğer kanserinde hastaların sağ kalım süreleri oldukça düşük seyretmektedir. Hastaların teşhisden sonraki 5 yıllık sağkalım süreleri, günümüzdeki tıbbi ve teknolojik gelişmelere rağmen, maalesef ancak %10 düzeylerine ulaşabilmekte, ileri evrede teşhis alan hastalarda ise bu oran %10 'un bile altına düşmektedir. Hastalarda teşhis aldıktan sonraki yaşam süresinin bu denli kısa olması, hastalığın ileriki evrelerde saptanabilmesine ve bu nedenle tedavi olanaklarının sınırlı kalmasına bağlanabilir. (5-7) Akciğerde DNA 'daki mutasyonlar aracılığıyla oluşan malign

hücrelerin morfolojilerindeki, çoğalma ve metastaz hızlarındaki farklılıklar ile kemoterapiye karşı verdikleri yanıtı bağlı olarak akciğer kanseri iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bu gruplardan ilki ‘‘küçük hücreli akciğer kanseri’’ iken, diğer grup ise ‘‘küçük hücreli olmayan akciğer kanseri’’ dir. (8)

Kanser biyobelirteçleri özellikle kanser şüphesi olan bireyden alınan kan ve vücut sıvılarında ölçülebilen biyokimyasal parametrelerdir. Akciğer kanserine özgü ilk biyobelirteç nörona özgü enolaz enzimidir. Nörona özgü enolaz enzimi glikolitik yolda yer alan enolaz enziminin izoenzimidir. Adından da anlaşılacağı üzere dokuya spesifik bir izoenzimidir. Organizmamızda farklı genler tarafından 3 farklı enolaz izoenzimi ifade edilmektedir. Bunlardan enolaz α izoenzimi dokuya spesifik olmadığı için hemen hemen her dokuda bulunmaktadır. Enolaz β izoenzimi ise yalnızca kas dokuya özgü olduğu için kasta bulunmaktadır. Son olarak, enolaz γ izoenzimi nöronlara özgüdür ve bu hücrelerde ifade edilmektedir. Nörona özgü enolaz enzimi nöronlar ile periferik nöroendokrin hücrelerine özgü olduğu için bu hücrelerde meydana gelen kanserleşme durumunda seviyesi artmaktadır. Bu durum, sinir sistemine ait bu dokularda tümör oluşumunun erken saptanmasına olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte, nörona özgü enolaz enzimi seviyeleri, hastalarda özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ortaya çıkışı ile birlikte de artmaktadır. Bu nedenle, günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanserinin saptanmasında ve tedavisinin takibinde kullanılabilen en güvenli kanser biyobelirteci nörona özgü enolaz enzimidir. (9,10)

Sitokeratin 19 fragmanı hücrelerin iskeletlerinin önemli yapısal elemanlarıdır. Sitokeratin 19 fragmanı özellikle epitel hücrelere özgü olarak bulunur. Akciğer dokudaki bronş epitel hücreleri de bu hücre grubuna dahillerdir. Bu nedenle, akciğer dokusu sitokeratin 19 fragmanını yüksek özgüllükte üreten önemli bir kaynaktır. Sitokeratin 19 fragmanı akciğerin bronş epitellerinde ifade edildiğinden dolayı küçük hücreli dışı akciğer kanserinin en önemli, en duyarlı biyobelirteçlerindedir. Bununla birlikte küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavi takibinde, yeniden ortaya çıkışında ve metastazda hassas olarak kullanılabilen biyobelirteçtir. (9,11)

Karsinoembriyonik antijeni hücrelerin birbirlerine yapışmasında görev alır. Karsinoembriyonik antijeni hücre yüzeyindeki glikosil fosfatidil inositol grubuna bağlı olarak bulunan glikoproteindir. Fetal gelişim sırasında organizmayı oluşturan hücreler ekstraselüler matriks sayesinde birbirleriyle temas kurarak doku ve organların oluşumunda yer alır. Fetal gelişim sırasında sentezlenen karsinoembriyonik antijen bu sürece ciddi oranda katkı sağlamaktadır. Karsinoembriyonik antijen fetal gelişim sonrasında ifade edilmemektedir.

Bu nedenle, sağlıklı yetişkin kişilerde ifade edilmediği için kanlarında da bulunmaz ya da eser düzeylerde bulunmaktadır. Karsinoembriyonik antijen farklı kanser türlerinden olan kolon, mide, pankreas, göğüs kanserleri ile yumurtalık karsinomunda olduğu gibi akciğer kanserinde de tümör biyobelirteci olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanseri ortaya çıktığında hastaların kanlarında karsinoembriyonik antijen düzeyleri artmaktadır. Bu durum, akciğer kanserinin erken teşhisinde karsinoembriyonik antijenin biyobelirteç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Akciğer kanserli hastaların kanlarında sitokeratin 19 fragmanı düzeyi ile karsinoembriyonik antijen düzeyinin birleştirilerek değerlendirilmesi hastalığın erken teşhis edilmesinde büyük öneme sahiptir. (9,12-14)

Doku polipeptit antijeni, akciğer kanserinin biyobelirteci olan sitokeratin 19 fragmanı gibi hücrenin iskeletinde bulunan bir proteindir. Özellikle bölünüp çoğalan hücrelerde yüksek oranda ifade edilmekte ve salgılanmaktadır. Doku polipeptit antijeni akciğer kanserinin tanısında hassas olarak kullanılan biyobelirteçtir. Fakat dokuya olan özgüllüğü düşük olduğu için hasta kanlarında düzeyi arttığında direkt olarak akciğer kanserinin tanısına işaret etmeyebilmektedir. Bununla birlikte, akciğer kanserinin prognozunun değerlendirilmesinde kullanılması klinik açıdan oldukça büyük faydalar sağlamaktadır. (9,15-17)

Skuamöz hücreli karsinom antijeni serin proteaz inhibitörü (Serpın) ailesinde yer almaktadır. Skuamöz hücreli karsinom antijeni adından anlaşılacağı üzere skuamöz hücrelerde ifade edilmektedir. Skuamöz hücrelerin kanserleşmesi sonucu ortaya çıkan kanserlerin ortaya çıkışının biyobelirteci olan yapısal bir proteindir. Skuamöz hücreli karsinom antijeni seviyelerinde meydana gelen düzensizlikler, değişiklikler akciğer başta olmak üzere serviks, baş ve boyun bölgeleri ile özofagus gibi skuamöz hücreleri yapısında bulunduran organların karsinomlarının derecesini göstermektedir. Ayrıca, akciğer kanserli hastaların kanlarındaki skuamöz hücreli karsinom antijeni düzeyleri ile hastalığın farklı evreleri arasında yakından ilişki bulunmaktadır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastaların takibinde sitokeratin 19 fragmanı ile birleştirilmiş analizi klinikte tedavinin doğru olarak değerlendirilmesi açısından oldukça değerlidir. (18-20)

Son olarak, karsinoma antijeni 125, akciğer kanserinin tanısında kullanılan önemli bir biyobelirteçtir. Karsinoma antijeni 125 bir glikoproteindir ve akciğer kanseriyle birlikte farklı kanser türleri içinde biyobelirteç görevi görmektedir. Akciğer kanserinin tanısına özgü bir biyobelirteç olmadığı için akciğer kanserine özgü biyobelirteçler ile birlikte değerlendirilmesi akciğer kanserinin

erken tanısını güçlendirmektedir. Karsinoma antijeni 125 akciğer kanserinin yanında; meme kanseri, endometriyal, seröz ve yumurtalık kanserinin tanısında da tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Karsinoma antijeni 125, özellikle adenokarsinoma ve büyük hücreli akciğer kanserli hastaların kanlarında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Bunun yanında, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin klinikteki takibi, prognozu ve tedavinin doğru şekilde planlanmasında öngörü anlamında önemli bilgiler vermektedir. (21-25)

3. Meme Kanserinin Biyobelirteçleri

Kadınlar arasında meme kanserine yakalanma oranı diğer kanser türlerine kıyasla en yüksek düzeydedir. Meme kanseri, süt kanalındaki epitel hücrelerin ya da meme lobüllerindeki hücrelerin DNA mutasyonları sonucu kanserleşmesi ile ortaya çıkmaktadır. (3,26) Her yıl yaklaşık olarak 2 milyon kadında meme kanseri ortaya çıkmaktadır. Meme kanserine yakalanan kadın hastaların oranı tüm kanser türlerinden tanı alan hastaların oranının %11.7 'sini oluşturmaktadır. (3) Ülkemizde ise kadınlar arasında meme kanserine yakalanma oranı %10.6 'dır. (27) Meme kanseri sebebiyle meydana gelen ölüm oranları akciğer kanseriyle kıyaslandığında düşük olmasına rağmen, diğer kanser türlerinden meydana gelen ölümlere kıyasla yüksek oranlardadır. Bunun nedeni, meme kanserinin nispeten geç tanısı ile ilişkilidir. Bu durum diğer kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinin tedavisini kısıtlayarak kemoterapi ve radyoterapi tedavi yöntemlerinde yetersizlikler meydana getirmektedir. (3) Bu sebeple, meme kanserinin sağ kalıma pozitif yönde etki eden metodlar ile tedavi edilebilmesi için hastalığa özgü erken tanı biyobelirteçlerinin önemi oldukça fazladır.

Meme kanserine yakalanma ihtimalini yükselten en önemli gen mutasyonları arasında BRCA1 ve BRCA2 proteinlerini kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar gelmektedir. Bu genlerde mutasyon bulunmayan kişilerde meme kanseri önemli ölçüde önlenmektedir. BRCA1 ve BRCA2 proteinlerinde oluşan defektler meme kanserine yatkınlığı arttırdığından dolayı, bu genlerdeki mutasyonların önceden ortaya konulması meme kanseri oluşmadan önlem alınmasına önemli katkı sağlamaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar ayrıca kadınlarda yumurtalık kanserine yatkınlığı da arttırdığı için yumurtalık kanserinin de ön biyobelirteçlerindedir. (28)

Müsin 1 'in ifadesinin meme kanseri hücrelerinin yaklaşık olarak %90 'nında anormal şekilde artması nedeniyle meme kanserinin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılması hastalar için oldukça büyük avantajlar sağlayabilmektedir. Meme kanserinin erken tanısı aracılığıyla tedavi yöntemlerindeki kısıtlamalara uğramadan hastalık etkili olarak tedavi edilebilmektedir. Müsin 1 heterodimerik

bir proteindir ve hücre zarındaki başta epidermal büyüme faktörü reseptörü olmak üzere diğer reseptör tirozin kinazlarla etkileşerek hücre proliferasyonuna katkı sağlamaktadır. Müsin 1 üzerine yapılan kanser çalışmaları çoğunlukla onkoprotein görevi gören MUC1-C-terminal alt birimine odaklanmaktadır. MUC1-C-terminal alt birimini hedef alarak inhibe eden ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar meme kanserinin tedavisine in vitro ve in vivo olarak önemli katkılar sağlamaktadır. (29,30)

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 adından anlaşılacağı üzere proto-onkogen olarak rol alan büyüme faktör reseptörüdür. Meme kanserinin ortaya çıkışında insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 'nin artan ifadesinin önemli katkıları vardır. Meme kanserli hastaların %30 'unda aşırı olarak ifade edilmektedir. Bu yönüyle, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 meme kanserinin tanısında kullanılan önemli biyobelirteçlerdendir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 ifadesi yüksek olan hastaların prognozları kötüleşmekte, sağ kalım süreleri ciddi düzeyde azalmaktadır. (31,32) Artan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-3 de ifadesinin meme kanserli hastaların yaşam sürelerindeki kısılgına işaret ettiği bildirilmiştir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-3 bu yönüyle meme kanserinin tanısında ve tedavisinin takibinde kullanılan önemli biyobelirteçlerdendir. (33)

Kanserhastalığı bilindiği üzere organizmadaki hücrelerin DNA mutasyonları aracılığıyla büyüme kontrollerini kaybetmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Kanserli hücrelerin sayısı artıp tümör doku oluştuğunda besin ve oksijen ihtiyacı artmakta ve tümör doku bu gereksinimlerini sağlayacak anjiyogenez dediğimiz süreçle yeni kan damarlarına ihtiyaç duymaktadır. Anjiyogenezi başlatan en önemli durum tümör dokuda oluşan oksijensizlik diğer adıyla hipoksi durumudur. Tümör dokuda hipoksi oluştuğunda vasküler endotelial büyüme faktör ifadesi artmakta ve yeni kan damarları oluşturulmaktadır. Bu nedenle, hemen hemen tüm kanser türlerinde hastaların kanlarında vasküler endotelial büyüme faktör ifadesinde artış olmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktör meme kanserli hastaların kanlarında da arttığı için hastalığın tanısında kullanılabilen bir biyobelirteçtir. Fakat, vasküler endotelial büyüme faktör kanser türlerine özgü bir biyobelirteç olmadığı için diğer meme kanserine özgü biyobelirteçler ile birlikte değerlendirilmelidir. (34,35)

4. Kolorektal Kanser Biyobelirteçleri

Kolorektal kanser görülme sıklığı diğer kanser türleri içerisinde üçüncü sırada gelmektedir. Yine kanserden meydana gelen ölümlerin üçüncü sebebi

kolorektal kanserdir. (3) Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalar, 2002 ve 2011 yıllarında kolorektal kanser kaynaklı ölümlerde 3 katlık artış meydana geldiğini göstermektedir. Bu veriler, özellikle düzensiz yaşam ve beslenme koşullarının hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunarak kolorektal kanserin görülme sıklığında artışa neden olmak aracılığıyla kolorektal kanserden ölümleri arttığını göstermektedir. (36) Bu sebeple, son yıllarda kolorektal kanserin erken bir şekilde teşhis edilmesi daha da fazla önem kazanmıştır. Kolorektal kanserin biyobelirteçler aracılığıyla erken tanısı hastalığın etkin şekilde tedavisine katkı sağlayarak ölüm oranlarında azalmaya neden olacaktır. (36,37)

Mikro uydu kararsızlığı, kolorektal kanserin sendromu olan Lynch Sendromunda tanı açısından belirleyici bir faktördür. Bu durum mikro uydu kararsızlığının hastalığın erken tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılmasına ve hastalığın erken başlayan tedavisine olanak sağlamaktadır. Mikro uydu kararsızlığı kolorektal kanser tümörlerinin yaklaşık olarak %15 'inde bulunmaktadır. (38) Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak %70 'inde tümör baskılayıcı gen p53 'te mutasyona rastlanmaktadır. Bu mutasyon genomun 17p13 bölgesinde meydana gelmektedir. p53 'te oluşan mutasyon kolorektal kanserli hastaların sağkalım sürelerinde kısalmaya ve prognozlarının kötüleşmesine neden olmaktadır. (39)

RAF gen ailesinden serin/treonin kinaz olan BRAF, Ras/Raf/MAPK sinyal yolunun bir parçasıdır. BRAF geninde meydana gelen mutasyonlar ile kolorektal kanserin yakın ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak yarısında BRAF geninde mutasyon durumu ile karşılaşmaktadır. Fakat Lynch sendromlu hastalarda bu gen üzerinde mutasyona rastlanılmamaktadır. BRAF mutasyon durumunun belirlenmesi kolorektal kanser ortaya çıkmadan önce önlem alınmasına ve hastalığın tanısına önemli katkı sağlamaktadır. BRAF mutasyonuna sahip kolorektal kanserli hastalar kötü prognoza sahiplerdir. (40) KRAS geni, RAS gen ailesi üyesidir. KRAS geninde meydana gelen mutasyonlar, kolorektal kanserde yüksek sıklıkta karşılaşılan mutasyonlardandır. Bu nedenle, KRAS geni mutasyonları kolorektal kanserin önemli biyobelirteçleri arasında yer almaktadır. (41)

5. Prostat Kanserinin Biyobelirteçleri

Prostat kanserinin görülme sıklığı, tüm kanser türlerinin görülme sıklıklarıyla kıyaslandığında dördüncü sırada gelmektedir. Prostat kanserinin görülme sıklığı, kanser hastalığına sahip erkekler arasında kıyaslandığında ise ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanseri çoğunlukla erken evrelerde semptom göstermemekte ve oldukça yavaş seyretmektedir. Bu nedenle

erken evrede saptanması genellikle zordur ve bu evrede tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Prostat kanserinin ilerleyen evrelerinde tümör boyutlarındaki büyüme sonucunda hastalarda idrara çıkma zorluğu, sık idrara çıkma gibi şikayetler ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte ileri evrelerde çoğunlukla kemik metastazları ortaya çıktığı için kemik ağrıları ile karşılaşmaktadır. (3,42) İleri evre semptomlarının ortaya çıkmaması açısından hastalığın biyobelirteçler aracılığıyla erken teşhisi diğer kanser türlerinde olduğu gibi büyük önem taşımaktadır.

Prostata özgü antijen kliniklerde hekimler tarafından en yaygın olarak kullanılan prostat kanserine özgü biyobelirteçtir. 1994 yılında prostat kanserinin taraması ve tanısı için FDA prostata özgü antijen testini onaylarken üst sınır değerlerini 4 ng/ml olarak belirlemiştir. Prostata özgü antijen testi sonucu yüksek çıkan hastalar kliniklerde prostat kanserinin değerlendirilmesi amacıyla prostat biyopsisine tabi tutulmaktadır. Prostata özgü antijeni prostat dokusuna özgü olmasına rağmen, kansere özgü bir biyobelirteç değildir. Prostata özgü antijen seviyeleri iyi huylu prostat dokusundaki büyüme, prostat enfeksiyonları ve prostat ameliyatları sonucunda da artmaktadır. Bu nedenle, kliniklerde prostata özgü antijen düzeylerindeki yükselmeye bakarak doğrudan prostat kanseri teşhisine gitmek mümkün değildir. Prostat kanserinin teşhisi için ek tanı metotlarına ihtiyaç vardır. Prostat kanserine özgül olmamasına rağmen prostata özgü antijen hastalığın tedavisinde, takibinde ve hastalığın tekrarlaması durumlarının izlenmesi konusunda klinikte sıklıkla kullanılan biyobelirteçtir. Prostata özgü antijenin ilerleyen yaşlarla birlikte taramasının yapılması, 1990 yıllarının başından sonra prostat kanserinden kaynaklanan ölümlerde nerdeyse yarı yarıya düşüşe aracılık etmiştir. Bu açıdan bakıldığında prostata özgü antijen kanser taramalarındaki en faydalı biyobelirteçlerden biridir. (43,44)

Prostat kanser antijeni 3, kromozom 9q21-22 'de bulunan gen bölgesi aracılığıyla ifade edilen prostat kanserine özgü bir biyobelirteçtir. Prostat kanser antijeni 3 normal hücrelere sahip prostat dokusunda ifade edilmediği için bu dokuda bulunmamaktadır. Fakat prostat dokusunda kanserleşme meydana geldiğinde prostat kanser antijeni 3 ifadesinde aşırı oranda bir artış meydana gelmektedir. Prostat kanserli hastaların %95 'inde prostat kanser antijeni 3 düzeylerinde artış saptanmaktadır. Bu yönüyle prostat kanser antijeni 3 prostat kanseri hastalığının tanısında oldukça yararlı bir biyobelirteç görevi görmektedir. Prostat kanser antijeni 3 düzeylerine bakılarak prostat kanserinin taramasının yapılması, 2012 yılında FDA 'dan onay almıştır. Prostat kanser antijeni 3 'ün prostat kanserine özgüllüğü prostata özgü antijene göre daha yüksektir. Ve

prostat kanserinin tanısı konusunda daha doğru fikir vermektedir. Prostat kanser antijeni 3 ve prostata özgü antijen birlikte değerlendirildiğinde prostat kanser riski konusunda daha doğru bir öngörüye ulaşmada faydalı olmaktadır. Prostat kanser antijeni 3 düzeylerinin takibinin en önemli faydası prostata özgü antijen düzeyi yükselmiş ama biyopsisi negatif çıkmış hastalarda kanserin ortaya konulmasına olanak sağlamasıdır. (43,45,46)

Metilasil koenzim A rasemaz hücrede peroksizomda lokalizedir ve yağ metabolizmasında görev alan bir enzimdir. Prostat kanser dokusunda aşırı olarak ifade edilmesi nedeniyle, prostat kanserinin tanısında kullanılan oldukça önemli bir biyobelirteçtir. Prostat kanseri dokularının yaklaşık olarak %88 'inde metilasil koenzim A rasemaz ifade seviyelerinde 10 katı bulan artışlar meydana gelmektedir. Fakat, metilasil koenzim A rasemaz seviyelerinin başka tür kanserlerde de belli oranlarda artış gösteriyor olması biyobelirteç olarak kullanımını kısıtlamaktadır. (47,48) PTEN kromozom 10 'da kodlanan ve prostat kanseri dokularında sıklıkla silinen tümör baskılayıcı bir genidir. PTEN silinmesi, hücre büyümesi, çoğalması ve metastazda önemli rolü olan fosfoinositid-3-kinaz yolunun aktive olmasına aracılık etmektedir. PTEN silinmesi, prostat kanserinin tanısı ile birlikte hastalığın kötü prognozuna da işaret eden bir biyobelirteçtir. (43)

6. Karaciğer Kanserinin Biyobelirteçleri

Karaciğer kanseri, dünya çapındaki kansere bağlı ölümlere baktığımızda en fazla ölüme neden olan üçüncü kanser türüdür. (3) Karaciğer kanseri, hepatit B veya C virüsünün neden olduğu kronik enfeksiyonlar sonucunda ortaya çıkabildiği gibi yüksek miktarda alkol alınımı ya da sigara kullanımı, obezite, diyabet hastalığı gibi etmenler sonucunda da ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserinde olduğu gibi karaciğer kanserinde de hastalar cerrahi tedavi seçeneklerinin olmadığı evrelerde tanı almaktadır. Hastaların yalnızca üçte biri tanı sırasında cerrahi tedaviye ya da karaciğer nakillerine uygundur. Bu durum, karaciğer kanserinin prognozunun kötü seyreltmesine bağlanmakta ve karaciğer kanseri nedeniyle ölüm oranlarının bu denli yüksek olmasına neden olmaktadır. (49-51)

α -fetoprotein ya da AFP fetal karaciğer hücrelerinde ifade edilen ve 591 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Karaciğer kanserinde hastalığın tanısına aracılık eden en önemli ve yararlı biyobelirteçlerden biridir. Fakat, karaciğer kanseri dışında hepatit enfeksiyonları gibi karaciğer hasarına neden olan durumlarda ve sirozda da artmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer

kanseri hastası olmasına rağmen tümör boyutları küçük olan hastaların büyük çoğunluğunda α -fetoprotein düzeylerinde yükselme olmamaktadır. Bu nedenle α -fetoprotein düzeyleri, diğer tanısıl parametreler ile birlikte değerlendirilerek karaciğer kanserinin tanısına gidilmektedir. α -fetoprotein, çeşitli serum biyobelirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi, karaciğer kanserinin tanısında tek olarak kullanılmasına oranla duyarlılığı ve özgüllüğü artırmaktadır. (52-53) AFP-L3, α -fetoproteinin bir izoformudur. Karaciğer kanserinin tanısında özgüllüğünün oldukça yüksek olması AFP-L3 'ü yararlı ve kullanışlı bir biyobelirteç yapmaktadır. Karaciğer kanseri hastalarının tümör boyutları küçük olsa dahi hastalığın tanısına olanak sağlamaktadır. AFP-L3 ve AFP 'nin birlikte değerlendirilmesi karaciğer kanserinin erken saptanması açısından büyük öneme sahiptir. (54-55)

Des- γ -karboksiprotrombin karaciğer kanserinin tanısında kullanılan biyobelirteçlerden biridir. Des- γ -karboksiprotrombin bir protrombin olarak da bilinmektedir. Des- γ -karboksiprotrombin biyobelirteç olarak yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Karaciğer kanseri hastalarının prognozunun değerlendirilmesi ve metastaz durumları hakkında bilgi alınabilmesi amacıyla kullanılan yararlı bir biyobelirteçtir. Des- γ -karboksiprotrombin düzeylerindeki artış, tümör boyutlarındaki artışa, metastaza ve hastalarda düşük sağ kalım sürelerine işaret etmektedir. (56-58)

α -L-fukosidaz, memeli organizmalarında bulunan lizozomal bir enzimdir. Lizozomal enzim olarak fukoglikokonjugatları monomerlerine ayırmak ile görevlidir. α -L-fukosidaz karaciğer kanserinin erken tanısı amacıyla kullanılan bir biyobelirteçtir. α -L-fukosidaz 'ın en önemli yararı karaciğer kanserinin ultrason aracılığıyla belirlenmesinden aylar önce hastalık hakkında bilgi vermesidir. Karaciğer kanseri hücreleri ortaya çıktığında α -L-fukosidaz seviyeleri artmaya başlar, bu açıdan bakıldığında α -L-fukosidaz hastalığın en erken biyobelirteci olarak büyük öneme sahiptir. α -L-fukosidaz seviyeleri hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi ile birlikte normal değerlerine dönebilirken, hastalığın nüks etmesi ile tekrar düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bunlardan dolayı, α -L-fukosidaz karaciğer kanseri hastalığının takibinde oldukça yararlı bir biyobelirteçtir. α -L-fukosidaz düzeyleri hastaların tümör boyutları hakkında da direkt olarak doğru bilgi vermektedir. α -L-fukosidaz düzeylerinin yüksekliği, karaciğer kanserine ait tümörlerin büyük boyutuna işaret etmektedir. (59-62)

Golgi protein 73 hücrelerin transmembran glikoproteinlerinden biridir. Birçok dokudaki epitel hücrelerde ifade edilmektedir. Bu yönüyle golgi protein 73 için dokuya özgü demek doğru olmaz. Fakat karaciğer kanserli hastalardaki

ifadesinin oldukça aşırı düzeyde arttığı saptanmıştır. Siroz ya da hepatit gibi karaciğerin başka hastalıklarında da ifadesi artmasına rağmen bu artış kanserdeki kadar belirgin değildir. Golgi protein 73 ‘ün dokuya özgü sentez edilmemesine rağmen karaciğer kanseri hastalığının tanısında yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum, golgi protein 73 ‘ün karaciğer kanserinin teşhisinde duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu yüksek, yararlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. (63-66)

7. Sonuç

Hücrelerin gen ifadelerinin DNA ‘daki mutasyonlar sonucu değişikliğe uğraması aracılığıyla onkogenlerin aktive olması ve tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması sonucu ortaya çıkan kanser hastalığı nedeniyle, 2020 yılında yaklaşık olarak 10 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Kanserinin ileriki yıllarda küresel anlamda büyük yük getirecek bir hastalık olacağına kesin gözüyle bakılmaktadır. Bu nedenle, kanserin önlenmesi ile erken teşhisi gittikçe önem kazanmaktadır. Kanserini erken teşhis etmek, sağkalım açısından avantaj sağlamaktadır Fakat, kanser hastalığı genellikle tedavi olanakların kısıtlı olduğu ve hastanın prognozunun kötü olduğu ileriki evrelerde belirlenebilmektedir. Kanserinin semptomlarının ortaya çıkmadığı erken evrede saptanabilmesi aşaması ise kanser türlerine özgü biyobelirteçler aracılığıyla mümkün olmaktadır.

Kaynaklar

1. Katti A, Diaz BJ, Caragine CM, Sanjana NE, Dow LE. CRISPR in cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2022;22(5):259-279.
2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*. 2022;12(1):31-46.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, ve ark. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-249.
4. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, ve ark. Early detection of cancer. *Science*. 2022;375(6586), eaay9040.
5. Shepherd FA. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 1993;5(2):310-22.
6. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, ve ark. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung

cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thoracic Oncol.* 2007;2(5):402-7.

7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, ve ark. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-14.

8. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2008;359(13):1367-1380.

9. Ferrigno D, Buccheri G, Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2003;41(3):311-320.

10. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Advances in cancer biomarkers: from biochemistry to clinic for a critical revision.* 2015;125-143.

11. Xu Y, Xu L, Qiu M, ve ark. Prognostic value of serum cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Scientific reports.* 2015;5(1):1-10.

12. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Annals of internal medicine.* 1986;104(1):66-73.

13. Jiang W, Yuan R, Chai Y, Mao L, Su H. A novel electrochemical immunoassay based on diazotization-coupled functionalized bioconjugates as trace labels for ultrasensitive detection of carcinoembryonic antigen. *Biosensors and Bioelectronics.* 2011;26(5):2786-2790.

14. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung cancer.* 2013;80(1):45-49.

15. Buccheri G, Ferrigno D, Vola F. Carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA) and other prognostic indicators in squamous cell lung cancer. *Lung cancer.* 1993;10(1-2):21-33.

16. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen in lung cancer. *Chest.* 1992;101(5):1287-1292.

17. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer: a study of tissue polypeptide antigen and cytokeratin 19 fragments. *Chest.* 2003;124(2):622-632.

18. Strauss HG, Laban C, Lautenschläger C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *European Journal of Cancer.* 2002;38(15):1987-1991.

19. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Advances in clinical chemistry*. 2006;42:1-41.
20. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. A re-evaluation of squamous cell carcinoma antigen (SCC) as a serum marker for non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*. 2008;25:187-189.
21. Simmons AR, Baggerly K, Bast Jr RC. The emerging role of HE4 in the evaluation of advanced epithelial ovarian and endometrial carcinomas. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2013;27(6):548.
22. Dai H, Liu J, Liang L, ve ark. Increased lung cancer risk in patients with interstitial lung disease and elevated CEA and CA 125 serum tumour markers. *Respirology*. 2014;19(5):707-713.
23. Schmidt M, Segev Y, Sadeh R, ve ark. Cancer antigen 125 levels are significantly associated with prognostic parameters in uterine papillary serous carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2018;28(7).
24. Göcze P, Vahrson H. Ovarian carcinoma antigen (CA 125) and ovarian cancer (clinical follow-up and prognostic studies). *Orvosi hetilap*. 1993;134(17):915-918.
25. Molina R, Filella X, Auge JM, ve ark. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. *Tumor biology*. 2003;24(4):209-218.
26. Benson J, Jatoi I, Keisch M, Estava F, Makris A, Jordan V. Early breast cancer. *Lancet*. 2009;373(9673):1463-79.
27. Küresel Kanser Gözlemevi. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr>. Erişim tarihi 22.06.2023
28. Friedenson B. The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. *BMC cancer*. 2007;7(1):1-11.
29. Stergiou N, Nagel J, Pektor S, ve ark. Evaluation of a novel monoclonal antibody against tumor-associated MUC1 for diagnosis and prognosis of breast cancer. *International Journal of Medical Sciences*. 2019;16(9):1188.
30. Kufe DW. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene*. 2013;32(9):1073-1081.
31. Aaronson, SA. Growth factors and cancer. *Science*. 1991;254(5035):1146-1153.
32. Ludovini V, Gori S, Colozza M, ve ark. Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation

with clinicopathological parameters and survival. *Annals of oncology*. 2008;19(5):883-890.

33. Chiu CG, Masoudi H, Leung S, ve ark. HER-3 overexpression is prognostic of reduced breast cancer survival: a study of 4046 patients. *Annals of surgery*. 2010;251(6):1107-1116.

34. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology*. 2005;69(3):11-16.

35. Banys-Paluchowski M, Witzel I, Riethdorf S, ve ark. The clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in correlation to circulating tumor cells and other serum biomarkers in patients with metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;172:93-104.

36. Siegel RL, Sahar L, Portier KM, Ward EM, Jemal A. Cancer death rates in US congressional districts. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(5):339-344.

37. Newton KF, Newman W, Hill J. Review of biomarkers in colorectal cancer. *Colorectal disease*. 2012;14(1):3-17.

38. Kane MF, Loda M, Gaida GM, ve ark. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer research*. 1997;57(5):808-811.

39. Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, ve ark. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *The oncologist*. 2010;15(4):390-404.

40. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2648-2657.

41. Meng M, Zhong K, Jiang T, Liu Z, Kwan HY, Su T. The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021;140:111717.

42. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*. 2019;10(2):63.

43. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cellular Oncology*. 2016;39:97-106.

44. Prensner JR, Rubin MA, Wei JT, Chinnaiyan AM. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Science translational medicine*. 2012;4(127):127rv3-127rv3.

45. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2009;115(17):3879-3886.
46. Auprich M, Bjartell A, Chun FKH, ve ark. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *European urology*. 2011;60(5):1045-1054.
47. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, ve ark. α -Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *Jama*. 2002;287(13):1662-1670.
48. Madu CO, Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Journal of Cancer*. 2010;1:150.
49. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *The liver: Biology and pathobiology*. 2020;758-772.
50. Forner A, Bruix J. Biomarkers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *The lancet oncology*. 2012;13(8):750-751.
51. Center MM, Jemal A. International Trends in Liver Cancer Incidence Rates International Liver Cancer Incidence Trends. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2011;20(11):2362-2368.
52. Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. 2007;1169-1179.
53. Yamashita T, Forgues M, Wang W, ve ark. EpCAM and α -fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 2008;68(5):1451-1461.
54. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. In *Seminars in oncology*. 2012;39(4):410-433.
55. Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Berretta M, Cappellani A, Malaguarnera M. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55:2744-2755.
56. Zhang YS, Chu JH, Cui SX, Song ZY, Qu XJ. Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(3):903-915.
57. Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a

meta-analysis. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(12):23559-23580.

58. Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin. *Liver International*. 2011;31(1):22-35.

59. Deugnier Y, David V, Brissot P, ve ark. Serum α -L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma?. *Hepatology*. 1984;4(5):889-892.

60. El-Tayeh SF, Hussein TD, El-Houseini ME, Amer MA, El-Sherbini M, Elshemey WM. Serological biomarkers of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Disease markers*. 2012;32(4):255-263.

61. Waidely E, Al-Youbi AO, Bashammakh AS, El-Shahawi MS, Leblanc RM. Alpha-l-fucosidase immunoassay for early detection of hepatocellular carcinoma. *Analytical chemistry*. 2017;89(17):9459-9466.

62. Wang K, Guo W, Li N, ve ark. Alpha-l-fucosidase as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma following hepatectomy: a large-scale, long-term study. *British journal of cancer*. 2014;110(7):1811-1819.

63. Wei C, Yang X, Liu N, ve ark. Tumor microenvironment regulation by the endoplasmic reticulum stress transmission mediator Golgi protein 73 in mice. *Hepatology*. 2019;70(3):851-870.

64. Mao Y, Yang H, Xu H, ve ark. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2010;59(12):1687-1693.

65. Block TM, Comunale MA, Lowman M, ve ark. Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(3):779-784.

66. Zhang Z, Zhang Y, Wang Y, Xu L, Xu W. Alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 may serve as candidate biomarkers for diagnosing alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and therapy* 2015;123-129.

BÖLÜM XII

TRANSARTERİYEL RADYOEMBOLİZASYON

Transarterial Radioembolisation

SINAN DENİZ¹

¹*Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich, Germany*

E-mail: sinan.deniz@med.uni-muenchen.de

ORCID: 0000-0002-9887-2864

1. Giriş

Karın içi organ tümörlerinde gerek küratif gerekse palyatif amaçla hedefe yönelik minimal invaziv tedavi seçenekleri artan şekilde güncellenmektedir. Bu bağlamda özellikle karaciğerin primer ve sekonder tutulumlarında Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) işleminin teknik temelleri ve klinik yansımaları ele alınacaktır.

Günümüzde kolorektal karsinomdan meme kanserine, pankreas nöroendokrin tümörlerinden (NET) karaciğerin primer tümörlerine kadar yaygın tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon ve minimal invazif ablasyon işlemlerini takiben genellikle kemoterapi rejimleridir. Ne var ki bu tedavi yaklaşımına hastaların en fazla %50'si uygun olabilmektedir (1). Geriye kalan kesimde karaciğer tümör yükü sebebiyle ya Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) veya adjuvan anti-VEGF ajanlar ile palyasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu kesim hastada ek olarak palyasyon sağlayan, sağkalıma belirgin katkısı olan bir girişim ihtiyacı doğmaktadır.

Radyasyonun tümör tedavilerinde kullanımı eskiden beri bilinen bir yöntem olmakla birlikte söz konusu karaciğere ışın tedavisi yönlendirmek olduğunda sağlıklı dokunun etkilenmesi ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkar. Bu engeli aşmak için lokorejyonel tedaviler içerisinde brakiterapi ve damar içi radyasyon yüklü taneciklerin anjiyografik yöntemlerle taşınması ile gerçekleşen TARE ön plana çıkar.

Hepatoselüler karsinom (HSK) en sık primer karaciğer malignitesi olup kolorektal kanser de en sık sekonder karaciğer malignitesine yol açarlar (2).

2. Tarihçe

Radyasyonun doku üzerindeki sitotoksik etkileri eskiden beri bilinmektedir. Adenokanserlerin tahrip edilmesi için gereken doz çoğunlukla > 70 Gy olup sağlıklı karaciğerin radyasyon toleransı 30 Gy dolaylarındandır (3). İlk TARE uygulamaları 1960'lı yıllarda köpeklerin prostat bezlerine yönelik olarak uygulanmış olup inoperabl pankreas, karaciğer, akciğer ve kemik tümörlerinde de kullanımı denenmiştir (4). Ariel ve ark., 1965'te ilk kez Y90'ı çölyak truncus vasıtasıyla 4 hastada uygulamış olup sonraları hipervasküler tümörlerin radyasyona duyarlılığının fazla olmasının keşfi ile birlikte Y90'ın hepatik arter içerisinden uygulanmasına başlanmıştır (5). Bu gelişmelerin klinik rutine yansması ise 1990'lı yılları bulmuştur (6, 7). Bu çalışmaların sonuçlarıyla birlikte 1999 yılında cam küreciklerin rezeksiyona uygun olmayan hepatoselüler kanser (HSK) hastalarında kullanım onayı alınmış oldu. Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında ise reçine küreciklerin kullanım onayı Gray'in iki adet çalışmasını takiben FDA tarafından onayı 2002 yılında verildi. (8, 9).

3. Ticari Formlar

Y90 için iki çeşit radyofarmasötik bileşen mevcuttur; 1: Cam kürecikler olan SIRSpheres® (Sirtex Medical Europe, Bonn, Almanya); ve 2: Reçine kürecikler olan TheraSphere® (BTG International, London, Birleşik Krallık) (Tablo 1). Ülkemizde iki taşıyıcının da karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinde kullanım izni mevcuttur.

Cam kürecikler tanecik bazına 50 kat fazla radyasyon yüklenmeye uygun olup totalde bileşen verilmiş miktarı azdır ve %0.9'luk sodyum klorür (NaCl) çözeltisi ile uygulanmaları gerekir. Cam kürecik kullanıldığında embolizan efekt yok denecek kadar azdır.

Reçine küreciklerin tanecik başına yüklenebildiği Y90 miktarı az olduğundan toplamdaki bileşen miktarı fazladır. Bu uygulamanın cam küreciklere göre daha yavaş sürdürülmesi anlamına gelir. Buna ilaveten reçinenin iyonik özelliği sebebiyle de Y90 yüklü partiküllerin %5'lik dextroz çözeltisi ile verilmesi gerekir.

Bir diğer radyoembolizan ajan ise son yıllarda geliştirilen Holmium-166 partikülleridir. Bunlar QuiremSpheres® ticari ismiyle bulunup kendi yazılımı ve

TARE öncesi planlama enjeksiyonu için de hastaya özel hazır olarak gelmektedir. Bu ürünün avantajı, bileşenindeki poly-L-laktik asit sebebiyle kantitatif SPECT ve MR ile de görüntülenebilmeleridir (10).

4. Mekanizma ve Teknik

Karaciğer tümörlerinin kanlanması %80 hepatik arter tarafından sağlanırken normal parenkimin kanlanması portal venöz sistem üzerinden sağlandığı bilinmektedir (11).

3 cm'den küçük karaciğer lezyonlarında rezeksiyon kürativ kabul edilmekle birlikte gerek biliyer gerekse vasküler komşuluklar sebebiyle bu yaklaşımın gösterilemediği birçok hasta mevcuttur. Bu tür olgularda süperselektif radyoembolizasyon ya da diğer adıyla radyasyon segmentektomi tekniği uygulanabilir. Bu teknikte iki segmentten daha az tutulumlu lezyonlarda en küçük distal besleyici arteriyel dal selektif olarak kateterize edilerek mümkün olan en yüksek doz radyasyon intraarteriyel olarak uygulanabilir. Böylelikle tümör radyasyonu dozu maksimumda tutulurken çevre parenkimin minimal radyasyon alması sağlanabilir(12).

Radyasyon segmentektomi, yani ilgili kitlenin bulunduğu karaciğer segmental arterinin süperselektif kateterizasyonunun ardından Y90 verilmesi işleminin son derece etkili olduğu ve 5 yıllık genel sağkalımının %75'in üzerinde olduğu gösterilmiştir (13). Padia ve ark. ise radyasyon segmentektomi ile TAKE yapılan hasta gruplarını karşılaştırdıklarında genel yanıt oranları %84'e karşın %58 olarak tespit edilerek TARE'nin etkinliğini vurgulamışlardır.

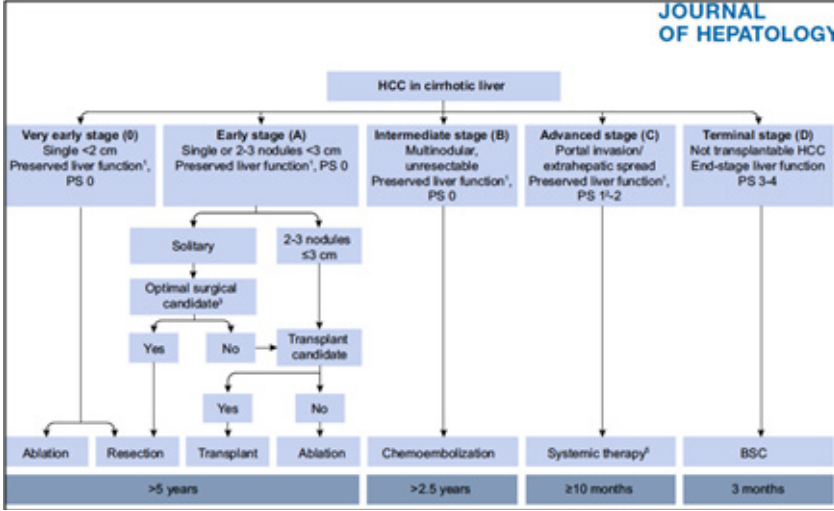
Radyasyon lobektomi; özellikle karaciğer sağ lob ile sınırlı hastalığı olan kişilerde yüksek doz radyasyonun lobar olarak verilmesi ile birlikte iki etki gözlenir; birincisi tümör dokusunun ablasyonu ve küçülmesi, ikincisi ise çevre sağlıklı karaciğer parenkiminin atrofisi ile birlikte geriye kalan sol lob dokusunun göreceli hipertrofisidir(14). Bu şekliyle işlemin kendisi ipsilateral neoadjuvan portal ven embolizasyonu (PVE) işlemine de alternatif oluşturmaktadır.

5.1. Endikasyon ve Hasta Seçimi

Rezeksiyona uygun olmayan primer ve skonder karaciğer tümörlerinde kullanılabilirlikle birlikte uygun hasta seçimi multidisipliner tümör konseyi ile sağlanmalıdır. Bununla birlikte genel olarak aday hastanın beklenen sağkalımının 3 aydan fazla olması ve ECOG skorunun 2'den küçük olması istenir(15). TARE, metastatik karaciğer hastalıklarında genel olarak mevcut kemoterapi rejimine

adjuvan olarak kullanılmakla birlikte son yıllarda ilk basamak tedavisi (16) ve neoadjuvan tedavide(17) de kullanımı yer bulmaktadır.

Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sınıflamasında (Şekil 1) hala net olarak işaret edilmemiş olmakla birlikte birçok merkezde TAKE yanıtı iyi olmayan hastalarda 2. veya 3. basamak tedavisi olarak halihazırda kullanılmaktadır. Ayrıca portal ven trombozlu hasta grubunda TARE kullanımı TAKE'ye göre tavsiye edilmektedir(18).



Şekil 1: Barcelona Karaciğer Kanseri Sınıflaması(BCLC) tedavi yaklaşımı şeması

5.2. Kontrendikasyonlar

- Klinik anlamlı ekstrahepatik tümör yükü olması
- Tümör volümünün karaciğer dokusundan >%50'sini işgal etmesi
- Hepatopulmoner şantın >%20 olması
- Bilirubin > 2 mg/dL olması
- Son 3-4 hafta içerisinde Kapesitabin alınmış olması
- VEGF inhibitörleri ile son 4-6 hafta içerisinde tedavi alınmış olması
- Tam portal ven trombozu(19) yer almaktadır

6. Tedavi Sürecinde Radyoloji

6.1. Ultrasonografi

Ultrason, karaciğer görüntülemesinde en erişilebilir, hızlı tetkik yöntemi olup kullanıcı bağımlı olması başlıca dezavantajıdır. HSK tespitindeki

sensitivitesi ise %78-90 arasında bildirilmiştir(20). Son yıllarda kontrastlı ultrason ve ek birtakım 3D aplikasyonlarla US görüntüleme alınabilecek bilgi miktarı artmıştır.

6.2. Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi (BTA)

Çok detektörlü ve çok kesitli BT teknolojisindeki gelişmelerle birlikte milimetre altı kalınlıkta ve multifazik görüntüler elde edilebilir olmuştur. Yeni geliştirilen dual-energy BT cihazları sayesinde iki farklı enerji kaynağı ile görüntü elde etmek mümkün olmuş, böylelikle özellikle vasküler kitlelerin tespiti daha düşük radyasyon dozuyla tespit etmek mümkün hale gelmiştir(21). Perfüzyon BT protokolleri ise özellikle tedavi cevabını takipte ek bilgi sağlamaktadır. BT'nin >1cm'lik HSK lezyonunu sensitivitesi %58-93 arası değişmektedir(22).

TARE endikasyonu değerlendirilmesinde gerek tümör volümü – sağlıklı karaciğer dokusu karşılaştırması gerekse portal venin durumu ve ekstrahepatik tümör yayılımı gibi konuları değerlendirmede BT önemli bir role sahiptir.

6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET-BT'nin karaciğer primer tümörleri ve kolorektal kanser metastaz hastalarının toplam %20'sinde tedavi değiştirici rolü olduğu bilinmektedir(23).

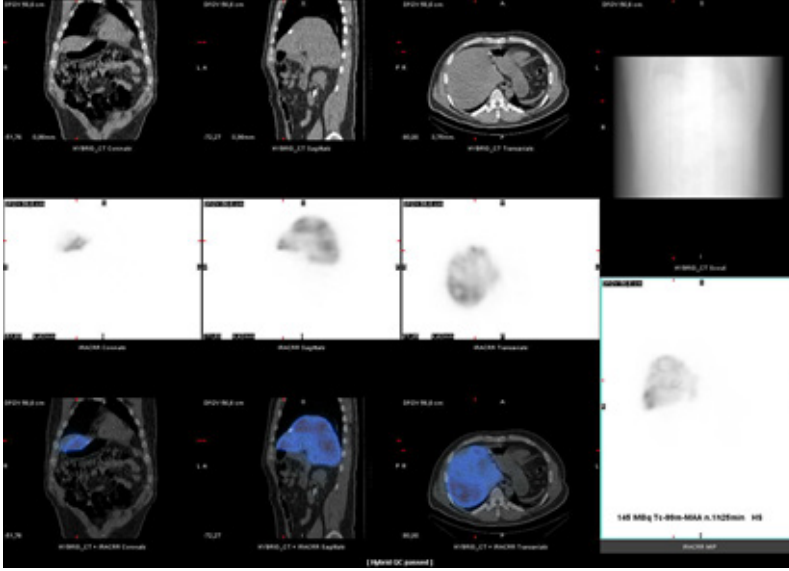
6.4. Manyetik Razonans Görüntüleme (MRG)

Son yıllarda artefakt kontrolü, hızlanan sekanslar ve artan çözünürlükle birlikte MR, karaciğer kitlelerinin karakteristiğini belirlemede başlıca modalite haline gelmiştir. Özellikle difüzyon ağırlıklı ve ADC sekanslarının da eklenmesiyle küçük HSK odaklarının tespit edilebilirliği belirgin şekilde artmıştır (sf 78 ref 12). Bir diğer uygulama olan MR-elastografi (MRE) ise özellikle karaciğer fibrozu hastalarında ek bilgiler sağlamaktadır. Buna ilaveten hepatobiliyer kontrast maddelerin (Multihance®, Primovist®) kullanılmasıyla da özellikle geç faz (>20dk) sekanslarda HSK kitlelerinin sinyal kaybı göstermesi özelliği tanıda çokça kullanılan bir özellik olarak yer almıştır. MR görüntülemenin <1cm'lik HSK kitlelerinde sensitivitesi %80-88, spesifitesi ise %93-97 olarak bildirilmiştir(23). MDBT ve PET ile birlikte tüm TARE adayı hastalarda vazgeçilmez bir tetkik olarak tanı algoritmasında yerini çokça almıştır.

6.5. TcMAA-Anjiyografi

Gerek abdominal vasküler anatomisinin daha iyi anlaşılması için gerekse Yttrium tedavisi için bir planlama metodu olması ve akciğer şantını ortaya

koyması açısından Tc-MAA anjiyografisi (Şekil 2) TARE için vazgeçilmez bir tanı basamağı olarak karşımıza gelir. Anjiyografi esnasında normal ve varyant besleyici dallar detaylıca tetkik edilir. Bu işlem tedavi aşamasından genellikle 1 hafta önce yapılabileceği gibi bir gün öncesi veya aynı gün işlemi olarak uygulayan merkezler de mevcuttur. MAA verilmesi sonrasında hasta SPECT ile taranır ve olası şantlar ölçülür; uygunluk söz konusuysa TARE tedavisine geçilir.



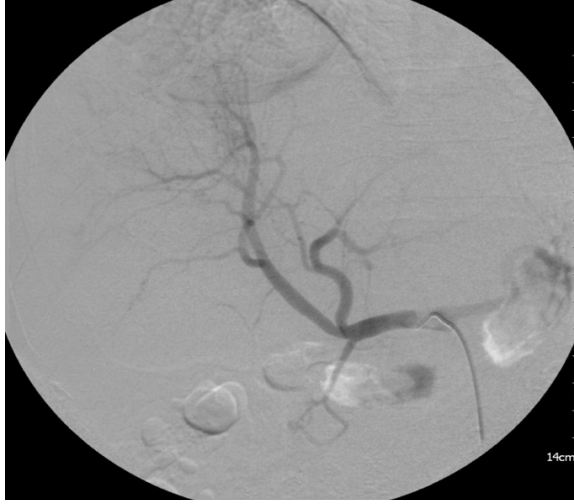
Şekil 2: Tedavi planlamasında selektif olarak karaciğere MAA verilmesini takiben SPECT tetkiki

5.6. Anjiyografi / Radyoembolizasyon

MAA verilmesini takiben Yttrium tedavisi için herhangi bir kontredikasyon olmadığını anlaşılmasını takiben asıl tedavi edici anjiyografiye sıra gelmiştir (Şekil 4). Genellikle çölyak trunkus ve hepatik artere Cobra veya Sim-1 kateter ile girilir, sonrasında teleskopik yöntemle mikrokateterler vasıtasıyla (2-2.7 F çapında) selektif olarak ilgili karaciğer lobu veya segmenti kateterize edilir, ve planlamaya uygun dozda cam veya reçine küreciklere yüklü Y90 maddesi anjiyografik kontrol altında verilir. Anjiyografi işlemi multaka SMA'nın da detaylı incelenmesini gerektirir zira aksesuar ve/veya replaced hepatik arter varyantı önem arz etmektedir. MAA anjiyografisi esnasında olası paraziter dallar veya Y90 verilmesi açısından tehlike oluşturacak dallar (gastroduodenal arter, sistik arte, sağ gastrik arter, frenik arter, falsiform arter vb gibi) tespit

edildiğinde bu dallar koiller vasıtasıyla selektif olarak embolize edilmektedir. Bu planlama doğru yapılmadığında gastrointestinal sistemde ülser ve nekrozlara varabilen yan etkiler çıkması olanaklaşmaktadır.

TARE tedavisi sonrasında da hastalar SPECT ile tetkik edilir; buradaki amaç ilgili dozun planlanan yerlere verildiği, ekstrahepatik olarak dağılmadığının tespitidir.



Şekil 3: TARE öncesi planlama anjiyografisinde selektif hepatik arter kateterizasyonu

7. Takip

Radyolojik takip, yani tedavi cevabının değerlendirilmesi amacıyla dünya sağlık örgütünün RECIST kriterleri kullanılmaktadır(24). Takip esnasında bu kriterlere göre lezyon ölçümü yapıldığında sonuç başlıca 4 kategoride sınıflanır: Tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon.

Ancak şu husus gözden kaçmamalıdır ki, tedaviye yanıt olarak tümör içerisinde oluşan nekroz ve çevresel dokudaki reaksiyonlar ile bazen metrik ölçümler yanıltıcı olabilmektedir. Bu nedenle EASL ve AASLD toplantılarının konsensüslerine istinaden lokal ablatif karaciğer tümörlerinde RECIST değil mRECIST kriterlerinin uygulanmasını tavsiye etmektedir(25, 26). Tavsiye edilen takip aralıkları işlem sonrası 3. ve 6. ay, sonrasında ise 6 ayda bir olmak üzere genellikle BT ve MR ile kombine olarak yapılmasıdır. Bazı vakalarda PET de ek bilgi verebilecektir.

8. Nükleer Tıp Servisinde TARE Hastası Hazırlığı Ve İşlem Sonrası Takibi

Antiemetik ve analjezik desteğin yanı sıra ödem engelleyici etkisi sebebiyle kortikosteroid verilir. Proton pompası inhibitörleri ve bol hidrasyon ile yatan hastaya destek tedavileri başlanır. Bilyodijestif anastomozu olan hastalarda antibiyoterapi de eklenir.

Tedavinin akut yan etkileri olan ağrı, bulantı ve kusma genellikle ilk 2 günde azalarak devam eder. Kısa süreli bir karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği görülebilir. Duruma göre pankreatik arterin koiller ile embolizasyonu sonrasında amilaz ve lipaz yüksekliği de görülebilir ancak genellikle asemptomatik seyredir. TARE'nin genel yan etki profili benzer alandaki tedavi olan TAKE'ye göre daha hafif seyirlidir.

9. TARE'nin Etkinliği

TARE, karaciğerin primer ve sekonder tümörlerindeki etkinliği çeyrek asırdır tetkik edilen ve literatürde oldukça fazla kaynak ile kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Son yıllardaki geniş randomize kontrollü çalışmalar TARE'nin metastatik kolorektal kanserlerinde (mKRK) ve HSK'de ilk sınıf tedavi olması konusunda hayal kırıklıklarına yol açan sonuçlar gösterse de mevcut sistemik tedavilere çok iyi bir tamamlayıcı olduğu ve düşük yan etki profiliyle tercih edilebilecek bir seçenek olduğu konsensüsü yaygın olarak kabul edilmektedir. İmmünterapinin de yaygınlaşmasıyla birlikte önümüzdeki dönemde TARE'nin kişiselleştirilmiş tedavi şemalarındaki yeri ve katkısı umut vaat etmektedir.

• HSK

Ara ve ileri evre HSK'lere yaklaşımda yıllardır TAKE yer alırken son yıllarda yapılan birkaç meta-analizle TARE'ye üstün bir etkinlik söz konusu olmadığı ortaya konmuştur(27, 28). Subgrup analizi yapan birkaç çalışmada da portal ven trombozu varlığının TARE etkinliğini etkilemediğini ortaya koydu. Ayrıca Salem et al, 2018 tarihli analizinde TARE'nin tüm lokorejyonal HSK tedavilerine kıyaslanabilir bir genel sağkalım, sistemik tedavilere göre ise üstün bir sağkalım sağladığını ortaya koydular.

• İntrahepatik Kolanjiyoselüler Kanser (KSK veya CCC)

Kolanjiyokarsinomların %10-15'lik kısmı bu tümör türündendir. Hastaların >%80 cerrahiye uygun olmayıp ortalama sağkalımı 3 yıl olarak bilinmektedir. Cuchetti et al., bu kanser türünde TARE ile ortalama sağkalımın

sistemik tedaviye göre uzun olduğunu ortaya koydu (24'e karşın 19 ay). Bu hasta grubunda TARE ile TAKE'ye göre daha az toksisite görüldüğü bilinmektedir.

- *Kolorektal kanser metastazı (mKRK)*

Kolorektal kanserli hastaların %20-25'i tanı esnasında karaciğere metastaz yapmış durumdadır. Hastalığın herhangi döneminde karaciğer metastazı geliştirme oranı ise %70 olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalar genel sağkalıma belirgin katkısını göstermekten uzak olsa da karaciğere sınırlı progresyonsuz sağkalım oranlarının sistemik tedaviye göre belirgin olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Hastalığın ilerleme süresini uzattığı, genel sağkalımı ise sağ lob tümörlü mKRK hasta gurubunda uzattığı tespit edilmiştir. ESMO kılavuzuna göre metastatik kolorektal kanser 3 alt guruba sınıflandırılmıştır; rezektabl – karaciğer dominant, sınırda rezektabl ve cerrahiye uygun olmayan karaciğer dominant hastalık. TARE bu son grupta etkin bir rol edinebilecektir.

- *Nöroendokrin Tümör (NET)*

Gastrointestinal NET hastalarının %50sinde tanı anında karaciğer metastazı mevcut olup hastalığın seyrini primer tümörden çok karaciğer tutulumu belirlemektedir. NET'in intraarteryel tedavilerinde TAKE ve TARE arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları açısından yapılan retrospektif bir analizde anlamlı farklılık saptanmamıştır(29).

- *Meme kanseri*

Heterojen bir hasta grubu olmakla ve bu gurupta TARE ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte yapılan analizlerde ileri evre, karaciğer dominant metastatik meme kanseri hastalarının TARE'den genel sağkalım yönünden fayda görebileceği gösterilmiştir. Tüm tedavi seçeneklerinin kullanıldığı ileri evre meme ca hastalarında, özellikle kemoterapisiz dönemlerde araya TARE seansları ile girildiğinde tümör kontrolü anlamında faydalar gözlenmiştir. Feretis ve ark.'ın analizinde tümör kontrol oranı %81 olarak ortaya çıkarken beklenen sağkalım oranları 11,3 ay olarak hesaplanmıştır. Yakın gelecekte TARE, ileri evre metastatik meme kanseri hastalarında da yaygın kullanım alanı bulabilecektir. Bu hasta grubunda hepatosit spesifik MR kontrast maddeli çekimler ve sekansiyel TARE planlaması son derece önemlidir.

10. TARE ve Yan Etkileri

Ekstrahepatik komplikasyonlar:

- Pansitopeni: Yttrium'un hematopoez baskılayıcı özelliğinden kaynaklanmakla birlikte son yayınlarda bu etki bildirilmememektedir.

- Radyasyon pnömonitisi: TARE esnasında tümör içi arteriovenöz şantlar aracılığı ile Y90'ın bir kısmı mutlaka akciğere geçer. Bunu öngörmenin yolu ise daha önce bahsedilen Tc-MAA-anjiyografisi sonrasındaki SPECT incelemidir. Pnömonit kısa sürede öldürücü seyredebilen bir komplikasyondur.

- Gastrointestinal ve pankreatik yan etkiler: Hedef dışı embolizasyon ile yakın ilişkili yan etkilerdir. Genellikle Y90'ın istenmeyen organlara verilmesiyle görülürler. Oluşacak mukozal ülserler genellikle konservatif tedaviye iyi yanıt vermez, cerrahi gerekebilir. Pankreatit meydana gelmesi durumunda ise hastane kalış süresi belirgin uzayacaktır.

İntrahepatik komplikasyonlar:

- Radyasyon kolesistiti: Sistik artere Y90 verilmesi sonucu kesede iskemi ve ödem meydana gelecektir. Genellikle işlem sonrası SPECT tetkikinde böyle bir durum görülecektir. Konservatif tedaviden kolesistostomi ve kolesistektomiye kadar halihazırda bilinen tedaviler uygulanabilir.

- Safra yolları hasarı: Gerek embolizan efekt gerekse radyasyon hasarı ile safra yolları etkilenebilir çünkü safra yolları beslenmesi direkt hepatic arter yoluyla sağlanmaktadır. Bu komplikasyon yönetiminde de konservatif tedavilerden ERCP ve PTK'ya kadar seçenekler mevcuttur.

- REILD (radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı): İşlem sonrası ilk 2 ayda belirgin asit ve sarılık ile karakterize bir durumdur. Kanda karaciğer fonksiyon testleri yükselmeksizin safra enzimlerinin yükselmesi bu tanıyı düşündürmelidir. Hasar mekanizmasında tedavi esnasındaki Y90'ın sağlıklı karaciğer dokusuna olan etkilerinin olduğu tahmin ediliyor. Önlemek için ise steroid ve ursodeoksikolik asit protokolde yer almalıdır.

11. Sonuç

TARE, karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinin tedavisinde etkili bir yöntem olup mevcut veriler ışığında HSK ve mKRK'da klinik kullanımı kanıtlanmıştır. Cam ve reçine küreciklerin kullanıma girmesiyle birlikte karaciğer malignitelerinde etkinliği sayısız çalışmalarca çalışılmış ve veriler ortaya konmuştur. Hastalarda hastalık evresini düşürme, nakil için köprü vazifesi görme ve nadiren de olsa küratif sonuçlara kadar varan bir yelpazede tedavi seçeneği olarak karşımıza gelmektedir.

2016'da Saleem ve ark., TARE ve TAKE grubu hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında hastalık progresyon süresinin Y90 grubunda belirgin uzun olduğuna işaret ederken genel sağkalıma belirgin etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Bu durum, Y90'nın lokal kontrol üzerindeki belirgin etkisine

vurgu yaparken, karaciğerde lokal kontrolün genel sağkalıma etkisinin olmadığını anlaşılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte TAKE'ye göre daha yüksek hayat kalitesi sunması, diyare ve hipoalbuminemi gibi yan etkilerinin daha düşük oranda görülmesi ve hastaların evere düşürülerek transplant adayı haline gelmelerinin hızı ve etkinliği açısından düşünüldüğünde TARE'nin potansiyel faydalarının seçilmiş grup hastalarda TAKE'ye üstün olduğu görülmüştür(30).

Gerek ilgili tümörlerde palyasyon dışındaki olası etkileri gerekse diğer solid tümörlerin tedavisinde kullanımı ile ilgili yürümekte olan çalışmaların ufuk açacağı şüphesizdir. Düşük yan etki profili tedavinin başlıca avantajı olup detaylı bir hazırlık anjiyografisi ile Y90 tedavisi esnasında öngörülebilecek komplikasyonları en aza indirmek mümkündür.

12. Referanslar

1. Hackl C, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(11):1475-81.
2. Hsu YN, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. A new classification scheme for recurrent or metastatic colon cancer after liver metastasectomy. *J Chin Med Assoc.* 2011;74(11):493-9.
3. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2210-8.
4. Ariel IM. TREATMENT OF INOPERABLE PRIMARY PANCREATIC AND LIVER CANCER BY THE INTRA-ARTERIAL ADMINISTRATION OF RADIOACTIVE ISOTOPES (Y90 RADIATING MICROSPHERES). *Ann Surg.* 1965;162(2):267-78.
5. Mantravadi RV, Spigos DG, Tan WS, Felix EL. Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology.* 1982;142(3):783-6.
6. Herba MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, Boos GJ, Rosenthal L, Atri M, et al. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology.* 1988;169(2):311-4.
7. Wollner I, Knutsen C, Smith P, Prieskorn D, Chrisp C, Andrews J, et al. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. *Cancer.* 1988;61(7):1336-44.

8. Gray BN, Anderson JE, Burton MA, van Hazel G, Codde J, Morgan C, et al. Regression of liver metastases following treatment with yttrium-90 microspheres. *Aust N Z J Surg.* 1992;62(2):105-10.

9. Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, Anderson J, Klemp P. Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol.* 1989;42(3):192-6.

10. van de Maat GH, Seevinck PR, Bos C, Bakker CJ. Quantification of holmium-166 loaded microspheres: estimating high local concentrations using a conventional multiple gradient echo sequence with So-fitting. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35(6):1453-61.

11. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954;30(5):969-77.

12. Saini A, Wallace A, Alzubaidi S, Knuttinen MG, Naidu S, Sheth R, et al. History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(1).

13. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, et al. Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2018;287(3):1050-8.

14. Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF, et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(6):1587-96.

15. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(1):91-9.

16. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):1723-31.

17. Van den Eynde M, Flamen P, El Nakadi I, Liberale G, Delatte P, Larsimont D, et al. Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. *Clin Nucl Med.* 2008;33(10):697-9.

18. Kokabi N, Camacho JC, Xing M, El-Rayes BF, Spivey JR, Knechtle SJ, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer.* 2015;121(13):2164-74.

19. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):13-23.
20. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepato Int.* 2010;4(2):439-74.
21. Lv P, Lin XZ, Li J, Li W, Chen K. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method. *Radiology.* 2011;259(3):720-9.
22. Kim SH, Choi BI, Lee JY, Kim SJ, So YH, Eun HW, et al. Diagnostic accuracy of multi-/single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the milan criteria before liver transplantation. *Intervirology.* 2008;51 Suppl 1:52-60.
23. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(7):1323-9.
24. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S41-55.
25. Paprottka PM, Jakobs TF, Reiser MF, Hoffmann RT. Practical vascular anatomy in the preparation of radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(3):454-62.
26. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(10):1571-93.
27. Ludwig JM, Zhang D, Xing M, Kim HS. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2017;27(5):2031-41.
28. Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med.* 2018;15(3):299-310.

29. Egger ME, Armstrong E, Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Philips P, Shah M, et al. Transarterial Chemoembolization vs Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: A Multi-Institutional Analysis. *J Am Coll Surg*. 2020;230(4):363-70.

30. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-63.e2.

BÖLÜM XIII

TRAVMATİK KANAMALARDA GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ

Interventional Radiology in Traumatic Bleedings

SINAN DENİZ¹

¹*Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich, Germany*

E-mail: sinan.deniz@med.uni-muenchen.de

ORCID: 0000-0002-9887-2864

1. Giriş

Embolizasyon, karın içi organları besleyen veya ekstremitelerin perfüzyonunu sağlayan atardamarların bilinçli ve kontrollü olarak kapatılması işlemidir. Günümüzde travmatik kanamalarda sıklıkla başvurulmuş minimal invaziv ve endovasküler yöntem, yaklaşım olarak cerrahi yöntemlere göre daha az doku hasarına yol açar. Bununla birlikte daha az kan ürünü nakli ve daha kısa hastane kalış süresi gerektirmesiyle hastaların hızlıca taburcu olmasına belirgin katkı sağlar (1). Anjiyografik olarak damarın kapatılması esnasında prensip olarak mekanik bir tıkaç oluşturma etkisinden ve endotelial inflamatuvar cevaptan da faydalanılır. Partikül ve sıvı embolizan ajanlar ile daha distal bir damar kapanması elde edilirken iskemi ve nekroz riski de diğer embolizan ajanlara göre daha yüksek olur.

Son yıllarda kesici ve künt travma olgularında cerrahi tedaviler yerini giderek girişimsel radyolojiye bırakmıştır. Endovasküler olarak ilgili alan veya organın embolize edilerek hemostazın sağlanması hastalar için belirgin konfor ve hız getirirken komplikasyonların azalması ile birlikte hastanede kalış sürelerine de olumlu olarak yansıtıldığı gösterilmiştir.

Tüm sağlık kuruluşlarındaki bilgisayarlı tomografi erişimini üst düzey olması hesaba katıldığında kanama olgularında tanısal anjiyografi ihtiyacı son yıllarda belirgin ölçüde azalmış durumdadır (2).

2. Embolizasyonda Genel Prensipler

Hazırlık

Klasik olarak acil cerrahi ve/veya ortopedi ekibinin travmalı hastayı değerlendirilmesini takiben hemodinamik stabiliteden bağımsız olarak girişimsel radyoloji ile iletişim kurularak yapılacak anjiyografik embolizasyon işlemi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Son dekadda özellikle hibrid ameliyathanelerin kullanımının yaygınlaşması sebebiyle bu tür durumlarda vaka yönetimi hızlanmış ve kolaylaşmıştır (3).

Özellikle kompleks pelvik kırıklarda erken embolizasyonun sağkalıma belirgin katkısı kanıtlanmış durumdadır (4). Girişimsel radyoloji cemiyetinin (Society of interventional radiology – SIR) kılavuzlarına göre travmatik hastaya endovasküler yaklaşımda GR ekibinin erişimi 60 dakika altında olmalıdır (5).

Olgunun BT-Anjiyografi (BTA) görüntülerinin hızlıca değerlendirilip ilgili organ veya damar hasarının tespiti ve kullanılacak embolizasyon tekniğinin hızlıca tayini açısından hayati rol oynamaktadır.

Kritik durumlarda böbrek fonksiyon testleri önemini yitirip yerini hızlı hemostaza önelemektedirken daha hafif travmatik kanamalı durumlarda pıhtılaşma parametreleri düzeltilip böbreklerin korunması adına ivedi hidrasyon sağlanmalıdır.

Girim Yeri

Damar erişimi açısından femoral, radyal ve brakial arterler kullanılabilir. Ultrasonun yaygınlığı sebebiyle damar girimleri sonografi kılavuzluğunda yapılmalıdır. Genellikle 5 F çapında bir damar kılıfı, kateter çeşitleri ve embolizasyon ajan kullanımı açısından yeterli olanaklar sunacaktır. Pelvik kırıklarında stabilizasyon sebebiyle kasık girimi zorlu olduğunda radyal arter tercih edilmek zorunda kalınabilir. Genç hastaların damarları vazospazma daha meyilli olabilir. Büyük damar hasarında genel olarak koiller tercih edilirken küçük damar kanamaları söz konusu olduğunda gelfoam, partikül veya glue tercih edilebilir. İşlem sonunda girim yeri el ile basılarak kapatılabileceği gibi kapatıcı cihaz kullanılarak da hemostaz sağlanabilir. Bazı majör vasküler yaralanmalarda acil olarak resüsitatif aort balonu (resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta - REBOA) kullanımı da hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu gibi durumlarda karşı kasığın da eşzamanlı kateterizasyonu, sonrasında çıkarılacak aortik balon kateterinin girim yeri hemostazı kontrolü açısından gerekebilecektir. İlgili organ veya anatomik bölge kanaması masif ise ve hastanın durumu da instabil ise nonselektif bir embolizasyon, tercihen gelfoam kullanılarak çekinmeden yapılabilecekken hastanın genel durumunun

elverdiği durumlarda daima selektif kateterizasyon ve embolizasyon tercih edilmelidir.

Anjiyografi Masası

Anjiyografi masasında kullanım amacına uygun renkte ve hacimde enjektörler, ayırt edilebilen kaplar mevcut olmalı. Sıvı embolizan ajan kullanılacaksa hazırda ayrıca dekstroz bulundurulmalı. Embolizasyon için kullanılan enjektörler, kateter yıkama veya anjiyografi işlemi için kullanılmamalıdır. Tipik bir anjiyografi masası için bkz.: Resim 1.



Resim 1: Embolizasyon işlemi için hazırlanmış standart bir anjiyografi masası

Embolizasyon

BTA sonrası kanama lokalizasyonu tespit edilen olgularda anjiyografik olarak ilgili makro ve mikrokaterlerin seçilmesi sonrasında uygun kılavuz tellerin kullanılmasıyla kanama alanına varılır ve patolojiye veya organa uygun olan embolizasyon yöntemi uygulanır. Yaygın kanamalar ve çoklu kan akımı olan bölgelerde (ör.: karaciğer, pelvis) nonselektif embolizasyon uygulanabilir. Hastanın görece stabil olduğu ve ilgili kanayan organın tekli kanlanması söz konusu olduğu alanlarda (ör.: böbrek ve dalak) selektif kateterizasyon ve dikkatli bir embolizasyon gereklidir. Lomber arterler, interkostal arterler ve kas içi arterlerinde ise yaygın kollateral akımını akılda bulundurmakta fayda var, zira proksimal embolizasyon uygulandığında kollateral vaskülarizasyon ile ilgili kanama bölgesi tam olarak embolize edilemeyebilir bu da işlem başarısını belirgin ölçüde azaltabilir. Bu alanlardaki kanamalarda mümkünse ilgili segmentin distaline geçerek back-door-front-door-coiling denen lezyon sonrası ve öncesinin koillerle kapatılması (diğer adıyla sandviç tekniği) tekniği uygulanmaya çalışılmalıdır.

Embolizasyon esnasında partikül kullanacak operatörlerin sıklıkla aşına olduğu bir konu da bu partiküllerin zaman zaman kateter içerisinde kümelenmeleri olasılığıdır. Bu durum hedef dışı embolizasyona yol açabileceğinden sık aralıklarla serum fizyolojik (SF) ile kısa ve nazik enjeksiyonlar yapılarak kateterin yıkanması gerekmektedir.

Bir diğer husus ta travmatik arteriyoenöz fistül (AVF) söz konusu olduğunda ilgili embolizan ajanın pulmoner dolaşıma geçmesi ihtimaline karşın partikül ve sıvı embolizanların kullanılmaması gerekliliğidir. Bu gibi patolojilerde büyük boyutlu koiller veya metalik tıkaçlar hatta bazı durumlarda stent-graftlar da rahatlıkla kullanılabilir.

3. Malzeme Seçimi

3.1. *Spongostan veya Gelfoam*

Travmatik kanamaların embolizasyonunda en sık kullanılan üründür. Yaygın bir kanama söz konusu olduğunda, eşlik eden vazospazm da hesaba katıldığında olası bir süperselektif kateterizasyonun mümkün olmadığı durumlarda hemostazın sağlanması için rahatlıkla kullanılabilir bir üründür. Kolay bulunan, uygun fiyatlı ve hayvan derisinden elde edilen biyolojik bir üründür. Süngerimsi yapısı intrensik hemostaz elementlerini tetiklemez ancak trombosit agregasyonuna yol açma suretiyle tıkaç oluşturur (6). Hem kesip yuvarlak silindirler şeklinde hazırlanıp iğne ve kateterlerden biyopsi ve kateterizasyon işlemleri sonrasında uygulanabilir hem de küçük parçalara ayrılıp iki enjektör ve 3 yollu musluk vasıtasıyla SF veya kontrast madde ile jel haline getirilerek ilgili kateter içerisinden kanama odağına anjiyografik olarak uygulanabilir (bkz. Şekil 4b). Geçici embolik bir ajan olup potansiyel olarak revaskülarizasyon 2 ile 16 hafta arasında gerçekleşebilir (7). Tek başına uygulanabileceği gibi distale gelfoam, proksimale koil embolizasyon şeklinde kombine kullanımı da söz konusudur.

3.2. *Mikrokürecikler veya Partiküller*

Hali hazırda miyom ve prostat embolizasyonu ile preoperatif tümör embolizasyonunda kullanımı olan partiküller kalıcı embolizan ajan sınıfındadırlar. 40 mikron ile 1000 mikron arası çaplarda ve çeşitli kimyasal kompozisyonda bulunabilirler. Bunlardan polivinil alkol (PVA) olanları kalibre değildir (yani eş çapta değildir) ancak hidrojel veya polietilen glikol partiküller tam istenen çapta üretilmektedir. En sık kullanılan embolizan partikül çap aralığı 200-300 mikron arasındadır. Ancak organ ve arzulanen embolik sonuç

itibariyle çeşitli büyüklükteki partiküller seçilebilecektir. Ticari şeklinin üzerine 5-10 ml kontrast madde eklenerek 3 yollu musluk vasıtasıyla iki enjektör arasında sık tekrarlarla karıştırılarak homojenize edilemelerini takiben damar içinden kontrollü bir biçimde enjekte edilirler.

3.3 Sıvı Embolizan Ajanlar

N-bütül siyanoakrilat (NBCA veya glue) ve etilen vinil alkol kopolimeri (EVOH veya Onyx®) en yaygın kullanılan sıvı embolizan ajanlardır.

Glue kullanımının avantajı çok hızlı etkili olması iken maliyet, öğrenme eğrisinin uzunluğu ve her kullanım sonrası mikrokaterin değişmesi gerekliliği bilinen dezavantajları arasında sayılabilir (8).

Glue radyopak bir ajan olmadığından Lipiodol ile karıştırılarak kullanılması gerekir ki bu da maliyet artıran ana faktörlerden birisidir (bkz. Resim 3b). Glue kullanılırken kateter yıkamada SF değil dextroz kullanılması gereklidir ki iyonik yapısı nedeniyle glue kan veya SF ile presipite olmasın.

EVOH, beyin ve periferal arteriyovenöz malformasyonların (AVM) tedavisine yönelik geliştirilmiş sıvı embolizan ajadır. Kullanımı esnasında kateter yıkamaları için dimetil sülfoksit (DMSO) çözeltisi kullanılmalıdır, bu da DMSO uyumlu kateter gerekliliğini doğurmaktadır. Diğer bir özellik ise onyx'in kullanımından hemen önce ~20 dakika gibi bir süreyle homojenize edilmek için sallanması gerekliliğidir.

3.4. Trombin

Sığır kanından elde edilen ve fibrinojen aktivitesini direkt olarak tetikleyen bu ürün psödoanevrizmalarda perkütan yolla yaygın olarak uygulanmaktadır. Farmasötik olarak toz şeklinde (Tisseel®) mevcut iken gereklilik halinde hacim genişletilmesi için berberinde gelen kollajen ile de karıştırılarak veya ayrı ayrı olarak da kullanılabilir. Genellikle 1000 IU / ml konsantrasyonda bulunur. Ultrasonografi kulavuzluğunda 21 G iğne ile perkütan yolla psödoanevrizmaya (PSA) girilmesini takiben kontrollü ve yavaş bir enjeksiyonla ilgili PSA kesesi pıhtılaşmaya kadar ve içindeki akım sinyali kayboluncaya kadar enjektörle verilir.

3.5. Koiller

Metal spiraller veya diğer adıyla koiller, kalıcı embolizan ajanlar ierisinde en sık kullanılan, hızlı ve efektif sonuç veren ürünlerdir. Genellikle çeşitli fiberlerle (naylon, poliyester, ipek, yün) kaplı platinum sarmallardır. 1 mm'den

22 mm'ye kadar farklı çaplarda ve şekillerde üretilmektedir. İlgili damarın çapına ve hasarın durumuna göre farklı şekilleri ve ölçüleri kullanılabilir (bkz.: Resim 2b). Ayrılabilir ve itilebilir olarak mekanik anlamda sınıflandırılabilirler (9). Ayrılabilir koiller daha maliyetli olup ilgili damarın kapatılmasında kullanım esnasında geri alınabilir olmaları sebebiyle daha güvenli bir seçenektirler. İtilebilir koiller ise kateter içerisinden gönderildikten sonra manipülasyonları zor koillerdir fakat maliyetleri çok daha uygundur. Her ikisinin de birbirine üstün oldukları kullanım alanları söz konusudur.

Mikrokoil kullanılacağı zaman kasık girim kılıfı içerisinden daha uzun bir kılavuz kateter ve onun içerisinden gönderilecek 4 F veya 5 F bir tanısal kateter ile birlikte teleskopik olarak mikrokateter kullanımı ile triaksiyal bir sistem oluşturularak güvenli bir koilleme sağlanabilir. Seçilecek koil boyutu genellikle bulunan damar çapının %20-30 fazlası olmalıdır.

3.6. Stent-Graft Uygulaması

Metal kafes şeklinde olan stentlerin çeperleri PTFE bir membranla kaplı olarak üretildiklerinde graft adını alırlar. Embolizan ajan sınıfında olmamakla birlikte kaplı stentler veya graftlar, psödoanevrizma, AVF ve damar kesilerinde, distal akımın korunmasının şart olduğu orta ve büyük çaplı damar lokalizasyonlarında kullanımı olan ürünlerdir (10, 11). Daha küçük damarlarda kullanımı, açıklık sürelerinin kısa olması sebebiyle tavsiye edilmez (12). Stent-graft uygulamasını takiben hastanın tercihen ikili antiagregan ve sonrasında ömür boyu tekli ilaç ile takip edilmesi gerekliliği bu malzeme kullanıldığında akılda bulundurulması gereken diğer bir husus olarak karşımıza gelir.

3.7. Tıkaçlar

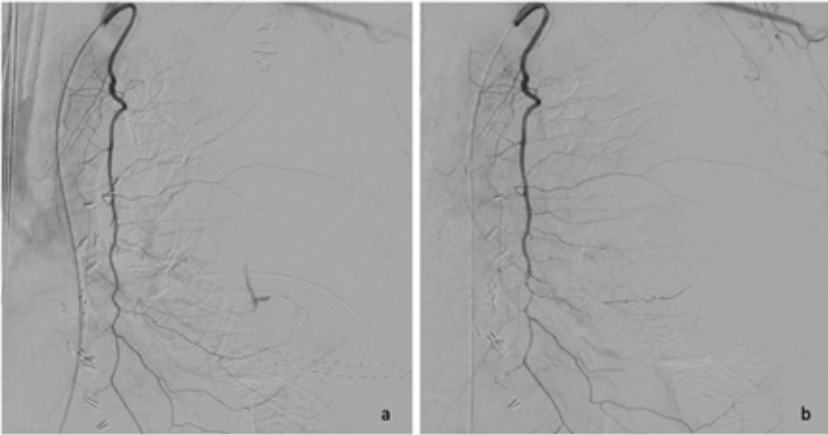
Kardiyolojideki septal tıkaçlardan türetilmiş, örgü şekilli nitinol malzemeden üretilen bu disk şekilli ürünler ilgili damara yerleştirildiğinde mekanik etki ile tromboza yol açarlar. Kateter içerisinden gerekli lokalizasyona ilerletilmelerini takiben saat yönünün tersine vidalanmak üzere serbestleştirilirler. Yerleştirilecekleri damar segmentinden %30-50 daha geniş olanları seçilmelidir. Ticari olarak Amplatzer vascular plug (AVP) ve mikrokateterden ilerletilebilen ve PTFE membran ile kaplı versiyonları olan Microvascular plug (MVP) seçenekleri mevcuttur. AVP veya MVP'lerin üzerine koil ile ek embolizasyon yapmak her zaman mümkündür.

4. Organ Spesifik Yaklaşımlar

4.1. Toraks ve Batın Duvarı

Toraks duvarı kanamalarında başlıca sorumlu damarlar interkostal arterler ve aralarındaki gelişmiş bağlantılardır. Aortadan köken aldıkları seviyeler sebebiyle olası bir anterior spinal arter bağlantısı dikkate alınmalıdır. A. radicularis magna (diğer adıyla Adamkiewicz arteri) bilindiği üzere T7-L2 arası seviyelerde özellikle sol taraftan köken almakta ve istenmeyen embolizasyon sonucu ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilmektedir (13) zira yukarıdan gelen anterior spinal arterle birlikte medulla spinalisin ön 2/3 yüzünün perfüzyonundan sorumlu bir arterdir. Bu sebeple bu seviyelerde embolizasyon işlemleri çok dikkatli yapılmalıdır. Toraks ve lomber bölge kanamalarında sıvı embolizan ajan veya koiller tercih edilir. İşlem sonunda bir üst ve bir alt segment arteri mutlaka kateterize edilip kontrol DSA alınmalıdır.

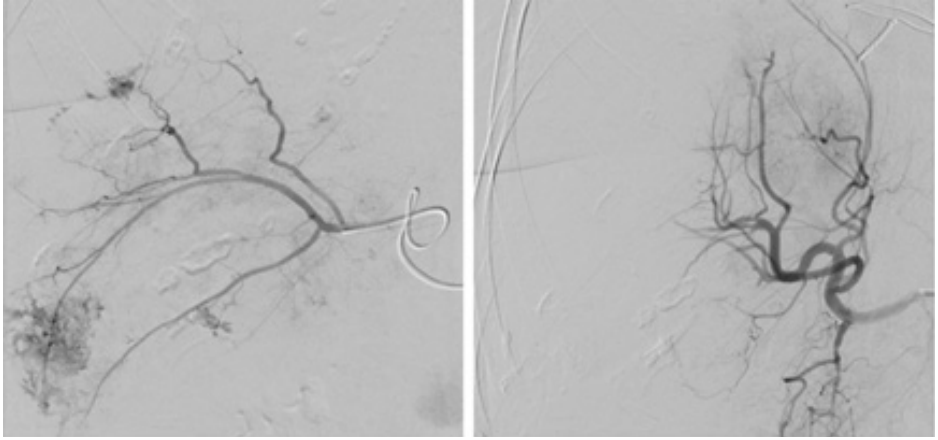
Bir diğer yaygın anastomoz alanı ise internal mamarian arter ile toraks ön duvarı interkostal dalları arasındaki yaygın kollaterallerdir. Bu sebeptendir ki toraks ön duvarı hematomu söz konusu olduğunda internal mammarian arter mutlaka kateterize edilmelidir kontrol edilmelidir (Resim 2a, b). Bu damarların kanamalarında da sandviç koilleme yöntemine başvurulmalıdır.



Resim 2a: Sol toraks ön duvarında kosta kırığı sonrasında sol internal mammarian arter dalından aktif kanama. **b:** İlgili dalın koillerle embolizasyon sonrası görünümü

Retroperitoneal alanda ise genellikle lomber segmental arterler kanamalardan sorumlu olurlar. Bunların dikkatli kateterizasyonu sonrasında alınacak detaylı anjiyogramları takiben altta yatan patolojiye göre spongostan,

Büyük karaciğer travmalarında sadece arteryel değil, portal ven dallarının ve olasılıkla safra yollarının da hasarlandığı göz önünde bulundurulup tamir cerrahi olarak yapılmalıdır. Selektif arteryel kateterizasyon yapılırken karaciğer için partikül embolizasyon kararı alındıktan sonra mikrokateterin sistik arterin distalinde olduğundan emin olunmalıdır (Resim 4a, b). Burada kaçınılmak istenen sistik arterin hedef dışı embolizasyonla tıkanması ile iskemik kolesistit komplikasyonudur. Büyük çaplı parenkimal yaralanmalar sonrasında yapılmak zorunda kalınan nonselektif karaciğer embolizasyonlarını takiben safra yolu iskemisi ve safra kaçakları ile birlikte geç dönem tekrar parenkim kanamaları da bilinen komplikasyonlardandır (15).



Resim 4a: Karaciğer sağ lobda resüsitasyon sonrası iyatrojen hasarla oluşmuş yaygın parenkimal kanama odakları. **b:** Sağ lob segmentlerinin spongostan ile embolizasyonu sonrası hemostaz görüntüleri.

4.4. Böbrek

Bir endarter organı olması sebebiyle en selektif kateterizasyon gerektiren organdır böbrek. Direkt renal arter hasarında stent veya stent-graft kullanılabilirken parenkimal veya segmental arter yaralanmalarında gelfoam, koil veya glue kullanılabilir. Kapsüller ve aksesuar renal arterlerin hepsi anjiyografik olarak iyi tetkik edilmelidir (15). Hasar büyük olduğunda veya tek böbrekli hasta söz konusu olduğunda cerrahi girişim öncelik kazanmakla birlikte renal arter cerrahisinin başarı oranları literatürde görece düşük olarak izlenmektedir (16).

4.5. Dalak

Majör dalak travmalarında proksimal embolizasyon tıkaç ve koillere yapıldığında organın distal perfüzyonu genellikle pankreatik ve gastroduodenal arter üzerinden korunur (17). Daha küçük dalak travmalarında selektif ve distal embolizasyon (koil ve glue ile) başarılı hemostaz için yeterli olmaktadır. Bu müdahaleler günümüzde splenektomi ihtiyacını belirgin olarak azlatmıştır. Dalak embolizasyonu sonrası ateş, pleval efüzyon, pankreatit ve dalak enfarktı beklenen yan etkiler olarak bilinmektedir (18, 19).

4.6. Pelvis

Retroperitoneal kanamalara cerrahi müdahalenin zorluğu göz önüne alındığında bu bölgedeki kanamaların durdurulmasında endovasküler embolizasyon altın standart yöntem olarak yerini almıştır (20). Çok yaygın kollateralizasyonu olan bir topografi olması sebebiyle detaylı anjiyografiler bu alanda önem kazanır. Eksternal iliak arterler kadar internal iliak arterlerin de kontrolü önemlidir. Buna ilaveten inferior epigastrik ve circumflex femoris arterler de küçük ama etkili kanamalara yol açabilirler. Tüm bunların selektif kateterizasyonu olgunun hemostazı açısından önem taşımaktadır. Bu alanda yine gelfoam ve koiller kadar glue ile embolizasyon da mümkündür. Vakaların yaklaşık %20'si tekrar kanayabilir ve ek embolizasyondan fayda görebilirler. Pelvis girişimlerinde göz önünde bulundurulması gereken komplikasyonlar arasında uterus ve mesane nekrozu, kalça iskemisi ve impotans mevcuttur (21).

5. Sonuç

Travmada endovasküler yaklaşım ile embolizasyon, minimal invazif, hızlı ve etkili bir tedavi yöntemidir. Multidisipliner yaklaşım ve yeterli teknik donanım ile birlikte bu hasta grubunda anjiyografik yaklaşım ile hemostaz sağlamanın sağkalıma belirgin olumlu katkısı olduğu kanıtlanmıştır. Uygulayıcı ekibin tecrübesi ve yaygın malzeme seçeneği işlem başarısını direkt olarak etkileyen majör faktörlerdir.

6. Referanslar

1. Singh A, Kumar A, Kumar P, Kumar S, Gamanagatti S. "Beyond saving lives": Current perspectives of interventional radiology in trauma. World J Radiol. 2017;9(4):155-77.

2. Doody O, Given MF, Lyon SM. Extremities--indications and techniques for treatment of extremity vascular injuries. *Injury*. 2008;39(11):1295-303.
3. Ito K, Nagao T, Tsunoyama T, Kono K, Tomonaga A, Nakazawa K, et al. Hybrid emergency room system improves timeliness of angioembolization for pelvic fracture. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(2):314-9.
4. Tanizaki S, Maeda S, Matano H, Sera M, Nagai H, Ishida H. Time to pelvic embolization for hemodynamically unstable pelvic fractures may affect the survival for delays up to 60 min. *Injury*. 2014;45(4):738-41.
5. Padia SA, Ingraham CR, Moriarty JM, Wilkins LR, Bream PR, Jr., Tam AL, et al. Society of Interventional Radiology Position Statement on Endovascular Intervention for Trauma. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(3):363-9. e2.
6. Abada HT, Golzarian J. Gelatine sponge particles: handling characteristics for endovascular use. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007;10(4):257-60.
7. Barth KH, Strandberg JD, White RI, Jr. Long term follow-up of transcatheter embolization with autologous clot, oxycel and gelfoam in domestic swine. *Invest Radiol*. 1977;12(3):273-80.
8. Mavili E, Donmez H, Ozcan N, Akcali Y. Endovascular treatment of lower limb penetrating arterial traumas. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(6):1124-9.
9. Vaidya S, Tozer KR, Chen J. An overview of embolic agents. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(3):204-15.
10. Piffaretti G, Tozzi M, Lomazzi C, Rivolta N, Caronno R, Laganà D, et al. Endovascular treatment for traumatic injuries of the peripheral arteries following blunt trauma. *Injury*. 2007;38(9):1091-7.
11. Parodi JC, Schönholz C, Ferreira LM, Bergan J. Endovascular stent-graft treatment of traumatic arterial lesions. *Ann Vasc Surg*. 1999;13(2):121-9.
12. Johnson CA. Endovascular management of peripheral vascular trauma. *Semin Intervent Radiol*. 2010;27(1):38-43.
13. Chemelli AP, Thauerer M, Wiedermann F, Strasak A, Klocker J, Chemelli-Steingruber IE. Transcatheter arterial embolization for the management of iatrogenic and blunt traumatic intercostal artery injuries. *J Vasc Surg*. 2009;49(6):1505-13.
14. Burdick TR, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Starnes BW, Valji K, et al. Which Arteries Are Expendable? The Practice and Pitfalls of Embolization throughout the Body. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(3):191-203.

15. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*. 2007;11(1):R17.

16. Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, Biffi W, Leppaniemi A, Matsumura Y, et al. Kidney and uro-trauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg*. 2019;14:54.

17. Bessoud B, Denys A, Calmes JM, Madoff D, Qanadli S, Schnyder P, et al. Nonoperative management of traumatic splenic injuries: is there a role for proximal splenic artery embolization? *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):779-85.

18. Raikhlin A, Baerlocher MO, Asch MR, Myers A. Imaging and transcatheter arterial embolization for traumatic splenic injuries: review of the literature. *Can J Surg*. 2008;51(6):464-72.

19. Hamers RL, Van Den Berg FG, Groeneveld AB. Acute necrotizing pancreatitis following inadvertent extensive splenic artery embolisation for trauma. *Br J Radiol*. 2009;82(973):e11-4.

20. Agolini SF, Shah K, Jaffe J, Newcomb J, Rhodes M, Reed JF, 3rd. Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage. *J Trauma*. 1997;43(3):395-9.

21. Hare WS, Holland CJ. Paresis following internal iliac artery embolization. *Radiology*. 1983;146(1):47-51.

BÖLÜM XIV

ARTEMISIA CİNSİNİN GELENEKSEL KULLANIMINA İÇERİKSEL BİR BAKIŞ*

A Content Overview of the Traditional Use of the Genus Artemisia

ISLAM CANSEVER¹ & OZLEM SOGUT^{2*}

¹(Y. Kimg) Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enst.
ORCID: 0000-0002-8013-2518

² (Prof. Dr.) Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
E-mail: ozlemsogut67@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4661-5401

*Sorumlu yazar

1. Giriş

İnsanlar hastalıklarından kurtulmak çareyi tabiatta aramışlardır. 16. yüzyılda iatrokimyanın ortaya çıkışına kadar bitkiler tedavi ve korunma kaynağıydı. Günümüzde, sentetik ilaçların azalan etkinlikleri ve kullanımlarının artan kontrendikasyonları, doğal ilaçların kullanımını yeniden gündeme taşımıştır (1).

Tıbbi ve aromatik bitkiler tedavi amacıyla sadece insanlar için değil, hayvanlar için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Şifalı bitkiler temelde resmi ve geleneksel tıpta kullanılanlar olarak kabul edilirken, aromatik bitkiler aroma ve lezzetleri için kullanılan bitkiler olarak tanımlanır. Elde edilen tarihi kanıtlar, hemen hemen tüm eski uygarlıkların bitkilerin tıbbi kullanımının farkında olduklarını göstermiştir (2).

Damarlı ve çiçekli (vasküler) bitkiler hayatta kalmak için ihtiyaçlarını (hem birincil hem de ikincil metabolitleri) havadan, sudan, minerallerden sağlayan

* Cansever İ. Artemisia abrotanum L bitkisinin bazı kimyasal bileşenlerinin ve özelliklerinin belirlenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2023 inden üretilmiştir.

ve enerjilerini güneş ışığından üreten, güneş enerjisiyle çalışan biyokimyasal fabrikalardır. Birçok bitki türü, kimyasal hammaddeler veya çeşitli bilimsel, teknolojik ve ticari uygulamalar için hammadde olarak ekonomik fayda sağlamaya yeterli miktarlarda ekstrakte edilebilir organik maddeleri biyosentezler ve biriktirir. Doğal maddeler, doğrudan veya dolaylı olarak çok sayıda endüstri tarafından kullanılır ve doğal bitki ürünleri (fitokimyasallar) bunların birçoğunda belirgin bir şekilde yer alır. Örneğin, fitokimyasallar farmasötik, kozmetik, gıda, zirai kimya ve kimya endüstrileri tarafından büyük ölçüde kullanılmaktadır. Ekonomik açıdan önemli olan bu bitkiler, endüstriyel yağlar (hem uçucu hem de sabit), aromalar ve kokular, reçineler (örneğin, reçine ve don yağı), sakızlar, doğal kauçuk, mumlar, saponinler ve diğer yüzey aktif maddeler, boyalar, beşeri ve zirai ilaç üretimi için yeri doldurulamaz kaynaklardır (3).

2. Asteraceae Familyası ve Artemisia Cinsi

Asteraceae, çiçeklerin kapitulada toplanması ve akenlerin tipik meyveleri olarak üretilmesi gibi ortak karakterlere sahip olan, tüm üyelerinde temsil edilen, iyi belirlenmiş sınırları ve temel bir çiçek yapısı ile birbirine benzerliği olan doğal bir ailedir. Bazı Asteraceae türlerinde bulunan uçucu yağlar ve diğer terpenoidlerin bol miktarda bulunmasından dolayı gıdaları veya likörleri tatlandırmak için kullanılmaktadır. Terpenoidler ve belirli fenolik bileşikler, eczacılık ve tıpta birçok Asteraceae türlerinin değerli olmasını sağlamıştır (4).

Artemisia L. cinsi, Artemisiinae Less. ve Anthemideae Cass. alt sınıfının en büyüğü ve tür sayısı bakımından en büyük bitki ailesi olan Asteraceae Martynov familyasının en büyüklerinden biridir. Bu cins yaklaşık 600 takson içerir. Yaygın görülen dört *Artemisia* türü; *Artemisia absinthium*, *Artemisia annua*, *Artemisia dracunculus*, *Artemisia vulgaris* dir (5).

2.1. Artemisia Cinsinin Kullanım Alanları

Artemisia türlerinin geleneksel olarak kullanımları araştırıldığında görülmektedir ki, *Artemisia absinthium* (L.) antispazmodik, antipiretik, mide bölgesi ağrıları, kardiyak uyarıcı, antihelmintik, azalan zihinsel işlevin ve karaciğer iltihabının restorasyonu ve hafızayı geliştirmek için kullanılırken, *Artemisia afra* (Jacq.), öksürük, soğuk algınlığı, baş ağrısı, hazımsızlık, kolik, sıtma, diyabet, mesane ve böbrek rahatsızlıkları gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde ve müshil olarak da kullanılmıştır.

Çin farmakopesinde listelenen *Artemisia annua* (L.), sıtma da dahil olmak üzere çeşitli ateşli hastalıklarda, *Artemisia asiatica* (Nakai) geleneksel

doğu tıbbında kanser, iltihaplanma, enfeksiyonlar ve ülserojenik hastalıkların tedavisinde, *Artemisia douglasiana* (Bess.) adet sancılarını tedavi etmek için, *Artemisia dracuncululus* (L.), antidiyabetik ve antikoagülan olarak kullanılmıştır. Bir Mısır tıbbi bitkisi olan *Artemisia judaica* (L.), gastrointestinal bozuklukların, Batı ABD’de, *Artemisia tripartite* (Rydberg) Kızılderililer tarafından soğuk algınlığı, boğaz ağrısı, bademcik iltihabı, baş ağrısı ve yaraların tedavisinde kullanılmıştır. *Artemisia verlotorum* (Lamotte), İtalya’nın Toskana bölgesindeki bazı ülkelerde hipertansiyon tedavisi için halk hekimliğinde kullanılırken *Artemisia vestita* (Wall. ex Bess.), Çin’de çeşitli enflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca *Artemisia vulgaris* (L.) analjezik, antienflamatuvar, antispazmodik ve karaciğer hastalıklarında kullanılmıştır (6).

3. Artemisia Türlerinin Genel İçerikleri

3.1. Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar, güçlü bir koku ile nitelenen ve sekonder metabolit olarak aromatik bitkiler tarafından oluşturulan uçucu, doğal, kompleks bileşiklerdir. Uçucu yağlar, genellikle geleneksel farmakopenin önemli bir bölümünü temsil ettikleri Akdeniz ve tropik ülkeler gibi ılıman ve sıcak ülkelerde sınırlandırılmış olan çeşitli bitkilerden elde edilir. Sıvı, uçucu, berrak ve nadiren renklidirler, yağda çözünürler ve genellikle sudan daha düşük yoğunluğa sahip organik çözücülerde çözünürler. Tomurcuklar, çiçekler, yapraklar, gövdeler, dallar, tohumlar, meyveler, kökler, ağaç veya ağaç kabuğu gibi tüm bitki organları tarafından sentezlenebilirler ve salgı hücrelerinde, boşluklarda, kanallarda, epidermik hücrelerde veya glandüler trikomlarda depolanırlar (7).

Uçucu yağlar çok bileşenli karışımlardır ve 400’e kadar kimyasal tanımlanabilir. Uçucu yağlarda bulunan en büyük kimyasal grubu terpenler oluşturur. Terpenler, 5 karbonlu izopren birimlerinden (C_5H_8) üretilen hidrokarbon kimyasallardır. Bu birimlerden biyosentezde hem lineer zincirli kimyasallar hem de bir veya daha fazla halka yapısına sahip moleküller olmak üzere çok sayıda molekül oluşturulabilir. İzopren birimlerinin sayısına göre birkaç terpen sınıfı vardır; uçucu yağlarda en önemlileri monoterenler ve seskiterpenlerdir. Monoterpenler ve seskiterpenler, uçucu yağların ana bileşenleridir, seskiterpenler terpen fraksiyonunun yaklaşık %25’ini oluşturur. Uçucu yağların uçuculuğu ve tipik kokusu her iki grup aracılığıyla da oluşturulur. Terpenlerin ve seskiterpenlerin, örneğin karbon iskeletlerinin yeniden düzenlenmesi veya oksidasyon yoluyla kimyasal modifikasyonu, genellikle terpenoidler olarak adlandırılan bileşikler üretir. Oksidasyon ürünleri alkoller, aldehitler, fenoller, eterler ve ketonlar gibi alt

gruplar oluşturan en önemli ürünlerdir. Nadiren, biyosentez sırasında, kükürt veya azot gibi fonksiyonel gruplar karbon iskeletine bağlanır veya entegre olur (8).

Uçucu yağlar, doğada hali hazırda gözlemlenen antibakteriyel, mantar önleyici ve böcek öldürücü aktiviteleri nedeniyle büyük ölçüde kullanılmaktadır (9). Uçucu yağlar sindirime yardımcı olur, salgıları artırır, kan dolaşımını düzenler. Uçucu yağların antiinflamatuvar, antiviral, antihiperglisemik, antitümoral, antikanserojenik ve antioksidan özellikleri birçok çalışma ile bilimsel olarak kanıtlanmıştır (7). Günümüzde aroma terapinin alzheimer, kalp damar, kanser ve gebelikte doğum sancılarında kullanım eğilimi artmıştır (10, 11).

Aromaterapinin bir diğer yönü de koku psikolojisidir. Stres ve kaygı gibi duygusal bozuklukları tedavi etmek için kullanılır, ancak ağrı ve mide bulantısının hafifletilmesi ve uykunun teşvik edilmesi dahil olmak üzere daha geniş uygulamaları vardır. Uçucu yağların etki mekanizması, bunların reseptör hücrelerinin biyolojik sinyaline entegrasyonunu içerir. Sinyal, koku ampülü aracılığıyla beynin limbik ve hipotalamus bölgelerine iletilir. Bu sinyaller beynin seotonin, endorfin salgılamasına neden olur (10). Sağlık ve esenlik için algılanan faydaların yanı sıra, aromaterapi popülerdir çünkü non-invazivdir, nispeten ucuzdur, hazırdır, kullanımı hoştur ve önceden uygulanmadan kendi kendine uygulanabilir (12).

Uçucu yağ analizleri, genellikle Gaz-kromatografisi ile yapılır. Örneğin ekstraksiyonu farklılıklar gösterirken, bitkinin toplanma zamanı da uçucu yağın miktar ve kalitesini etkiler. Abad ve diğerleri, farklı ülkelerde yetişen *Artemisia türlerinin* uçucu yağ ve aroma bileşenleri ile ilgili yaptığı derleminde %10' dan büyük majör bileşikler; trans-anetol, artemisia keton, β -bisabolol, borneol, bornil asetat, γ -kadinol, α -kadinol, kamfen, kamfor, karyofenilin, karyofenilin oksit, kamazulen, krizantenon, krizantenil propiyonat, 1,8-sineol, p-simen, davanon, elixene, epiglobulol, okaliptol, farnesen, geranil asetat, germacren D, cis-lanceol, limonen, linalool, metil chavicol, β -mirsen, trans-ocimene, 9,12,15-oktadekatrienal, fitol, α -pinen, β -pinen, piperiton, sabinen, trans-sabinil asetat, spatulenol, γ -terpinen, α -tujon, β -tujon olarak listelemiştir (13). Tabanca ve diğerleri, *A. abrotanum* bitkisinde majör bileşikler olarak 1,8-sineol, borneol, presilphiperfolan-9 α -ol ve p-simen raporlamışlarken Türkiye'de *Artemisia Abratonum* L içeriği eucalyptol, o-simen, kamfen, kamfor, borneol, 1,4-Peroxy-p-menth-2-ene olarak bulunmuştur (14, 15).

Saunoriute ve diğerleri; Litvanya'da botanik bahçesinde yetiştirilen, *A. abrotanum* L. bitkisinin uçucu yağ içeriğini incelemişlerdir ve majör bileşik olarak piperiton, 1,4-cineole), 1,8-sineol, lavandulil bütrat, aromadendrin ve isogermecrene D tespit etmişlerdir (16). Khodakov ve diğerleri; *A. abrotanum*

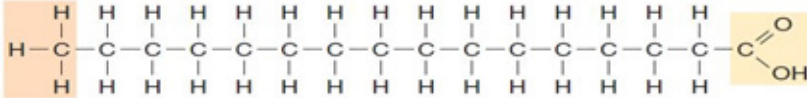
bitkisi uçucu yağında 63 bileşik tanımlamışlardır. Majör bileşik olarak 1,8-sineol, camfen, sabinen, kafur, verbenol, borneol, terpinen-4-ol, α -Eudesmol ve α -Bisabolol tespit edilmiştir (17).

3.2. Yağ Asitleri

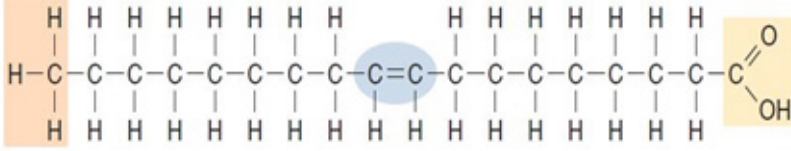
Önemli bir beslenme kaynağı olan yağlar, yüksek enerjiye sahip olmalarının yanısıra, hem yağda çözünen vitaminleri içermeleri hem de lipoprotein yapısında önemli rol oynamaları sebebiyle insan sağlığı açısından vazgeçilmezdir. Yağların özellikleri içerdikleri yağ asitleri kompozisyonuna bağlı olarak değişir. Yağ asitleri birbirinden iki yönüyle ayrılır; zincir uzunluğu ve doyma derecesi. Zincir uzunluğu, yağ asidinde birbirine bağlanan karbon atomlarının sayısını ifade eder. Zincir uzunluğu, yağın sudaki çözünürlüğünü etkilediği için önemlidir; kısa zincirli yağ asitleri suda biraz çözünür. Süt, tereyağı ve peynir kısa zincirli yağ asitleri bakımından zengindir; buna karşılık, bitkisel yağlar ve kırmızı et, suda çözünmeyen uzun zincirli yağ asitlerine sahip trigliseritleri içerir.

Zincir uzunluğundan daha önemli olan doymunluk dereceleridir. Doymunluk özellikle yağ asidi zincirinin tuttuğu hidrojen atomlarının sayısı bakımından kimyasal yapıya atıfta bulunur. Karbonlardan elde edilen her bağ bir hidrojen atomu tutuyorsa (veya ona bağlıysa), zincirin doymuş bir yağ asidi olduğunu söyleyebiliriz.

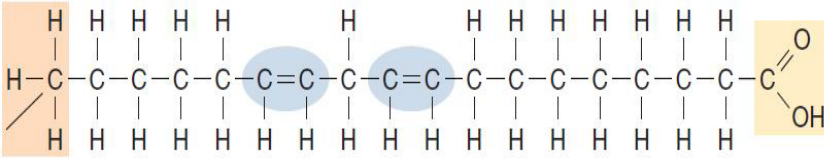
Bazen özellikle bitkilerdeki ve balıklardaki yağ asitlerinde, zincirde hidrojenlerin eksik olduğu ve kolayca eklenebildiği bir yer vardır. Bu, “boş nokta” veya doymamışlık noktası olarak bilinir. Doymamışlık noktasına sahip bir zincir, doymamış bir yağ asididir. Bir doymamışlık noktası varsa, bu tekli doymamış yağ asididir. Eğer iki veya daha fazla doymamışlık noktası varsa çoklu doymamış yağ asididir (Şekil 1).



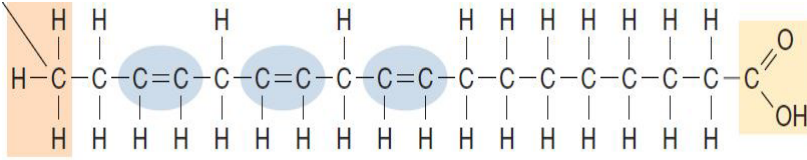
(a) Doymuş yağ asidi (ör. palmitik asit)



(b) Tekli doymamış yağ asidi (ör. oleik asit – omega 9)



(c) Çoklu doymamış yağ asidi (ör. linoleik asit – omega 6)



(d) Çoklu doymamış yağ asidi (ör. linolenik asit – omega 3)

Şekil 1. Doymuş (a) ve doymamış (b, c, d) yağ asitleri (18).

İnsan vücudu linoleik (omega-6) ve linolenik (omega-3) asit dışında ihtiyacı olan tüm yağ asitlerini karbohidrat, protein ve yağlardan sentezleyebilir. Linoleik ve linolenik asidin besin yoluyla dışarıdan alınması gerekir. Bu yüzden bu iki yağ asidi esansiyel yağ asidi olarak tanımlanır. Bunlar özellikle bitki ve balık yağlarında bulunur (18-20).

Yağ asitleri insan sağlığı ve beslenmesi üzerinde etkisi bulunmaktadır. Doymamış yağ asitleri insan sağlığı için olumlu etkiye sahipken (Uygun oranda tüketilen Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri) doymuş yağ asitleri vücutta yağ birikimine ve özellikle kalp damar hastalıklarına neden olmaktadır. ‘Yüksek miktarda trans yağ asidi içeren gıdalarla beslenme sonucu LDL kolesterolde artış HDL kolesterolde azalma meydana gelmektedir’ (19).

Artemisia türlerinde yağ asit tayini çeşitli çalışmalarla yapılmıştır. *A. gmelini*, *A. ludoviana*, *A. vulgaris*’te oleik asit lineolik asit tayin edilmiştir (21).

Kazakistan'da yetişen *A. absinthium*'un yağ analizlerinde lineik asit ve oleik asit bulunmuştur (22). Qurshi ve diğerleri *A. Annua* ile yaptıkları çalışmada miristik asit, palmitoleik asit, lineik asit, erusik asit, oleik asit, linolenik asit, araşidonik asit ve lignojerik asit tespit etmişlerdir (23).

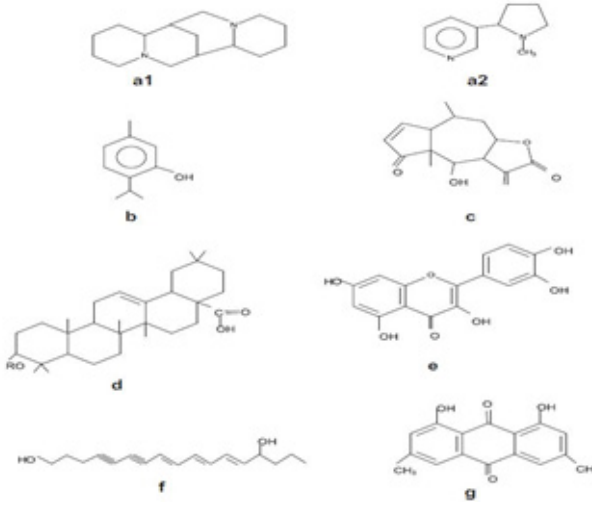
3.3. Biyoaktif Bileşikler

Bitkilerdeki biyoaktif bileşikler, bitkiler tarafından canlılarda farmakolojik veya toksikolojik etkileri olan bileşiklerdir ve ikincil metabolitler olarak üretilir. Biyoaktif bileşenlerin farklı etkileri mevcuttur. Örneğin; flavonoidler, serbest radikallere karşı koruma sağlayabilir, terpenoidler, tozlayıcıları veya tohum dağıtıcıları çekebilir veya rakip bitkileri engelleyebilir ve alkaloidler genellikle otobur hayvanları veya böcek saldırılarını (fitoaleksinler) engeller. Diğer sekonder metabolitler, hücrel sinyal molekülleri olarak işlev görür veya bitkilerde farklı işlevlere sahiptir.

Bitkilerdeki biyoaktif bileşikler farklı kriterlere göre sınıflandırılır. Klinik fonksiyonlarına yani farmakolojik veya toksikolojik etkilerine göre sınıflandırılması klinisyen, eczacı veya toksikolog için önemlidir. Biyolojik etkilere dayalı bir yaklaşım, klinik sonucun özellikle kimyasal olarak yakından ilişkili bileşiklerle bağlantılı olmaması gerçeğiyle karmaşıklaşır; kimyasal olarak çok farklı moleküller bile benzer klinik etkiler üretebilir. Bitkilerin biyoaktif bileşikleri üç ana kategoriye ayrılır: (a) terpenler ve terpenoidler (yaklaşık 25.000 tür), (b) alkaloidler (yaklaşık 12.000 tür) ve (c) fenolik bileşikler (yaklaşık 8000 tür). Farklı biyoaktif bileşik kategorilerinin genel yapıları Şekil 2'de verilmiştir.

Fenolik bileşikler, oldukça basit yapılardan, örneğin fenolik asitlerden, birkaç grup içeren flavonoidler gibi polifenollere ve bu farklı sınıflara dayalı polimerik bileşiklere kadar çeşitli yapılar gösteren geniş bir bitki sekonder metabolitleri sınıfıdır.

Fenolikler, özellikle antiinflamatuvar, antioksidan ve antimutajenik ve antikarsinojenik aktiviteleri nedeniyle günümüzde ilgi görmektedir. Bitki bazlı gıdalarda yaygın oldukları için insanlar fenolik asitleri günlük olarak tahmini tüketim 25 mg ila 1 g arasında tüketmektedirler. Flavonoidler, bitkilerdeki fizyolojik rollerinin yanı sıra, genellikle besleyici olmayan maddeler olarak kabul edilmelerine rağmen, insan diyetinde önemli bileşenler olarak kabul edilir. Flavonoid alımı, sebze, meyve, kırmızı şarap, çay, filtre edilmemiş bira vb. gıdaların tüketimine bağlı olarak günde 50 ila 800 mg arasında değişebilir. Flavonoidlerin bir diğer önemli kaynağı, farklı şifalı bitkiler ve ilgili bitkisel ilaçlardır (24).



Şekil 2. Bitki biyoaktif bileşiklerinin farklı kategorilerinin genel yapıları: alkaloidler (a1 ve a2), monoterenler (b), seskiterpenler (c), triterpenler, saponinler, steroid (d), flavonoidler (e), poliasetilenler (f), poliketitler (g)

Neagu ve diğeri; *Artemisia abrotanum* L. bitkisinin fenolik bileşiklerini araştırdıkları çalışmalarında, bitkide rutin, luteolin, kuersetin, kuersetin 3-β-d-glukozit, kafeik asit, apigenin, umbelliferon ve klorojenik asit olarak tespit etmişlerdir (25). Elansary ve diğeri; yaptıkları bir çalışmada ise *Artemisia abrotanum* L. bitkilerinin polifenol içeriklerini ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir (26). *A. abrotanum* L. bitkisinde kafeik asit, klorojenik asit, izoklorojenik asit, protokatekuik asit, şirincik asit, rosmarinik asit, vanilik asit ve kuersitrin bulunmuştur. Bu çalışmada p-kumarik asit tespit edilmemişken başka bir çalışmada p-kumarik asit tespit edilmiştir. Tüm çalışmalarda kafeik asit miktarları benzer şekildedir. (15). Baiceanu ve diğeri, *A. abrotanum* L. nin fenolik içeriğini araştırdıkları çalışmalarında gentisik asit, kafeik asit, klorojenik asit ve izoquersitrin tespit edilmezken, p-kumarik asit, ferülik asit, sinapik asit, hiperozit, rutin, kuersitrin, kuersetol, luteolin edilmiştir (27).

Diğer *Artemisia* türlerinde yapılan araştırmalara incelendiğinde; Msaada ve diğeri; dört farklı bölgede yetişen *Artemisia absinthium* L.'de tannik asit, gallik asit, klorojenik asit, kafeik asit, vanilik asit, şirincik asit, ferülik asit, p-kumarik asit, rosmarinik asit, *trans*-sinamik asit, katekin, epikatekin, naringenin, miristin, kuersetin dihidrat, kamferol, apigenin, flavon ve kumarin tayini yapmışlardır (28).

3.4. Vitaminler ve Mineraller

Mikro besin olarak kabul edilen vitaminler ve mineraller, vücudun düzgün çalışması için gereklidir. Mikro besinlere duyulan ihtiyaç, bir bireyin yaşam döngüsüne olduğu kadar metabolik faaliyetlere de bağlıdır. Mikro besinlerin günlük gereksinimleri sabit değildir, ancak birçok bilimsel makale çeşitli vitamin ve minerallerin gerekli günlük alım miktarından söz etmiştir (Tablo 1). Bazı vitaminler, birçok metabolik süreçte kofaktör veya koenzim olarak çalışır. A vitamini, morfogenez, büyüme, olgunlaşma, görme, üreme, bağışıklık ve daha geniş olarak yaşam boyunca hücrel farklılaşma ve çoğalma dahil olmak üzere vücuttaki çok sayıda önemli biyolojik işlemin düzenlenmesinde esastır. B vitaminleri suda çözünebilir vitaminler olup, önemli biyolojik rollere sahiptirler. B vitamini, bazı vitaminler, birçok metabolik süreçte kofaktör veya koenzim olarak çalışır. B vitaminlerinin düşük düzeyde alınması sonucu kognitif bozukluk riskinin artması tek karbon metabolizması ile ilişkilidir (29). Fiziksel egzersiz, hamilelik, çocukluk, ergenlik, yaşlılık veya belirli diyetler (örn. vegan) gibi faktörler mikro besin ihtiyacını etkiler. Bu nedenle, mikro besinlerin gereksinimlerinin değerlendirilmesi ve mikro besinlerin eksikliklerinin sonuçları, sağlık ve hastalığındaki rollerini açıklamak için kritik öneme sahiptir.

Tablo 1. Mikro besinlerin sınıflandırılması (30)

Vitaminler	Mineraller		
Suda çözünenler	Yağda çözünenler	Makro-mineraller	Eser elementler
Thiamine (B1), Riboflavin (B2), Niacin (B3), Pantothenic acid (B5), Pyridoxine (B6), Biotin (B7), Folate (B9), Cobalamin (B12), Vitamin C (Askorbik Asit)	A, D, E, K vitaminleri	Kalsiyum, Sodyum, Magnezyum, Potasyum, Fosfor	Kükürt, Demir, Klor, Kobalt, Bakır, Çinko, Molibden, İyot, Selenyum

Türkiye’de yetişen *Artemisia abrotanum* L bitkisinde B1, B2, B9, niasinamid ve nikotinik asit (B3) ve C vitamini tespit edilirken siyanokobalamin, pantotenik asit, piridoksin ve biyotin (15). Yine aynı bitkide yapılan başka bir çalışmada B1, B2 ve C vitamini tayin edilmiştir (31). Ancak içerik olarak miktarlarda, dönemsel ve yöresel farklılıklar olduğu görülmektedir.

Kuzey Himalayalarda yetişen *Artemisia absinthium* bitkisinin fitokimyasal özelliklerini ve vitamin içeriğini araştırdığı çalışmada C vitamini, Niasin (Nikotinik asit) ve B₂ vitamini miktarlarını belirlemiştir (32).

Vücudumuzdaki canlı organizmalar, hayatımız için önem arz eden hormon üretimi ve enzim aktivasyonu gibi süreçlerde görev alan esansiyel elementlere ihtiyaç duyarlar. Bunlardan bazıları büyüme fonksiyonunda yer alırken diğerleri kemik yapısının önemli bir parçasıdır. İnsan vücudunda olması gerektiği kadar bulunan çinko, demir, potasyum, sodyum, bakır ve kobalt gibi eser elementler vücut gelişimi için gereklidir. Bazı eser elementlerin yokluğu veya fazlalığı vücudun biyokimyasal fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (33-35).

Esansiyel mineraller, beslenme rollerine ve vücudun ihtiyaç duyduğu miktara göre çeşitli şekillerde sınıflandırılır. İnsan vücudunun en çok ihtiyaç duyduğu elementler makro elementler (Ca, K, Na, S, P, Mg, Cl), daha az ihtiyaç duyduğu elementler ise mikro elementlerdir (Co, Cr, I, Mo, Zn, Cu, Fe, Mn, Se, Al, B, F, Pb, Ni, Si, V, As, Br, Ge, Li, Rb, Sn). Bu tanım, mikro elementlerin vücutta daha az rolü olduğu anlamına gelmez. Vücuttaki temel elementlerin temel işlevi yapısal destek sağlamaktır. Ayrıca mekanik stabiliteye katkıda bulunmak, vücut sıvılarında ozmotik basıncı ve asit-baz dengesini korumak, kalp atışının düzenli olması, kanın pıhtılaşması gibi birçok süreçte rol oynarlar. Örneğin Demir (Fe) insan vücudunda oksijenin taşınmasında rol oynarken, Mangan (Mn) hafıza ve bağ dokusu için gereklidir. Çinko (Zn), metabolizma ve hücre büyümesi gibi birçok biyokimyasal olayda yer alır ve vücudumuzda iyi bir bağışıklık sistemi için gereklidir (30).

Türkiye’de yetiştirilen *Artemisia abrotanum* L bitkisinde; S, Na, Fe, Al, Mn, Ni, Cu, Sr, Ba, V, Cr, Co, As ve Se, Zn, Mg, P, K, Ca, Mo, Cd, Tl, Pb ve U analiz edilerek tayinleri yapılmıştır (15).

Abdul Aziz ve diğerleri 2016 yılında yayımladıkları derleme makalesinde *Artemisia* türlerinde çeşitli elementleri bildirmişlerdir ve benzer elementler farklı konsantrasyonlarda bulunmuştur (36). *Artemisia absinti* L. ile yapılan bir çalışmada K, Ca, Mg ve Na miktarları sırasıyla; tayin edilmiştir (22). Mezyk ve diğerleri, *Artemisia absinti* L. de Ba, Cr, Zn, Mn, Cu Ni ve Pb elementlerini analiz etmişler (37).

3.5. Protein ve Serbest Amino Asitler

Tüketilen proteinin türü ve kalitesi genel sağlığımız için önemlidir. Diyetteki protein bir enerji sağlayıcıdır, ancak biyokimyasalların hücre zarlarından geçişi ve enzim aktivitesi dahil olmak üzere başka amaçları da

vardır. Protein, kas gücü ve kütlesi kaybını yavaşlatabilen ve hatta önleyebilen beslenme faktörü olarak kabul edilir, ancak bugüne kadar protein alımı hayvan kaynaklı protein olmuştur. Protein alımında genellikle hayvansal ürünler tercih edilse de son zamanlarda bu proteinlere alternatif olarak bitkisel proteinlerin tüketilmesi önerilmeye başlanmıştır. Hayvansal proteinin maliyeti yüksektir ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu için insan sağlığı açısından tehlikeli olabilir. Bir gıda ürünündeki proteinin beslenme kalitesi de önemlidir (38).

Protein kalitesi birkaç madde ile tanımlanabilir;

- optimal büyümeyi destekleyen protein
- amino asit dengesi
- proteinin sindirim ve emilim derecesi
- amino asit gereksinimlerine göre vazgeçilmez amino asitler.

Amino asitlerin, bitkilerde protein biyosentezi ve diğer pekçok biyosentez yolunun yapı taşları olarak kullanılır. Amino asitlerin organizmanın işleyişinde farklı ve önemli bir rolü vardır. Esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasitleri şu şekilde sayabiliriz. Histidin (His), izolösin (Ile), lösin (Leu), lizin (Lys), metionin (Met), fenilalanin (Phe), treonin (Thr), triptofan (Trp) ve valin (Val) sentezlenemez ve diyetle sağlanması zorunludur ve esansiyel aminoasit olarak isimlendirir. Esansiyel olmayan amino asitler ve vücutta sentezlenen alanin (Ala), arginin (Arg), aspartik asit (Asp), sistein (Cys), glutamik asit (Glu), glisin (Gly), prolin (Pro), serin (Ser) ve tirozin (Tyr) dir (Se Aga De ge) .

Aminoasitlerin besin olarak alınmaları gerekmektedir, eksiklikleri durumunda protein oluşumu azalır ve hastalıklara neden olur. Son yıllarda, amino asitlerin sadece hücre sinyal molekülleri değil, aynı zamanda gen ekspresyonu ve protein fosforilasyon kademesinin düzenleyicileri olduğunun keşfine şahit olunmaktadır. Buna ilave olarak amino asitlerin her biri, muazzam biyolojik öneme sahip olan hormonların ve düşük moleküler ağırlıklı azotlu maddelerin sentezleri için anahtar öncülerdir. Amino asitler ve metabolitlerinin fonksiyonel olmaları için (örn. nitrik oksit, poliaminler, glutatyon, taurin, tiroid hormonları ve serotonin) yeterli fizyolojik konsantrasyonları gereklidir. Bununla birlikte, yüksek seviyelerde amino asitler ve ürünleri (örn., amonyak, homosistein ve asimetric dimetiltarjinin) nörolojik bozukluklar, oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalık için patojenik faktörlerdir. Bu nedenle, diyet ve dolaşımdaki amino asitler arasında optimal bir denge, tüm vücut homeostazi için çok önemlidir. Proteinlerin ve polipeptitlerin yapı taşları olma rollerinin

yanı sıra, bazı amino asitlerin bakım, büyüme, üreme ve bağışıklık için gerekli olan temel metabolik yolları düzenlediğine dair artan bir kabul vardır. Arginin, sistein, glutamin, lösin, prolin ve triptofan içeren amino asitler fonksiyonel amino asitler olarak adlandırılırlar ve bu amino asitlerin biri veya bir karışımı ile diyet takviyesi, yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarındaki sağlık sorunlarını iyileştirmek için yararlı olabilir (örn. kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve kısırlık), aşırı yağ birikimini önlerken kas büyümesini, süt üretimini, yumurta ve et kalitesini ve atletik performansı artırmak için metabolik dönüşümlerin verimliliğini optimize etmektedir. Dolayısıyla amino asitlerin hem beslenmede hem de sağlıkta önemli işlevleri vardır (38-43).

Protein tayinleri azot miktarının belirlenmesi üzerinden yapılmaktadır. *Artemisia abrotanum* L. bitkisinin protein analizleri yapılarak bitkinin besinler değeri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılmıştır (15).

Ochkur ve diğerleri, Ukrayna'da yetiştirilen *Artemisia abrotanum* L. seviyesinin Azot içeriğini belirlemiştir. Ayrıca *A. vulgaris* L., *A. annua* L., *A. absinthium* L., and *A. austriaca* Jacq. türleri çiçeklenme döneminde toplanarak elementel analiz cihazı ile % Azot miktarları bulunmuş ve toplam ham protein miktarları *A. vulgaris*'te *A. annua*'da *A. absinthium*'da ve *A. austriaca*'da tayin edilmiştir. Yine aynı çalışmada aminoasit tayini de yapılmış ve bu sonuçlara göre çalışmaya konu edilen tüm türlerde en yüksek miktara sahip amino asit Prolin (Pro) olarak görülmektedir. *A. abrotanum*'da toplam esansiyel amino asit ve toplam esansiyel olmayan amino asit miktarı ise tayin etmişlerdir (44).

Artemisia türlerinde yapılan bir başka çalışmada ise sadece *A. pauciflora* ve *A. sublessingiana*'da serbest amino asit profili belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında *A. pauciflora* ve *A. sublessingiana*'da en yüksek Glutamat (Glu) bulunmuştur. İkinci yüksek değere sahip Aspartat (Asp) bulunmuştur. Esansiyel amino asitlerden en yüksek değere sahip Lösin (Leu) ise olarak belirlenmiştir (45).

A. absinthium'un kimyasal içeriğinin araştırıldığı farklı bir çalışmada ise serbest amino asit profili belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında en yüksek değere sahip amino asitler Glutamat, Aspartat ve Alanin olarak bulunmuştur (22).

Türkiye'de yapılan çalışmada *A. abrotanum* L. bitkisinin içerik analizinde, *Artemisia* türleri için daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak serbest amino asit tayini için HPLC-UV cihazı yerine daha seçici ve doğruluğu yüksek bir yöntem olan ultra performans sıvı kromatografi - kütle spektrometre (UPLC-MS/MS) yöntemi kullanılmıştır. Genel olarak hem esansiyel hem

de esansiyel olmayan her bir amino asit miktarı tüm çalışmalarda farklılıklar göstermiştir (15).

3.6. Antioksidan Aktivite

Serbest radikaller, nükleik asit, proteinler, lipidler ve karbonhidratlar gibi hücrel biyomoleküllere zarar verebilir ve sonuç olarak oksidatif stres ve çeşitli hastalıklara olumsuz katkıda bulunan bir faktör olabilir. Antioksidanlar, serbest radikallerin üretimine müdahale eder ve ayrıca onları etkisiz hale getirmede önemli bir rol oynar. Şifalı bitkiler ve baharatlar koruyucu etkileri nedeniyle dokularında antioksidan ve antimikrobiyal bileşen barındırırlar. Son zamanlarda, kanserojen etkileri nedeniyle kısıtlanan sentetik antioksidanların yerini almak üzere gıdalarda veya tıbbi bitkilerde mevcut olan antioksidanlara olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Birçok şifalı bitki, serbest radikalleri adsorbe etme ve etkisiz hale getirme, singlet ve triplet oksijeni söndürmede veya peroksitleri ayrıştırmada önemli bir rol oynayabilen polifenoller gibi büyük miktarlarda antioksidanlar içerir. Bu fitokimyasalların çoğu, çeşitli insan hastalıklarının daha düşük ortaya çıkması ve daha düşük ölüm oranları ile ilişkili olan önemli antioksidan kapasitelere sahiptir. Ayrıca bu tür antioksidan aktiviteden sorumlu olan antioksidan bileşikler izole edilebilir ve daha sonra serbest radikal ile ilgili bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için antioksidanlar olarak kullanılabilir. Bu nedenle, antioksidan bileşiklerin belirlenmesine yönelik araştırmalar önemli bir yer tutmaktadır. Güçlü doğal antioksidanlar olarak karotenoidler, limonoidler, tokoferoller, askorbatlar ve polifenoller sayabiliriz. Kansere ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağladıklarını gösteren kanıtlar olduğu için fenollerin biyolojik etkilerine ilgi büyüktür. Farmakolojik ve terapötik bakış açısından, polifenollerin serbest radikal temizleme ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu gibi antioksidan özellikleri en önemli parametrelerdir (46,47).

A. abrotanum L. bitkisinin DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) serbest radikal giderim aktivitesi metodu ve β -karoten renk açılım metodu kullanılarak analizi yapılmıştır. Her iki metotta konsantrasyon arttıkça % inhibisyon değerinin arttığı görülmüştür. B-karoten renk açılım aktivitesinde IC50 değerleri DPPH radikal giderim aktivitesinde IC50 değerleri karşılaştırıldığında etil asetat ekstresi en düşük değeri vermiştir (15).

Elansary ve diğerleri, Kuzey Suudi Arabistanda yetişen *Artemisia abrotanum* L. bitkisinin fenolik içerik ve biyoaktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında *A. abrotanum* L. bitkisinin metanol ekstresinde IC50 değerini DPPH radikal giderim metodu ve β -karoten renk açılım metodunu kullanmışlardır (26).

A. abrotanum L. bitkisinde fenolik bileşik ve antioksidan aktivite tayini yapılan çalışmada ultrasonik etanol ekstresinde DPPH metodu ile IC50 değerini tespit edilmiştir (27). *A. abrotanum* ve *S. officinale* bitkilerinde fenolik bileşikleri araştırdıkları çalışmalarında antioksidan aktivite tayini de yapmışlardır. %50'lik etanol çözeltisi ile ultrasonik özütleme yaptıkları çalışmada DPPH metodu ile IC50 değerini bulmuşlardır (25). Tüm sonuçlar karşılaştırıldığında değerlerin farklı olduğu görülmektedir. Kullanılan yöntemin ve bitki fenolik bileşik içeriğinin antioksidan aktivite sonuçlarının farklı olmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

A. absinthum, *A. santonicum* ve *S. Officinalis* bitkilerinde toplam fenolik bileşik içeriğini ve antioksidan-antimikrobiyal aktivitesi araştırılan çalışmada metanol ekstraksiyonunda beta-karoten renk açılım metodu kullanılarak analiz yapılmıştır (48).

4. Sonuç

Tıbbi bitkiler, dünyanın birçok yerinde, terapötik ve iyileştirici özellikleri sebebi ile tüketilirler. *Artemisia* cinsi, *Asteraceae* (*Compositae*) familyasının en yaygın ve en geniş cinslerinden biridir. *Artemisia* farklı ve ekonomik olarak önemli bir cinstir ve 500 den fazla türe sahiptir. Bu cinsteki bitkilerin çoğu ilaç tedavisi, gıda ürünü ve süs bitkisi olarak, bazıları alerjen veya zehirli, bazıları ise tarlalarda yabancı ot olarak yetişmektedir. İçerik yapısını genel olarak analizlediğimizde tüketilmesinin insan sağlığı açısından faydalı olduğunu ve yetiştiriciliğinin yapılmasının ekonomik bir değer olarak fayda sağlayacağı öngörülmektedir. Ancak yetiştirilecek bölge ve bitkinin toplanma zamanları da içerik açısından değişikliğe sebep olacağı unutulmamalıdır.

Kaynakça

1. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews*, 2012; 6(11): 1–5.
2. Giannenas I, Sidiropoulou E, Bonos E, Christaki E, Florou-Paneri P. The history of herbs, medicinal and aromatic plants, and their extracts: Past, current situation and future perspectives. *Feed Additives: Aromatic Plants and Herbs in Animal Nutrition and Health*. 2019 Elsevier Inc.
3. Balandrin MF, Klocke JA. Medicinal, Aromatic, and Industrial Materials from Plants. Y. P. . Bajaj (Ed.), *Biotechnology in Agriculture and Forestry* Berlin: Springer. 1988;4:3–36.

4. Mucciarelli M, Maffei M. *Artemisia*. C. W. Wright (Ed.), 1st ed. London: Taylor & Francis Inc .2002:1–344.
5. Vallès J, Garcia S, Hidalgo O, Martín J, Pellicer J, Sanz M, Garnatje T. Biology, genome evolution, biotechnological issues and research including applied perspectives in *Artemisia* (Asteraceae). *Advances in Botanical Research* 1st ed. Elsevier Ltd. 2011:60.
6. Bora KS, Sharma A. The genus *Artemisia*: A comprehensive review. *Pharmaceutical Biology*, 2011;49(1):101–109.
7. Bakkali F, Averbeck S, Idanomar M. Biological effects of essential oils. A review. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(2):446- 75.
8. De Groot AC, Schmidt E. Essential Oils, Part III: Chemical Composition. *Dermatitis*. 2016;27(4):161–169.
9. Babar A, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromathrapy: A syyematic review. *Asian, Pac J Trap Biomed*. 2015; 5(8):601-11.
10. Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inove M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzeheimer’s disease. *Psychogeriatrics* 2009; 9:173-79.
11. Verna S, Patel MK, Khushboo. A mini review on aroma therapy. *J Pharm Pharmaca Sci*. 2017; 6(7):201-16.
12. Kundakçı S. Piyasada satılan bazı bitkisel yağlardan antioksidan kapasite tayinleri, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011.
13. Abad MJ, Bedoya LM, Apaza L, Bermejo P. The *Artemisia L.* genus: A review of bioactive essential oils. *Molecules*, 2012;17(3):2542-2566.
14. Tabanca N, Demirci B, Blythe EK, Bernier UR, Ali A ve diğerleri. Composition of *Artemisia abrotanum* and *A. pontica* essential oils and their repellent activity against. *Aedes aegypti.*,2011;77-PE52.
15. Cansever İ. *Artemisia abrotanum L* bitkisinin bazı kimyasal bileşenlerinin ve özelliklerinin belirlenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2023.
16. Saunoriute S, Ragažinskiene O, Ivanauskas L, Marksa M. Essential oil composition of *Artemisia abrotanum L.* During different vegetation stages in Lithuania. *Chemija* 2020;31(1):52–56.
17. Khodakov GV, Kotikov IV, Pankovetski VN. Component composition of essential oil from *Artemisia abrotanum* and *A. dracunculus*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2009;45(6): 905–908.

18. Boyle M, Long Roth S. *Personal Nutrition*. P. Williams, Ed. Yolanda Cossio. 2010.

19. Çakmakçı S, Kahyaoğlu DT. Yağ asitlerinin sağlık ve beslenme üzerine etkileri. *Türkiye Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2012; 5(2):133-137.

20. Karaca, E, Aytac S. The factors affecting on fatty acid composition of oil crops. *Anadolu Journal of Agricultural Science* ,2007; 22(1):123–131.

21. Carvalho IS, Teixeira MC, Bordelius M. Fatty acids profile of selected *Artemisia* spp. *Plants: Health promotion. LWT Food Sci Tech*. 2011;44(1):293-298.

22. Akzhigitova Z, Baiseitova A, Dyusebaeva M, Yang Y, Jenis J. Investigation of chemical constituents of *artemisia absinthium*. *Int J Biol Chem*. 2018;11(1):169-177.

23. Quereshi MI, Ahdin MZ, Ahmad J, Iqbal M. Effect of long-term salinity on cellular antioxidant compatible solute and fatty acid profile of Sweet Annie (*Artemisia annua* L.) *Phytochem*. 2013; 95:215-223.

24. Stalikas CD. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of Separation Science*, 2007;30(18):3268–3295.

25. Neagu E, Paun G, Albu C, Eremia S A-MV, Radu GL. *Artemisia abrotanum* and *Symphytum officinale* Polyphenolic Compounds-Rich Extracts with Potential Application in Diabetes Management. *Metabolites* 2023;13(3):354.

26. Elansary HO, Szopa A, Kubica P, Ekiert H, El-Ansary DO, Al-Mana FA, Mahmoud EA . Polyphenol content and biological activities of *Ruta graveolens* L. and *Artemisia abrotanum* L. in northern Saudi Arabia. *Processes* 2020;8(5):1–18.

27. Baiceanu E, Vlase L, Baiceanu A, Nanes M, Rusu D, Crisan G. New polyphenols identified in *artemisiae abrotani herba* extract. *Molecules*, 2015;20(6): 11063–11075.

28. Msaada K, Salem N, Bachrouch O, Bouselmi S, Tammar S, Alfaify A, ve diğerleri. Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activities of wormwood (*Artemisia absinthium* L.) essential oils and phenolics. *Journal of Chemistry*, 2015.

29. Hamamcıoğlu A, Karabaş A. Yaşlanmada beyin sağlığı ve B vitamini. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2021;5(3):331-336.

30. McDowell LR. General Introduction. L. R. McDowell (Ed.), *Minerals in Animal and Human Nutrition* . Elsevier. 2003;(2):1-32.

31. Selmi M, Lassoued L, Chbili C, Ben Fredj M, Charfeddin R. Nutritional value and therapeutic effect of *Mentha pulegium* L. and *Artemisia abrotanum* L. *Journal of Medicinal Herbs and Ethnomedicine*, 2022;8: 16–20.
32. Iqbal J. Phytochemical screening and determination of total leaf pigments and vitamin content of *artemisia absinthium* a medicinal plant from northern. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2012; 1(3):796–802.
33. Joguparthi V, Xiang TX, Anderson BD. Liposome Transport of Hydrophobic Drugs: Gel Phase Lipid Bilayer Permeability and Partitioning of the Lactone Form of a Hydrophobic Camptothecin, DB-67. *J Pharm Sci*. 2008;97:400–420.
34. Ngigi AN, Muraguri BM. ICP-OES determination of essential and non-essential elements in *Moringa oleifera*, *Salvia hispanica* and *Linum usitatissimum*. *Scientific African* 2019; 6:e00165.
35. Tokalioğlu Ş. Determination of trace elements in commonly consumed medicinal herbs by ICP-MS and multivariate analysis. *Food Chem*. 2012;134(4):2504–2508.
36. Abdul Aziz M, Adnan M, Begu S, Azizullah A, Nazır R, Irom S. A review on the elemental contents of Pakistani medical plants: Implications for folk medicines. *J. Ehtnopharmacology*, 2016;188:177-192.
37. Męzyk Z, Wiąckowski SK. Studies of Trace Element Content in Selected Medical Herbs. *Polish Journal of Environmental Studies* 1999; 8(2)1:129–130.
38. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmailzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *The BMJ* 2020;370.
39. Akram M, Asif HM, Uzair M, Akhtar N, Madni A, Ali Shah S. M ve diğerleri. Amino acids: A review article. *Journal of Medicinal Plants Research* 2011; 5(17):3997–4000.
40. Boye J, Wijesinha-Bettoni R, Burlingame B. Protein quality evaluation twenty years after the introduction of the protein digestibility corrected amino acid score method. *British Journal of Nutrition* 2012;108:183–211.
41. Hayes M. Measuring protein content in food: An overview of methods. *Foods* 2020;9(10).
42. Hildebrandt, T. M., Nunes Nesi, A., Araújo, W. L. ve Braun, H. P. (2015). Amino Acid Catabolism in Plants. *Molecular Plant*, 8(11), 1563–1579.

43. Sá AGA, Moreno YMF, Carciofi BAM. Food processing for the improvement of plant proteins digestibility. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2019;60(20): 3367–3386.

44. Ochkur AV, Kovaleva AM, Kolesnik YS. Amino-acid composition of subgenus artemisia herbs. *Chemistry of Natural Compounds* 2013;49(3):589–591.

45. Dyusebaeva MA, Kurmanbaeva AK, Nurlybekova AK, Aisa HA, Jenis J. Amino-Acid and Fatty-Acid Compositions of Two Artemisia Species. *Chemistry of Natural Compounds* 2018;54(6):1208–1210.

46. Bajpai M, Pande A, Tewari SK, Prakash D. Phenolic contents and antioxidant activity of some food and medicinal plants. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2005;56(4):287–291.

47. Djeridane A, Yousfi M, Nadjemi B, Boutassouna D, Stocker P, Vidal N. Antioxidant activity of some algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food Chemistry* 2006;97(4):654–660.

48. Sengul M, Ercisli S, Yildiz H, Gungor N, Kavaz A, Çetina B. Antioxidant, antimicrobial activity and total phenolic content within the aerial parts of artemisia absinthum, artemisia santonicum and saponaria officinalis. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2011;10(1):49–56.

BÖLÜM XV

METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU

Methamphetamine Use Disorder

OKAN EKİNCİ

(Doç.Dr.), Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

E-mail: drokanekinci@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-8059-9022

1. Giriş

Metamfetamin, kullanımın erken dönemlerinde yoğun bir öfori ve rahatlama hissi sağlayan, sonrasında ise şiddetli bağımlılık yapan bir merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Güçlü zevk verici etkileri nedeniyle, tüm dünyada yaygın olarak kötüye kullanılmaktadır ve metamfetamin kullanım bozukluğu dünya çapında bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Metamfetamin günümüzde kristal, toz ve haplar gibi farklı farmakokinetik özelliklere sahip formlarda bulunmaktadır ve bu durum maddeyi belirli kullanıcılar arasında daha da popüler hale getirmektedir (1).

Metamfetamin, 1893 yılında Japon kimyager Nagayoshi Nagai tarafından Efedrin'den sentezlendi. 1919'da Japon kimyager Akira Ogata, metamfetamin'i kristalize bir formda sentezleyen ilk kişi olmuştur ve metamfetamin erken dönemde narkolepsi, astım, depresyon için tıbbi bir tedavi ve kilo verme ilacı olarak kullanılmıştır (2). Ancak, kısa sürede öfori sağlayıcı ve enerji verici etkileri kullanıcılar tarafından keşfedildi. II. Dünya Savaşı sırasında metamfetamin, birlikleri uyanık tutmak, dayanıklılığı artırmak ve uzun seferlerde yorgunluğu önlemek için kullanıldı. Metamfetamin şu anda iki aktif optik izoforma, d-enantiyomerine ve l-enantiyomerine sahip olan kontrollü bir maddedir (2-4). D-metamfetamin olan desoksin, güçlü bağımlılık yapıcı özellikleri nedeniyle nadiren tıbbi olarak reçete edilir. Sadece dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), ciddi obezite veya narkolepsi için reçete edilebilir. Desoksinin terapötik

dozları günde 60 mg/gün'ü geçmez. L-metamfetamin ise bir vazokonstrüktördür ve reçetesiz satılan bir dekonjestanın aktif bileşenidir (5).

Son veriler, hem üretiminin hem de kullanımının ülkemizin de dahil olduğu dünyanın yeni bölgelerine hızla yayıldığını göstermektedir. 2015-2016 yılları arasında kullanımı 4 kat artmış ve toplam uyarıcı kullanımı son on yılda iki katına çıkmıştır (6, 7). Birleşmiş Milletler Dünya Uyuşturucu verilerine göre, dünya çapında yaklaşık 27 milyon insanın (yetişkin nüfusun% 0,5'ine karşılık gelir) geçen yıl metamfetamin, amfetamin ve diğer uyarıcılar dahil olmak üzere amfetamin türevi maddeler kullandığı rapor edilmiştir. Metamfetamin kullanımı genç yetişkinler arasında azalırken, 26 yaş ve üstü yetişkinler arasında 2016 yılında% 0.5'ten 2019'da % 0.8'e anlamlı olarak artmıştır (8). Diğer yandan Tüm dünyada aşırı dozda metamfetamin kullanımına bağlı ölümler de hızla artmaktadır. Metamfetamin ile ilişkili aşırı doz kullanımına bağlı olaylar 2009 yılında belirgin bir şekilde artmaya başlamış ve 2019 yılına kadar 10 kat artarak 16.500'ün üzerine çıkmıştır. Sadece 4 yıl içinde (2013-2017), metamfetamin ile ilişkili aşırı doz ölümlerinin sayısının iki katından fazla arttığı bildirilmektedir (9).

Metamfetamin, bağımlılık ve çekilme sendromu yanında anksiyete, depresyon, bilişsel bozukluklar, uykusuzluk ve psikoza da içerebilen yaygın psikiyatrik bozukluklara da neden olabilmektedir. Bununla birlikte, metamfetamin kullanım bozukluğunun tedavisinde hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı nedeniyle önemli zorluklar vardır. Metamfetamin kullanım bozukluğunun klinik görünümü, bağımlılık belirtilerinin yanında psikoza kadar uzanan oldukça geniş bir spektrumda olabilir. Dahası ruhsal belirtilerin yanında kardiyovasküler ve sinir sistemini içeren ciddi bedensel belirti ve komplikasyonlarla da karşımıza çıkabilir. Ayrıca Metamfetamin bağımlılığının psikososyal zorluklarının yanında nörobiyolojik temellerinin de karmaşık olması tedavisini daha da zorlaştırmakta ve tedavi seçeneklerini azaltmaktadır (6).

2. Bağımlılığın Nörobiyolojik Temelleri

Metamfetamin öncelikle merkezi ve periferik sinir sistemindeki sinir uçlarından dopamin, serotonin ve noradrenalin salınımını sağlayarak etki eder. Bu etkinin, katekolaminlerin sinaptik veziküllerden sitosola yeniden dağıtılması; nörotransmitterin plazma zarı taşınımının tersine çevrilmesi; monoamin taşıyıcılarının aktivitesinin engellenmesi; dopamin taşıyıcılarının hücre yüzeyindeki ekspresyonunun azaltılması ve monoamin oksidaz aktivitesinin inhibe edilmesi yoluyla gerçekleştiği öne sürülmektedir (10).

Spesifik olarak, kimyasal yapının monoaminlere benzer olması nedeniyle, metamfetamin beyindeki dopamin, serotonin ve noradrenalin plazma zarı taşıyıcıları tarafından bir substrat olarak kabul edilir ve nöronlara ve nöronal terminallere taşınır. Plazma zarındaki monoamin taşıyıcılarının metamfetamin aracılı tersine çevrilmesi, sinaptik aralığa monoaminlerin çok fazla miktarda salınımına yol açar. Bu metamfetamin etkilerinin en belirgin sonucu, merkezi ve periferik sinir sistemindeki monoaminerjik yolların aşırı uyarılmasıdır ve bu da striatum, prefrontal korteks ve hipokampus dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde dopaminerjik ve serotonerjik terminallerin ciddi işlev bozukluğuna hatta dejenerasyonuna yol açabilir (11, 12). Metamfetamin, postsinaptik dopamin reseptörlerinde agonist olarak minimal etkiye sahiptir ve bunları salınan aşırı dopamin yoluyla dolaylı olarak aktive ettiği bilinmektedir. Ek olarak, striato-nigro-talamo-kortikal döngü yoluyla, metamfetamin, striatumdaki glutamat artışını tetikler ve bu da ilacın daha yüksek dozlarında eksitotoksisiteye neden olur (13).

Metamfetamin'in olumlu ödüllendirici etkilerine esas olarak dopaminerjik nörotransmisyon artışının aracılık ettiği kabul edilmektedir. Bu durum dopaminerjik sistemi metamfetamin kullanım bozukluğunda farmakoterapi için tercih edilen bir hedef haline getirmiştir. Temel olarak serotonin ve noradrenalin, çeşitli beyin bölgelerinde serotonerjik ve adrenerjik reseptörlerin uyarımı yoluyla ödül devresindeki dopaminerjik nörotransmisyonu modüle eder (14,15). Dopaminerjik nörotransmisyonun modüle edilmesine ek olarak, diğer bazı özellikler serotonin ve noradrenalin sistemini metamfetamin kullanım bozukluğu için farmakoterapi için hedef haline getirebilir. Serotonin duygudurum, öğrenme ve hafıza üzerine etkileri aracılığıyla ilaç alımının sürdürülmesinde de rol alabilir (15). Noradrenalin, uyarılma, dikkat, ruh hali, öğrenme ve bellek gibi çoklu beyin fonksiyonlarına hizmet eder ve bu nedenle, duyarlılaşma ve madde arama davranışı gibi metamfetamin etkilerine aracılık etmede kritik öneme sahiptir (14).

Metamfetaminin monoamin sistemindeki etkilerinin yanı sıra oksidatif stres, nörooksisite ve nöroinflamasyon olarak tanımlanan en az üç farklı moleküler kaskadı da modüle ettiği bildirilmektedir (16). Metamfetamin, nöronlarda ve mikroglia da mitokondri morfolojisinde değişikliklere neden olur, bu da mitokondriyal homeostazı, morfolojiyi ve oksidatif stres metabolizmasını bozarak hücreyi, oksidasyona ve nörodejenerasyona elverişli hale getirir (17). Metamfetamin ayrıca DNA'da tek ve çift iplikçik kırılmalarına neden olur ve bu da kullanıcılarda kromozomal düzeyde kalıcı mutasyonlara yol açabilir

(18). Beyindeki iltihabi değişiklikler büyük ölçüde mikroglia, yani merkezi sinir sistemindeki aktif bağışıklık savunmasının birincil hücrelerinde meydana gelir. Bu süreç otizm ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozukluklardan demans gibi nörodejeneratif bozukluklara kadar çeşitli durumlarda da ortaya çıkar (19). Daha da önemlisi, nöronlarda ve mikroglialarda metamfetamin kaynaklı hücresel düzensizlik, nöral işleme de etkileyebilir ve bu süreç madde alma davranışının sürdürülmesine katkıda bulunabilir (20). Metamfetamin kaynaklı nörotoksisite; aşırı dopaminin hücre yapılarına zarar verebilecek peroksitler gibi reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasına neden olması, ubiquitin-proteazom sistemi disfonksiyonu, protein nitrasyonu, artmış apoptozis, striatumda p53 ekspresyonunun artması, DNA onarımının değiştirilmesi, inflamatuvar sitokinlerin artışı, D3 reseptörünün aktivasyonuna bağlı hipertermi ve kan beyin bariyerini bozan mikrotübül deasetilasyonu kaynaklı olabilir (21). Bu ardışık oksidatif değişiklikler Warburg etkisi denilen beynin hücrelerinin oksidatif fosforilasyon yerine glikoliz yoluyla işlemeye başladığı benzersiz bir metabolik duruma neden olur (22). Özetle, metamfetamin kullanım bozukluğu sadece bir dopamin aşırı salınım sendromu değil, aynı zamanda dejeneratif merkezi sinir sistemi hastalıklarında gözlenenlerle benzer değişikliklere neden olan kronik bir dejeneratif bozukluktur. Metamfetamin kullanıcılarında, özellikle frontostriatal bölgede gri ve beyaz cevher değişiklikleri ve sol superior temporal girus ve sağ inferior parietal bölgede dikkat çekici küçülmeler izlenmektedir (23, 24).

3. Klinik Özellikler

Metamfetaminin akut davranışsal etkileri arasında artan enerji ve uyanıklık, uyku ihtiyacının azalması, öfori, artan cinsellik, aşırı konuşma, kilo kaybı, terleme, diş gıcırdatma ve iştahsızlık sayılabilir. Metamfetamin tarafından tetiklenen ruhsal semptomlar olağandışı düşünce içeriği, paranoid sanrılar, halüsinasyonlar ve tuhaf davranışlar gibi psikotik semptomlar olabileceği gibi depresyon, intihar eğilimi, suçluluk, bedensel kaygılar ve kendini ihmal etme gibi duygudurum bozukluğu belirtileri de olabilir. Ayrıca anksiyete, heyecan, dikkat dağınıklığı ve motor hızlanma gibi psikomotor semptomlar da gelişebilmektedir. Klinik tablo karmaşık olabilir ve çeşitli psikiyatrik bozuklukları taklit edebilir (25). Metamfetamin ile ilişkili psikozların çoğu saatlerce hatta günlerce sürse de, altı aydan daha uzun da sürebilir ve maddeden uzak durma dönemlerinde tekrar ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (26). Ortalama olarak, metamfetamin kullanan bireylerin yarıya yakını, yaş veya cinsiyetten bağımsız olarak, psikotik semptomlar bildirmekte ise de yaşam boyu semptomlar dikkate alındığında

bu sayı daha da artmaktadır (27). Bazı çalışmalarda psikotik atakların, diğer metamfetamin formlarından çok daha saf bir bileşik olması nedeniyle kristal metamfetamin kullanıcıları arasında, daha yaygın olduğu öne sürülmüştür (28). Diğer yandan, metamfetamin kullanım bozukluğunun psikiyatrik komorbiditesi de karmaşıktır, çünkü psikiyatrik bozukluk riskini artıran ve önceden var olan faktörlerin yanı sıra psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu gibi önceki psikiyatrik bozukluk komorbiditesi bu olgularda yaygındır (29). Önemli bir psikiyatrik bozukluk risk faktörü olan çocukluk istismarı veya ihmalinin bu olgular arasında yüksek sıklıkta görülmesi de bu düşünceyi destekler niteliktedir (30). Ayrıca, erken dönem travmalar, bazı bireylerin başa çıkma yöntemi olarak metamfetamin kullanması nedeniyle metamfetamin kullanım bozukluğu olasılığını da artırabilir (31).

Metamfetamin kullanma yollarından ilki, genç kullanıcıların metamfetamini eğlence ve performans geliştirme amacıyla alması iken, daha sonraki bir yaşta başlayanlar stresli yaşam olaylarında baş etme biçimi olarak “kendi kendine tedavi” için kullanabilirler (32). Kadınlar ve daha genç kullanıcıların, sorunlarla baş etmek için metamfetamin kullanma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (33). Diğer yandan bir grup hastanın da metamfetamini opioidlerin yerine ikame olarak, daha yüksek etki elde etmek veya opioidlerin olumsuz etkilerini dengelemek için kullandığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (34). Güncel kanıtlar, ergenler arasında esrar kullanımının artmasının, metamfetamin gibi diğer yasadışı uyuşturuculara başlanma olasılığını hem biyolojik hem de sosyal süreçler yoluyla artırabileceğini düşündürmektedir (35). Metamfetamin kullanım bozukluğunun seyri aralıklı arınma ve nüksler ile karakterizedir. Hem tedavi alanlar hem de almayanlar arasında nüks yaygındır. Tedavi alınmasına rağmen bu yüksek nüks oranları metamfetamin kullanım bozukluğunun metamfetamin tarafından indüklenen moleküler değişikliklerle ilişkili, tekrarlayıcı ve dejeneratif bir durum olduğu görüşünü destekler niteliktedir (36).

4. Metamfetamin Kullanımı ile İlişkili Tıbbi ve Bilişsel Sorunlar

Metamfetamin kullanım bozukluğu ile ilişkili en ciddi tıbbi sorunlar ve önde gelen ölüm nedeni kardiyovasküler ve serebrovasküler kökenli hastalıklardır. Metamfetamin ile ilişkili felçler, en sık genç erkeklerde meydana gelir ve genelde hemorajik tarzdadır (37). Metamfetamin kullanımının vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon, aterosklerotik plak oluşumu, aritmiler ve kardiyomiopati ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Metamfetamin

ile ilişkili kardiyomiyopatide sol ventrikül genişlemesi ve azalmış ejeksiyon fraksiyonunun yanı sıra inflamasyon gelişmesi de olasıdır (38). Elektrokardiyogramda bu bireyler sıklıkla taşiaritmiler, sağ aks deviasyonu, sol ventrikül büyümesi, Q ve T dalgası değişiklikleri ve daha uzun QTc aralığı gibi kardiyak değişiklikler gösterirler (39). Metamfetamin toksikasyonuna bağlı ölümden önceki semptomlar arasında solunum zorluğu ve hipertermi bulunur ve bu da kalbin akut dilatasyonunun bir sonucu olabilir (40). Metamfetamin ile akut zehirlenme ile başvuran bireylerde, klinisyen için dispne, anjina, çarpıntı, öksürük ve hemoptizi semptomları, mortaliteyi önlemek için tıbbi durumu yakından izlemesi gerektiğine yönelik uyarıcı işaretler olmalıdır.

Ağır metamfetamin kullanımı, oksidatif stres, inflamasyon ve eksitotoksitenin aracılık ettiği özellikle nigrostriatal dopamin yolu üzerinde de toksik etkilere sahiptir. Metamfetamin'i uzun süre ve yüksek dozlarda kullanan insanlar, kronik kullanımın çeşitli nörolojik sonuçlarından ağır bir şekilde etkilenir ve bu grup hastalar metamfetamin kullanımını bırakmakta en çok zorlanan kişilerdir. Ayrıca kronik metamfetamin kullanıcılarının, Parkinson hastalığı geliştirme riskinin kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (41, 42).

Uzunlamasına takip çalışmalarının azlığı nedeniyle Metamfetamin kullanımına bağlı bilişsel işlev bozukluklarının önceden var olup olmadığını ve maddeye maruz kalmanın direkt bir sonucu mu yoksa genel olarak madde kullanım bozukluklarıyla ilişkili davranışların bir sonucu mu olduğunu değerlendirmek güçtür. Bununla birlikte, hem kullanımın kesilmesinden kısa bir süre sonra hem de bir dereceye kadar daha uzun süreli yoksunluktan sonra var olan bilişsel sorunları inceleyen tutarlı birkaç yeni çalışma vardır. Örneğin, akut yoksunluk sonrası metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireyler, işleme hızını, sözel akıcılığı ve dikkati inceleyen görevlerde daha düşük performans göstermektedir (43). Uzun süreli yoksunluğun ardından bile, metamfetamin kullanım bozukluklu bireyler öğrenme verimliliği, görsel-mekansal işleme, anlama, bilişsel işleme hızı gibi alanlarda daha zayıf performans gösterirler (44). Bilişsel işlevler genel olarak değerlendirildiğinde, ise metamfetamin kullanım bozukluklu bireylerin çok büyük bir kısmının, daha uzun süre ve daha yüksek kullanım sıklığı ile bağlantılı olan bilişsel bozukluk gösterdiği öne sürülmektedir (45). Metamfetamin kullanımının etkisinin objektif bir değerlendirmesini sağlamanın yanı sıra, nöropsikolojik değerlendirme prognostik bir gösterge olarak da kullanılabilir. Örneğin, sürekli dikkat ile ilgili sorunlar gibi bilişsel eksiklikler, tedavi motivasyonunun azlığını ön gördürebilir

(46). Nöropsikolojik fonksiyonların tedavinin devamlılığı ve başarısı için bazı öngördürücü özelliklere sahip olduğu da göz önüne alındığında, bu bilişsel işlev bozukluklarının seyrini ve tedavi ile düzelip düzelmediklerini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

5. Tedavi Yöntemleri

5.1. *Metamfetamin Kullanım Bozukluğunda Farmakoterapi*

Metamfetamin kullanım bozukluğu için mevcut farmakoterapiler, maddenin güçlendirici/ödüllendirici etkilerini azaltmayı, metamfetamin çekilmesinin olumsuz etkilerini ve isteği azaltmayı veya komorbid psikiyatrik durumları ve bilişsel bozuklukları iyileştirmeyi amaçlamıştır. Bununla birlikte, metamfetamin kullanım bozukluğunu tedavi etmek için yeterli etkinlik verisinin bulunduğu çok sınırlı farmakolojik seçenekler vardır ve etkinliği değerlendirilen ilaçların hiçbirinin rutin tedavide kullanımını desteklemek için yeterli ve tutarlı bir kanıt göstermediği bildirilmektedir. Özellikle antikonvülzanlar, antipsikotikler, opioid antagonistleri, vareniklin ve atomoksetin üzerine yapılan çalışmalar, bu ilaçların negatif madde taramaları ve yoksunluk üzerindeki etkilerine yönelik güçlü kanıtlar sağlayamamıştır (47). Diğer yandan bazı çalışmalar, psikiyatrik hedef semptomların tedavisini amaçlayan farmakolojik tedavilerin ve kısa bilişsel davranışçı tedavi kombinasyonunun, daha iyi etkinlik gösterdiğini bildirmiş olsa da farmakolojik müdahalelerin tek başlarına metamfetamin kullanım bozukluğu tedavisinde yararlı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (48).

Dopaminerjik sistem, metamfetamin kullanım bozukluğu farmakoterapisi için tercih edilen öncelikli hedeftir ve dopamin taşıyıcısını veya D2 reseptörünü hedef alan çeşitli ilaçlar klinik çalışmalarda test edilmiştir. Dopamin reseptör agonistleri, metamfetaminin ödüllendirici etkisini sağlamak için monoaminlerin etkisini taklit eder. Metamfetamin kullanım bozukluğunda dopaminerjik ilaçların etkinlik eksikliğinin nedenlerinden biri, kronik olarak metamfetamin'i kötüye kullanan kişilerde striatal alt bölgelerdeki dopamin D2 reseptör seviyelerindeki azalmadır. Diğer monoaminler (noradrenalin, serotonin) için reseptörler agonistleri de klinik çalışmalarda metamfetamin kullanım bozukluğu için potansiyel ilaçlar olarak test edilmiştir. Monoamin taşıyıcı ligandları ise monoamin alımını inhibe etmek için denenmiştir. Her iki ilaç türü, agonistler ve alım blokerleri, nihayetinde monoaminerjik nörotransmisyonu arttırarak etki göstermektedir (49, 50). Klinik olarak test edilen ilaçların etkinlik eksikliğinin nedenlerinden bir diğeri de metamfetamin kullanım bozukluğu ile diğer

psikiyatrik bozukluklar arasındaki yaygın komorbiditedir. Ayrıca, özellikle dopaminerjik ilaçların etkinliğini arttırmak için, gelecekteki çalışmalar, kronik olarak metamfetamin kullanan bireylerde azalan dopamin D2 reseptörü seviyelerini arttırmanın bir yolunu geliştirmelidir (49, 50). Nüks diğer madde kullanım bozukluklarının tedavisinde olduğu gibi metamfetamin kullanım bozukluğunda da en büyük sorun olmaya devam etmektedir ve bu alanda daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Metamfetamin bağımlılığı tedavisinde önemli bir diğer sorun orta ya da şiddetli bağımlılığı olan bireylerde farmakoterapi çalışmalarının az sayıda olması ve mevcut çalışmalarda da bu hasta grubu üzerinde ilaçların çok düşük etkinlikte olmalarıdır. Daha şiddetli nöropsikolojik bozulma ve daha sık aşırı doz ölüm riski olan bu hasta grubu tedavi çalışmalarının öncelikli hedefi olmalıdır. Bununla ilişkili olarak yakın zamanda Trivedi ve ark. (2021) tarafından yapılan ve umut verici sonuçları olan, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, oral bupropion ve enjekte edilebilir naltrekson kombinasyonunun orta veya şiddetli metamfetamin kullanım bozukluklu yetişkinlerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bupropion, depresyon ve nikotin bırakma için yaygın olarak reçete edilen bir ilaçtır, oysa naltrekson, opioid ve alkol kullanım bozukluklarının tedavisi için yaygın olarak reçete edilen bir opioid antagonistidir. Bulgular, bu kombinasyon tedavisinin, bilişsel davranışçı tedavilerle kombinasyon halinde kullanıldığında, ilacı ağır şekilde kötüye kullanan kişilerde metamfetamin kullanım bozukluğunu tedavi edebileceğini düşündürmektedir (51). Bu iki ilacın kombinasyonundaki etki mekanizması ile ilgili olarak, bupropion, dopamin ve norepinefrin sistemlerine etki ederek metamfetamin yoksunluğu ile ilişkili disforiyi hafifletebilir. Naltrekson, opioid reseptörlerini bloke ederek metamfetamin almakla ilişkili ödüllendirici etkileri ve istekleri azaltabilir (52). Ayrıca metamfetamin kullanım bozukluğu için tedavi olarak umut vaat eden birkaç yeni ilaç şu anda klinik çalışmaların farklı aşamalarında denenmektedir. Bunlar arasında oksitosin, doksazosin, lobelin, disülfiram, akamprosate, atomoksetin ve entakapon bulunur ([www. ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)).

Diğer yandan metamfetamin kullanım bozukluğunda uyku bozuklukları, yorgunluk ve bilişsel bozulma gibi önemli sorun alanlarının tedavisi için de bazı farklı ilaçlar denenmiştir. Örneğin, Amantadinin plaseboya göre yorgunluğu azalttığı bulunmuştur (53). Bir çapraz çalışma, modafinilin uyku gecikmesini anlamlı derecede azalttığını bulmuştur, ancak çapraz geçişten sonra tedavi ve plasebo arasında bir fark olmadığını bildirmiştir (54). İki çalışmadan birisi mirtazapinin uykuda iyileşme sağlayamadığını, bir diğeri ise plaseboya kıyasla

gece boyunca artan uyanmalara neden olduğunu bildirmiştir (55, 56). Plasebo ile karşılaştırıldığında, vareniklinin anlamlı derecede daha hızlı görsel reaksiyon süresi ile ilişkiliyken, çalışma belleği ve sürekli dikkat de dahil olmak üzere diğer nöropsikolojik testlerde iyileşme sağlayamadığı bildirilmiştir (57). Ibudilast, Sürekli Performans Testi'nde oldukça kısmi iyileşmeler sağlamıştır (58). İncelenen çalışmalarda herhangi bir yoksunluk semptomunda çok da anlamlı bir iyileşme olmaması dikkat çekicidir. Bu sonuçların istisnası, plasebo ile karşılaştırıldığında genel durum ve tedaviyi bırakma ölçümlerini de iyileştiren amineptin olmuştur. Ancak Hepatotoksisite ve amineptin kötüye kullanımı raporları nedeniyle 1999 yılında üretici tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nden kendi isteğiyle çekilmiştir (59, 60). Amineptinin farmakolojik ve sübjektif etkilerinin yanında hızlı dopaminerjik etkiye sahip olması nedeniyle metamfetamini taklit edebilmesi olumlu etkilerin nedenini açıklayabilecek önerilerden bazılarıdır (61).

5.2. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu için Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Günümüzde metamfetamin kullanım bozukluğu için mevcut en iyi tedaviler davranışçı tedavilerdir. Bunlar arasında Edimsel yöntem (EY), bilişsel-davranışçı terapi (BDT), Matrix Modeli, 12 adımlı kolaylaştırma terapisi ve diğer davranışsal müdahaleler bulunmaktadır (62). Metamfetamin kullanım bozukluğunda davranışsal müdahalelerin etkinliği ile ilgili çalışmaların sonuçları umut vericidir. Yakın tarihli bir meta-analizde, rutin tedaviye kıyasla, sadece EY ve bireyin çevresini, yoksunluğun ilacı kullanmaktan daha ödüllendirici olacağı şekilde ayarlanmanın, metamfetamin kullanım bozukluğundaki yoksunluk üzerinde anlamlı iyileştirici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (63). Diğer yandan kısa bilişsel davranışçı terapinin (BDT) metamfetamin kullanım sıklığında, metamfetamin kullanım bozukluğu şiddetinde ve metamfetamin kullanım gün sayısında önemli azalmalar sağladığı rapor edilmiştir (64). Benzer şekilde, uyuşturucuyla ilgili olmayan ancak birey tarafından olumlu değer verilen aktiviteleri en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan davranışsal aktivasyon, gözden geçirilen 8 çalışmanın 7'sinde alkol, tütün, opioid ve metamfetamin kullanımında yoksunluk üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu ve altı çalışmada zamanla depresyonu da iyileştirdiği bildirilmiştir (65). Son olarak, birkaç çalışma egzersizin metamfetamin kullanım bozukluğu semptomlarını azaltmada yararlı etkilerini göstermektedir. Örneğin, bir aerobik egzersiz programı, metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireylerde metamfetamin

ile ilişkili özlem ve kontrol üzerinde anlamlı faydalar sağlamıştır (66). Ayrıca, metamfetamin kullanıcıları tarafından yapılan egzersiz, kontrol grubuna kıyasla depresyon ve anksiyete düzeylerini de anlamlı olarak azaltmıştır (67). Birlikte ele alındığında, EY, BDT, davranışsal aktivasyon ve egzersizin yoksunluğun giderilmesine yardımcı olduğuna dair kanıtlar dikkat çekicidir. Diğer yandan, Bilgisayar üzerinden yapılan müdahaleler ve uygulama tabanlı yaklaşımlar için de cesaret verici kanıtlar vardır (68). Bunlara karşılık tüm bu yaklaşımlarda gözden kaçırılmaması gereken temel sorun metamfetamin için müdahale programlarının yüksek bırakma oranlarıdır (69).

Edimsel yöntem, metamfetamin'e bağımlı bir kişinin tedavi hedeflerine ulaşmasına yardımcı olmak için motivasyonel teşvikler ve somut ödüller kullanan bir tedavi yaklaşımıdır. Örneğin, bu yöntemde katılımcılarına metamfetamin kullanmadıklarını belgeleyen ardışık idrar örnekleri karşılığında parasal kuponlar verilir. Metamfetamin pozitif veya eksik idrar örneği olan bir kişi programdan uzaklaştırılır. Metamfetamin kullanım bozukluğunda EY etkinliğini değerlendiren çalışmalar, EY'nin diğer davranışsal terapilere kıyasla daha olumlu sonuçlar gösterdiğini bildirmişlerdir (62, 70). Ayrıca, EY sadece araştırma tedavisi ortamlarında değil, aynı zamanda metamfetamin kullanım bozukluğu için topluluk programlarında da faydalı bulunmuştur (71). Çalışma tasarımındaki farklılıklara rağmen, metamfetamin kullanım bozukluğu'da EY etkinliği üzerine yapılan 27 çalışmadan sadece biri, EY'nin metamfetamin kullanımını etkili bir şekilde azaltmadığını bulmuştur (72). Diğer yandan ilk müdahale sonrası EY etkilerinin sürdürülebilirliği ile ilgili kanıtlar sınırlıdır ve uzun bir uyuşturucu kullanımı öyküsü veya daha yoğun metamfetamin kullanımı tedavi başarısının düşüklüğü ile ilişkili olabilir (73).

Bilişsel davranışçı bakış açısından, madde kullanımı, başa çıkma eksikliklerinin ve uyumsuz işlevsel olmayan düşüncelerin bir sonucu olarak kabul edilir. Bir madde kullanım bozukluğu için BDT, uyuşturucu kullanımının öğrenilmiş bir davranış olduğunu varsayar ve yeni uyumsal davranışları ve düşünme biçimlerini öğrenme üzerinde durur. BDT uygulanan bireyler, metamfetamin kullanımını durdurmak ve birlikte ortaya çıkan bir dizi sorunu ele almak için kullanılacak bir dizi farklı beceri uygulayarak bağımlılık davranışlarını tanımlamayı ve düzeltmeyi öğrenirler. Madde kullanım bozuklukları için BDT, bireysel ve grup terapisi ve daha yakın zamanda, 4 ile 8 seans arasında kısa BDT olarak uygulanan bilgisayar tabanlı terapi dahil olmak üzere birçok formatta kullanılabilir (74).

Metamfetamin kullanım bozukluğunda bir diğer ilaç dışı yaklaşım olan Matrix model terapisi, genellikle 16 haftalık bir süre boyunca uygulanan nüks önleme, aile terapisi, grup terapisi, bağımlılık eğitimi ve akran destek grupları dahil olmak üzere bağımlılık tedavisinin birçok farklı bileşenini bir araya getiren bir tedavi yöntemidir (75). Model, BDT, EY, 12 adımlı ve motivasyonel görüşme terapisini içerir. Program oldukça iyi yapılandırılmıştır ve büyük ölçüde grup terapisi seanslarından oluşmaktadır. Eğitimli bir terapistten nüksün nasıl önleneceği ve uyuşturucusuz bir ortamda nasıl sosyalleşecekleri konusunda tavsiyeler alırlar. Matrix Model terapisinin bir parçası olarak, aileler sevdiklerinin iyileşmesine aktif olarak katılmaya teşvik edilir. Matrix model terapisi, tedavi sırasında metamfetamin kullanımını ve isteği azaltmada etkili olmuştur ve diğer davranışsal müdahalelerden biraz daha düşük yoksunluk oranları göstermiştir (62, 75).

On iki adımlı kolaylaştırma tedavisi ise alkol ve uyuşturucu kötüye kullanımından erken iyileşmeyi kolaylaştırmak için yapılandırılmış ve kısa süreli bir müdahaledir (76). Temelde bilişsel, davranışsal ilkelere dayanır. Üç temel fikir, (1) kişinin bağımlılığını kabul etmesi, (2) paydaşlık ve destek yapısına teslim olması / kabul etmesi ve (3) 12 adımlı toplantılara ve ilgili faaliyetlere aktif katılımıdır. Bu terapinin alkol ve kokain kullanım bozukluğunda etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak metamfetamin kullanım bozukluğundaki etkinliği hakkında oldukça az literatür verisi vardır (77). Matriks modeli tedavisi, 12 adımlı programı metamfetamin kullanım bozukluğu tedavisinin bir bileşeni olarak içerir ve metamfetamin kullanımını etkili bir şekilde azalttığı ve yoğun istek yönetimini iyileştirdiği gösterilmiştir (75).

5.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS), yetişkinlerde depresyon tedavisi için invaziv olmayan FDA onaylı bir tıbbi prosedürdür. Bu teknik, kafa derisinin üzerine yerleştirilen yalıtımlı bir bobin kullanılarak kısa manyetik alanların oluşturulmasına dayanır. Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonları (tDCS) ise kafa derisine yerleştirilen iki elektrot aracılığıyla yaklaşık 1 mA yoğunlukta verilen homojen bir doğru akım alanı kullanır. rTMS bir nöro-stimülatör ve tDCS ise bir nöro-modülatör olarak işlev görür (78). rTMS ve tDCS çalışmalarında uyarı için hedef alan bilişsel fonksiyonları ve dürtü kontrolü üzerindeki rolü nedeniyle Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLPFC) olmuştur. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar, rTMS'yi sahte

stimülasyonla tedavi ile karşılaştırmışlar ve metamfetamin özlemi, yürütücü fonksiyonlar, yoksunluk semptomları ve duygudurum belirtilerinde anlamlı bir düzelme sağladığını bildirmişlerdir (79, 80). rTMS'ye benzer şekilde, tDCS'nin, metamfetamin özlemini önemli ölçüde azalttığı ve kontrollere kıyasla yürütücü fonksiyonları iyileştirdiği ve bu iyileşmenin tedavi boyunca ve tedavi sonrasında en az 1 ay kadar sürdüğü rapor edilmiştir (81, 82).

İlaçların ve uyarım tedavilerinin yanı sıra, metamfetamin kullanım bozukluğu tedavisi için test edilen bir başka yeni yaklaşım, metamfetamin antikollarının (pasif immünoterapi) veya vücudun kendi bağışıklık sistemini metamfetamine (aktif immünoterapi) karşı çeviren bileşiklerin uygulanmasıdır. Pasif metamfetamin immünoterapisi, metamfetamin uygulamasını takiben kan dolaşımında metamfetamine bağlanmak üzere tasarlanmış, önceden üretilmiş yüksek afiniteli bir monoklonal antikor içerir. Aktif metamfetamin immünoterapisi ise periferde metamfetamini tutabilen spesifik antikoları uyarabilen immünojenik metamfetamin içeren bir konjugat ile aşılamaı içerir. Beyne giren metamfetamin'in azaltılması, takviye edici etkilerini azaltır, böylece metamfetamin kullanımını ve nüksetmeyi azaltır (83, 84).

Metamfetamin ve diğer kötüye kullanılan maddelerin kendileri immünojenik olamayacak kadar küçük olmaları nedeniyle aktif metamfetamin immünoterapilerinde ilk adım, metamfetamin'in kimyasal bir türevi olan bir hapten molekülü oluşturmak ve onu immünojenik özelliği olan taşıyıcı proteine bağlamaktır (83). Daha sonra, elde edilen konjugat serbest haptenleri çıkarmak için saflaştırılır ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisini artırmaya yardımcı olan uygun adjuvanlarla karıştırılır (85). Her iki yaklaşımda da, beyne metamfetamin girişi azalır, çünkü immüno globulinler kan-beyin bariyerini geçemeyecek kadar büyüktür. Bugüne kadar, metamfetamin'i kan dolaşımında etkili bir şekilde tutabilen ve beyne girişini engelleyebilen bir monoklonal metamfetamin antikor (ch-mAb7F9) üretilmiş ve güvenliği ve tolere edilebilirliği test edilmiştir (86, 87). Monoklonal antikorlar ve konjuge aşılarda şeklinde hem pasif hem de aktif immünoterapi yaklaşımları, metamfetamin kullanım bozukluğu ile mücadelede umut verici bir farmakolojik stratejidir.

6. Sonuç

Metamfetamin kullanım bozukluğu hem önemli bir halk sağlığı sorunu olması, hem de klinisyen ve araştırmacılar için çözülmesi zor bir problem olması nedeniyle tüm dünyada ciddiyetini halen korumaktadır. Metamfetamin kullanım bozukluğu yoğun kullanım ve aralıklı yoksunluk atakları ile karakterize karmaşık

bir seyre sahip, uzun dönemde bilişsel ve nörolojik defisitlerle sonuçlanan tedavi edilmesi zor bir durumdur, Klinisyenler, akut dönemde metamfetamin aşırı dozları nedeniyle olan ölümlerin birincil nedeni olan kardiyovasküler ve serebrovasküler belirti ve semptomları, uzun dönemde ise nüks olasılığını ve bilişsel defisitleri göz ardı etmemelidir. Halen çok etkili bir farmakolojik tedavisi olmaması nedeni ile bu hastaların psikoterapi süreçleri türü ne olursa olsun istek, yoksunluk ve nüks önlemeyi hedefleyen ve aileyi de sürece dahil eden bir yapıda olmalıdır. Nöral uyarı ve modülasyon sağlayıcı tedavilerden ve egzersizden daha fazla yararlanılmalıdır. Diğer yandan farmakolojik tedavi araştırmaları dopaminerjik sistemden başka maddenin etkileri arasında olan oksidatif stres artışı, nörotoksinite ve nöroinflamasyon gibi değişkenleri de hedeflemelidir. Ayrıca biyolojik temeli olan ve olmayan tüm tedavi seçeneklerinin özellikle nüks önleme üzerindeki etkinliklerine dair uzunlamasına çalışmaların daha fazla yapılması gerekmektedir.

Kaynakça

1. Chomchai C, Chomchai S. Global patterns of methamphetamine use. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28(4):269–74.
2. Rasmussen N. Amphetamine-type stimulants: the early history of their medical and non-medical uses. *Int Rev Neurobiol.* 2015; 120: 9-25.
3. Rasmussen N. Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II. *J Interdiscip Hist.* 2011; 42(2): 205-33.
4. Hensley D, Cody JT. Simultaneous determination of amphetamine, methamphetamine, methylenedioxyamphetamine (MDA), methylenedioxymethamphetamine (MDMA), and methylenedioxyethylamphetamine (MDEA) enantiomers by GC-MS. *J Anal Toxicol.* 1999; 23(6): 518-23.
5. Smith ML, Nichols DC, Underwood P, et al. Methamphetamine and amphetamine isomer concentrations in human urine following controlled Vicks VapoInhaler administration. *J Anal Toxicol.* 2014; 38(8): 524-7.
6. Stoneberg DM, Shukla RK, Magness MB. Global Methamphetamine Trends: An Evolving Problem. *International Criminal Justice Review.* 2017; 28(2): 136–61.
7. Piper BJ, Ogden CL, Simoyan OM, et al. Trends in use of prescription stimulants in the United States and Territories, 2006 to 2016. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0206100.

8. SAMHSA. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health. 2020.

9. Volkow, N. Rising stimulant deaths show that we face more than just an opioid crisis. In: National Institutes on Drug Abuse; 2020.

10. Moszczynska A, Callan SP. Molecular, Behavioral, and Physiological Consequences of Methamphetamine Neurotoxicity: Implications for Treatment. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(3):474–88.

11. Yamamoto BK, Moszczynska A, Gudelsky GA. Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Ann NY Acad Sci.*, 2010; 1187: 101-21.

12. Volz TJ, Hanson GR, Fleckenstein AE. The role of the plasma-malemmal dopamine and vesicular monoamine transporters in methamphetamine-induced dopaminergic deficits. *J Neurochem.* 2007; 101(4): 883-88.

13. Mark KA, Soghomonian JJ, Yamamoto BK. High-dose methamphetamine acutely activates the striatonigral pathway to increase striatal glutamate and mediate long-term dopamine toxicity. *J Neurosci.* 2004; 24(50): 11449-56.

14. Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol* 2009; 14(2): 119-29.

15. Howell LL, Cunningham KA. Serotonin 5-HT₂ receptor interactions with dopamine function: implications for therapeutics in cocaine use disorder. *Pharmacol Rev.* 2015; 67(1): 176-97.

16. Yang X, Wang Y, Li Q, et al. The Main Molecular Mechanisms Underlying Methamphetamine-Induced Neurotoxicity and Implications for Pharmacological Treatment. *Front mol neuroscience.* 2018; 11: 186.

17. Borgmann K, Ghorpade A. Methamphetamine Augments Concurrent Astrocyte Mitochondrial Stress, Oxidative Burden, and Antioxidant Capacity: Tipping the Balance in HIV-Associated Neurodegeneration. *Neurotox Res.* 2018;33(2):433–47.

18. Ropek N, Al-Serori H, Misik M, et al. Methamphetamine (“crystal meth”) causes induction of DNA damage and chromosomal aberrations in human derived cells. *Food chem toxicol.* 2019;128:1–7.

19. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature medicine.* 2017;23(9):1018–27.

20. Kohno M, Link J, Dennis LE, et al. Neuroinflammation in addiction: A review of neuroimaging studies and potential immunotherapies. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;179: 34–42.

21. Yu S, Zhu L, Shen Q, Bai X, Di X. Recent advances in methamphetamine neurotoxicity mechanisms and its molecular pathophysiology. *Behavioural neurology*. 2015;2015:103969.
22. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends in biochemical sciences*. 2016;41(3):211–8.
23. Lyoo IK, Yoon S, Kim TS, et al. Predisposition to and effects of methamphetamine use on the adolescent brain. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(12): 1516–24.
24. Hall MG, Alhassoon OM, Stern MJ, et al. Gray matter abnormalities in cocaine versus methamphetamine-dependent patients: a neuroimaging meta-analysis. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015; 41(4): 290–299.
25. McKetin R, Dawe S, Burns RA, et al. The profile of psychiatric symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161: 104–9.
26. Grant KM, LeVan TD, Wells SM, et al. Methamphetamine-associated psychosis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012;7(1):113–139.
27. Lecomte T, Dumais A, Dugre JR, Potvin S. The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2018; 268:189–92.
28. Lappin JM, Roxburgh A, Kaye S, et al. Increased prevalence of self-reported psychotic illness predicted by crystal methamphetamine use: Evidence from a high-risk population. *Int J Drug Policy*. 2016; 38: 16–20.
29. Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Res*. 2011; 186(2-3): 356–61.
30. Chen Y, Zhang J, Sun Y. The relationship between childhood abuse and depression in a sample of Chinese people who use methamphetamine. *Int J Clin Health Psychol*. 2019;19(3):181–88.
31. Simpson JL, Grant KM, Daly PM, Kelley SG, Carlo G, Bevins RA. Psychological Burden and Gender Differences in Methamphetamine-Dependent Individuals in Treatment. *J Psychoactive Drugs*. 2016; 48(4): 261–69.
32. Yimsaard P, Maes MM, Verachai V, Kalayasiri R. Pattern of Methamphetamine Use and the Time Lag to Methamphetamine Dependence. *J Addict Med*. 2018;12(2):92–98.
33. Chen LY, Strain EC, Alexandre PK, Alexander GC, Mojtabei R, Martins SS. Correlates of nonmedical use of stimulants and methamphetamine use in a national sample. *Addict Behav*. 2014;39(5):829–836.

34. Ellis MS, Kasper ZA, Cicero TJ. Twin epidemics: The surging rise of methamphetamine use in chronic opioid users. *Drug Alcohol Depend.* 2018;193:14–20.

35. Otten R, Mun CJ, Dishion TJ. The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence into adulthood. *Addict Behav.* 2017;73: 144–150.

36. Lanyon C, Nambiar D, Higgs P, Dietze P, Quinn B. Five-year Changes in Methamphetamine Use, Dependence, and Remission in a Community-recruited Cohort. *J Addict Med.* 2019;13(2):159– 165.

37. Huang MC, Yang SY, Lin SK, et al. Risk of Cardiovascular Diseases and Stroke Events in Methamphetamine Users: A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77(10):1396-1403

38. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD et al. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2019;39(9): 1739– 1746.

39. Paratz ED, Zhao J, Sherwen AK, Scarlato RM, Maclsaac AI. Is an Abnormal ECG Just the Tip of the ICE-berg? Examining the Utility of Electrocardiography in Detecting Methamphetamine- Induced Cardiac Pathology. *Heart, lung & circulation.* 2017;26(7):684–689.

40. Darke S, Duflou J, Lappin J, Kaye S. Clinical and Autopsy Characteristics of Fatal Methamphetamine Toxicity in Australia. *Journal of forensic sciences.* 2018;63(5):1466–1471.

41. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Neurol Clin.* 2011; 29(3): 641-55.

42. Callaghan RC, Cunningham JK, Sykes J, Kish SJ. Increased risk of Parkinson's disease in individuals hospitalized with conditions related to the use of methamphetamine or other amphetamine- type drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 120(1-3): 35-40.

43. Wang LJ, Chen CK, Lin SK, Chen YC, Xu K, Huang MC. Cognitive profile of ketamine- dependent patients compared with methamphetamine-dependent patients and healthy controls. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(7): 2113–21.

44. Basterfield C, Hester R, Bowden SC. A meta-analysis of the relationship between abstinence and neuropsychological functioning in methamphetamine use disorder. *Neuropsychology.* 2019;33(5):739–753.

45. Wang TY, Fan TT, Bao YP, et al. Pattern and related factors of cognitive impairment among chronic methamphetamine users. *Am J Addict.* 2017; 26(2):145–51.

46. Rubenis AJ, Fitzpatrick RE, Lubman DI, Verdejo-Garcia A. Sustained attention but not effort- based decision-making predicts treatment motivation change in people with methamphetamine dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2018; 95: 48–54.

47. Chan B, Freeman M, Kondo K, et al. Pharmacotherapy for Methamphetamine/Amphetamine Use Disorder- A Systematic Review and Meta-analysis. *Addiction.* 2019; 114(12): 2122-36.

48. Khoramizadeh M, Effatpanah M, Mostaghimi A, Rezaei M, Mahjoub A, Shishehgar S. Treatment of amphetamine abuse/use disorder: a systematic review of a recent health concern. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences.* 2019.

49. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(12): 2015-2021.

50. Wang GJ, Smith L, Volkow ND, et al. Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol. Psychiatry,* 2012; 17(9): 918-25.

51. Trivedi MH, Walker R, Ling W et al. Bupropion and naltrexone in methamphetamine use disorder. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 140-153.

52. Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Häggkvist J, et al. Naltrexone modulates dopamine release following chronic, but not acute amphetamine administration: A translational study. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(4): e1104.

53. Modarresi A, Eslami K, Kouti L, Hassanvand R, Javadi M, Sayyah M. Amantadine reduces persistent fatigue during post- acute withdrawal phase in methamphetamine abstained individuals: a randomized placebo-controlled trial. *J Subst Use.* 2018; 23: 584–90.

54. Mahoney JJ, Jackson BJ, Kalechstein AD, De La Garza R 2nd, Chang LC, Newton TF. Acute modafinil exposure reduces day- time sleepiness in abstinent methamphetamine-dependent volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 15: 1241–9.

55. Cruickshank CC, Montebello ME, Dyer KR, Quigley A, Blaszczyk J, Tomkins S, et al. A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:326–33.

56. Kongsakon R, Papadopoulos KI, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005; 20: 253–6.

57. Kalechstein AD, Mahoney JJ 3rd, Verrico CD, De La Garza R 2nd. Short-term, low-dose varenicline administration enhances information

processing speed in methamphetamine-dependent users. *Neuropharmacology*. 2014;85: 493–8.

58. Birath JB, Briones M, Amaya S, et al. Ibudilast may improve attention during early abstinence from methamphetamine. *Drug Alcohol Depend*. 2017;178: 386–90.

59. Lazaros G, Stavrinou C, Papatheodoridis G, Delladetsima J, Toliopoulos A, Tassopoulos N. Amineptine induced liver injury. Report of two cases and brief review of the literature. *Hepato-Gastroenterology*. 1996; 43:1015–9.

60. Perera I, Lim L. Amineptine and midazolam dependence. *Singap Med J*. 1998; 39:129–31.

61. Garattini S. Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997; 12: 15–20.

62. AshaRani PV, Hombali A, Seow E, Ong WJ, Tan JH, Subramaniam M. Non-pharmacological interventions for methamphetamine use disorder: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2020; 212: 108060.

63. De Crescenzo F, Ciabattini M, D'Alo GL, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychosocial interventions for individuals with cocaine and amphetamine addiction: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2018; 15(12): e1002715.

64. Alammehrjerdi Z, Briggs NE, Biglarian A, Mokri A, Dolan K. A Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive Behavioral Therapy for Regular Methamphetamine Use in Methadone Treatment. *J Psychoactive Drugs*. 2019;51(3):280–289.

65. Martinez-Vispo C, Martinez U, Lopez-Duran A, Fernandez Del Rio E, Becona E. Effects of behavioural activation on substance use and depression: a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2018; 13(1): 36.

66. Wang D, Zhou C, Zhao M, Wu X, Chang YK. Dose-response relationships between exercise intensity, cravings, and inhibitory control in methamphetamine dependence: An ERPs study. *Drug Alcohol Depend*. 2016; 161: 331–9.

67. Rawson RA, Chudzynski J, Gonzales R, et al. The Impact of Exercise On Depression and Anxiety Symptoms Among Abstinent Methamphetamine-Dependent Individuals in A Residential Treatment Setting. *J Subst Abuse Treat*. 2015; 57: 36–40.

68. Campbell AN, Nunes EV, Matthews AG, et al. Internet-delivered treatment for substance abuse: a multisite randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6): 683–90.

69. Cook R, Quinn B, Heinzerling K, Shoptaw S. Dropout in clinical trials of pharmacological treatment for methamphetamine dependence: the role of initial abstinence. *Addiction*. 2017;112(6): 1077–85.

70. Okafor CN, Stein DJ, Dannatt L, et al. Contingency management treatment for methamphetamine use disorder in South Africa. *Drug Alcohol Rev*. 2020; 39(3): 216-22.

71. Gómez W, Olem D, Andrews R, et al. Optimizing contingency management with methamphetamine-using men who have sex with men. *Cognit Behav Pract*. 2018; 25(2): 286-95.

72. Menza TW, Jameson DR, Hughes JP, Colfax GN, Shoptaw S, Golden MR. Contingency management to reduce methamphetamine use and sexual risk among men who have sex with men: A randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2010; 10: 774.

73. Reback CJ, Peck JA, Dierst-Davies R, Nuno M, Kamien JB, Amass L. Contingency management among homeless, out-of-treatment men who have sex with men. *J Subst Abuse Treat*. 2010; 39(3): 255-263.

74. Yen CF, Wu HY, Yen JY, Ko CH. Effects of brief cognitive-behavioral interventions on confidence to resist the urges to use heroin and methamphetamine in relapse-related situations. *J Nerv Ment Dis*. 2004; 192(11): 788-91.

75. Amiri Z, Mirzaee B, Sabet M. Evaluating the efficacy of Regulated 12-Session Matrix Model in reducing susceptibility in methamphetamine-dependent individuals. *Int J Med Res Health Sci*. 2016; 5: 77-85.

76. Chappel JN, DuPont RL. Twelve-step and mutual-help programs for addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22(2):425-46.

77. Galloway GP, Marinelli-Casey P, Stalcup J, et al. Treatment-as-usual in the methamphetamine treatment project. *J Psychoactive Drugs*. 2000; 32(2):165-75.

78. Bechara A, Van Der Linden M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(6): 734-739.

79. Su H, Zhong N, Gan H, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for methamphetamine use disorders: A randomised clinical trial. *Drug Alcohol Depend*. 2017; 175: 84-91.

80. Liang Y, Wang L, Yuan TF. targeting withdrawal symptoms in men addicted to methamphetamine with transcranial magnetic stimulation: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(11): 1199-1201.

81. Shahbabaie A, Ebrahimpoor M, Hariri A, et al. Transcranial DC stimulation modifies functional connectivity of large-scale brain networks in abstinent methamphetamine users. *Brain Behav.* 2018; 8(3): e00922.

82. Alizadehgoradel J, Nejati V, Sadeghi Movahed F, et al. Repeated stimulation of the dorsolateral-prefrontal cortex improves executive dysfunctions and craving in drug addiction: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Brain Stimul.* 2020; 13(3):582-593.

83. Hossain MK, Hassanzadeganroudsari M, Nurgali K, Apostolopoulos V. Vaccine development against methamphetamine drug addiction. *Expert Rev Vaccines.* 2020; 19(12):1105-1114.

84. de Wit H, Bodker B, Ambre J. Rate of increase of plasma drug level influences subjective response in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;107(2-3):352-8.

85. Gentry WB, Rüedi-Bettschen D, Owens SM. Anti-(+)-methamphetamine monoclonal antibody antagonists designed to prevent the progression of human diseases of addiction. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(3):390-3.

86. Stevens MW, Henry RL, Owens SM, Schutz R, Gentry WB. First human study of a chimeric anti-methamphetamine monoclonal antibody in healthy volunteers. *MAbs.* 2014;6(6):1649-56.

87. Stevens MW, Tawney RL, West CM, et al. Preclinical characterization of an anti-methamphetamine monoclonal antibody for human use. *MAbs.* 2014; 6(2):547-55.

BÖLÜM XVI

VÜCUT GELİŞTİRMEDE BULKİNG VE DEFİNASYON: “BİLİMSEL YAKLAŞIMLAR VE UYGULAMALAR”

Bulking and Definition in Bodybuilding: “Scientific Approaches and Applications”

GEYLAN BOSTAN¹

¹(Dr.Öğr.Üyesi) Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, BESYO,
Antrenörlük Eğitimi Bölümü.,
E-mail: geylanibostan@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-8386-8248

1. Giriş

Vücut geliştirme ve fitness, dünya çapında milyonlarca insanın ilgisini çeken ve yaşamlarının önemli bir parçası haline gelen spor ve yaşam tarzı etkinlikleridir (1). Bu alanlar, özellikle sosyal medyanın da etkisiyle, insanların sağlıklı yaşam, güzellik idealleri ve başarı hedeflerini gerçekleştirmeye yönelik büyük bir motivasyon kaynağı oluşturmaktadır (2).

Vücut geliştirme, kas kütlesini artırmak, yağ oranını düşürmek ve simetri ile orantılı bir kas yapılanması elde etmeyi hedefleyen bir disiplindir (3). Vücut geliştirme sporcuları, bu hedefleri gerçekleştirmek için öncelikle iyi düzenlenmiş bir antrenman programına ve beslenme planına bağlı kalmaktadırlar. Bu süreç, disiplin, kararlılık ve sürekli öğrenmeye olanak tanıyan bir zihniyet gerektirir (4).

Fitness, bireylerin sağlık, enerji ve genel yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik daha geniş bir kavramdır. Fitness etkinlikleri arasında, kardiyo, direnç antrenmanı, pilates, yoga ve çok daha fazlası bulunmaktadır (5). Bu etkinlikler, düzenli olarak gerçekleştirildiğinde, kronik hastalıkların önlenmesi, yaşam süresinin artırılması ve yaşlanma sürecinin daha sağlıklı bir şekilde yaşanması açısından önemli faydalar sağlamaktadır (6).

Vücut geliştirme sürecinde bulking ve definasyon, sporcuların kas kütlelerini artırırken yağ oranını düşürmeye odaklandığı iki temel hedeftir (7). Bu süreçler, bilimsel temellere dayalı ve sürekli gelişen beslenme ve antrenman stratejileri ile desteklenir (8).

Bu içerikte, bulking ve definasyon süreçlerinin temel prensipleri, güncel araştırmalar ve uygulamalar ışığında incelenecek ve süreçlerin başarılı bir şekilde nasıl uygulanabileceği, potansiyel riskler ve nasıl önleneceği üzerinde durulacaktır. Ayrıca, bu süreçlerin bireysel farklılıklar ve hedeflere göre nasıl uyarlanabileceği, optimum sonuçlar elde etmek için dikkate alınması gereken faktörler ve sürekli ilerleme kaydetmek için izlenebilecek stratejiler de ele alınacaktır (9).

Bulking ve definasyon süreçlerinin başarısı hem fizyolojik hem de psikolojik faktörlerle yakından ilişkilidir. Bu nedenle, bu kitap bölümü, sporcuların ve antrenörlerin motivasyon, hedef belirleme ve süreklilik gibi psikolojik yönleri de dikkate alarak, daha etkili ve sürdürülebilir programlar oluşturmalarına yardımcı olacak fikirler sunmayı hedeflemektedir (10).

1.1. Vücut Geliştirme ve Hedefler

Vücut geliştirme, kas kütlesi, güç ve estetik görünüm üzerine odaklanan bir spor dalıdır (11). Genel hedefler, kas büyüklüğünü ve gücünü artırmak, vücut yağını azaltmak ve simetri ile orantılı bir kas yapısının sağlanmasıdır (12). Vücut geliştiricilerin başarıya ulaşmak için izledikleri temel hedefler ve yöntemler şunlardır:

Kas kütlesi ve güç artışı: Vücut geliştiriciler, kas kütlelerini ve gücünü artırmak için direnç antrenmanı ve ağırlık kaldırma gibi egzersizler yaparlar. Bu egzersizler, kasları zorlayarak ve yıpratarak, daha büyük ve güçlü hale gelmelerini sağlar (13).

Vücut yağ oranının düşürülmesi: Vücut geliştiriciler, yağsız kas kütlelerini artırarak ve vücut yağını azaltarak estetik bir görünüm elde etmeyi amaçlarlar. Bu, kalorilerin dikkatli bir şekilde yönetilmesi ve kardiyo egzersizleri gibi yağ yakıcı aktivitelerle birlikte direnç antrenmanının uygulanmasıyla başarılıdır (14).

Simetri ve orantılı kas yapısının sağlanması: Vücut geliştiriciler, simetrik ve orantılı bir kas yapısına ulaşmak için, vücutlarının tüm bölgelerine eşit önem vererek çalışırlar. Bu, her kas grubunu düzenli olarak çalıştırarak ve kas dengesizliklerini önleyerek sağlanır (15).

Fiziksel performansın geliştirilmesi: Vücut geliştirme, sadece estetik görünümle ilgili değil, aynı zamanda genel fiziksel performansın geliştirilmesiyle

de ilgilidir. Bu nedenle, vücut geliştiriciler güç, hız, dayanıklılık ve esneklik gibi alanlarda da çalışmalar yaparlar (16).

1.2. Bulking ve Definasyon Kavramları

Bulking ve definasyon, vücut geliştirme dünyasında yaygın olarak kullanılan iki kavramdır. Bu süreçlerin temel amacı, kas kütlesi ve gücünü artırmak için enerji alımını artırmak (bulking) ve vücut yağını azaltarak kasların daha belirgin hale gelmesini sağlamak (definasyon) üzerine kuruludur.

Bulking, kas kütlesi ve hacminin artırılmasını amaçlayan süreçtir (17). Bu süreç sırasında, bireyler enerji alımını artırarak, direnç antrenmanı ve uygun beslenme stratejileri ile kas kütlesini artırmaya odaklanır. Bulking sürecinde, vücut geliştiriciler genellikle protein, karbonhidrat ve sağlıklı yağlar açısından zengin bir diyet uygularlar. Bu, kasları büyütmek ve güçlendirmek için gerekli olan enerji ve besin maddelerini sağlamaya yardımcı olur (18).

Definasyon ise, vücut yağını azaltarak kasların daha belirgin hale gelmesini sağlayan süreçtir (19). Bu süreçte, bireyler enerji alımını azaltarak, kardiyo egzersizleri ve direnç antrenmanı ile vücut yağ oranını düşürmeye ve kas kütlesini korumaya çalışır (20).

Definasyon sürecinde, vücut geliştiriciler genellikle kalori açığı yaratmak ve yağ kaybını hızlandırmak için düşük karbonhidrat, yüksek protein ve orta düzeyde sağlıklı yağlar içeren bir diyet uygularlar (21).

Bulking ve definasyon süreçleri, bireysel hedeflere ve mevcut fiziksel duruma bağlı olarak farklı süreler ve yaklaşımlarla uygulanabilir. Bu süreçlerin başarılı bir şekilde yönetilmesi, antrenman programı, beslenme stratejisi ve uyku gibi faktörlerin dikkate alınmasını gerektirir (22). Ayrıca, bu süreçler sırasında sürekli ilerleme kaydetmek için, vücut geliştiricilerin düzenli olarak değerlendirmeler yapması ve antrenman ve beslenme stratejilerini bu değerlendirmelere göre ayarlaması önemlidir (23).

Sonuç olarak, vücut geliştirme ve fitness dünyasında bulking ve definasyon süreçleri, sporcuların kas kütlesini artırmak ve estetik bir görünüm elde etmek için izledikleri temel yaklaşımlardır.

2. Bulking: Kas Kütlesi Artırma Stratejileri

2.1. Enerji Dengesi ve Kaloriler

Bulking sürecinde, kas kütlesi kazanımı için enerji dengesi üzerinde durulması önemlidir. Enerji dengesi, alınan ve harcanan kalorilerin dengesiyle

ilişkilidir. Kas kütlesini artırmak isteyen bireyler, enerji dengelerini pozitif tutarak yeterli miktarda enerji sağlamalıdır (17). Bu, antrenmanlarda daha yoğun ve etkili performans göstermeye yardımcı olur ve kas onarımı ve büyüme süreçlerine destek sağlar (18).

Bulking sürecinde, vücut ağırlığının kilogramı başına 250 ila 500 kcal enerji fazlası sağlamak, kas kütlesi kazanımı için genellikle önerilir (24). Ancak, enerji fazlasının aşırı olmaması önemlidir, çünkü bu durum yağ kütlesinin istenmeyen bir şekilde artmasına yol açabilir (Garthe et al., 2013). Kalori alımını sürekli izlemek ve değerlendirmek, enerji dengesinin kontrolünü sağlar ve kas kütlesi kazanımını optimize etmeye yardımcı olur (25).

2.2. Makrobesin Dağılımı

Bulking sürecinde dikkate alınması gereken bir diğer önemli faktör ise makrobesinlerin (protein, karbonhidrat ve yağ) dengeli bir şekilde dağılımıdır.

Protein: Protein alımı, kas kütlesi artışı için kritik bir öneme sahiptir. Proteinler, kas dokusunun yapı taşlarıdır ve kas büyümesini sağlamak için gereklidir (15). İdeal protein alımı, kilogram başına 1.6-2.2 gram arasında olmalıdır ve bu miktar kas dokusunun onarılması ve büyümesi için gerekli olan amino asitleri temin eder (26).

Karbonhidratlar: Karbonhidratlar, enerji sağlayan ana besin maddesidir ve antrenman performansını artırarak kas kütlesi kazanımına katkı sağlar. Yeterli karbonhidrat alımı, kaslara enerji verir ve antrenmanlar sırasında daha fazla ağırlık kaldırma kapasitesine izin verir. Karbonhidrat alımı, bireyin enerji ihtiyaçlarına ve aktivite düzeyine göre ayarlanmalıdır. Genellikle, kas kütlesi kazanımı için kilogram başına 3-6 gram arasında karbonhidrat tüketimi önerilmektedir. Yüksek enerjili antrenmanlar sırasında veya yoğun egzersiz dönemlerinde, karbonhidrat alımının daha da artırılması gerekebilir (27-29).

Yağlar: Sağlıklı yağlar, hormon üretimi ve hücre yapısının düzenli çalışması için önemlidir (13). Bulking sürecinde, yağ oranının kontrollü bir şekilde artırılması, hormon dengesinin sağlanmasına ve enerji seviyelerinin yükseltilmesine yardımcı olur. Genel olarak, bulking döneminde kilogram başına 0,5-1 gram arasında sağlıklı yağ tüketimi önerilmektedir (20, 30).

Bireylerin yaş, cinsiyet, aktivite düzeyi ve genetik faktörlere göre makrobesin ihtiyaçları ve dağılımları değişiklik gösterebilir; bu nedenle, bulking sürecinde her birey için özelleştirilmiş bir yaklaşım benimsemek önemlidir. Özellikle, bulking sürecinde, antrenman programının ve beslenme stratejisinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve gerektiğinde ayarlanması, sürekli ilerleme kaydetmeye yardımcı olur (23, 31).

2.3. Antrenman Programları ve Kuvvet Kazanımı

Bulking sürecinde, kuvvet ve kas büyümesi için etkili antrenman programları uygulamak önemlidir. Bu programlar, kasları yeterli miktarda uyarmak ve kas liflerinde meydana gelen mikro yırtılmaların onarılması ve büyümesini sağlamak için düşünülmüş olmalıdır (15). Antrenman programlarının temel bileşenleri şunlardır:

Ağırlık ve direnç egzersizleri: Kas büyümesini uyarlayıcı bir tepki yaratmak için düzenli olarak ağırlık ve direnç egzersizleri yapılmalıdır (32). Bu egzersizler, antrenmanların doğru yapılandırılması ve her kas grubunun eşit şekilde çalıştırılmasıyla birlikte, kas kazanımını ve simetrisini sağlanmasında önemlidir.

Progresif yük artışı: Kas büyümesi ve kuvvet kazanımı için, antrenman yükünün zaman içinde artırılması gereklidir (33). Bu kitapta da detaylı olarak inceleneceği gibi, aşamalı yük artışı prensibi, kasların sürekli gelişimine olanak tanır ve adaptasyon süreçlerini destekler.

Antrenman sıklığı ve hacmi: Haftalık antrenman sıklığı ve hacminin kas büyümesi için optimal düzeyde olması önemlidir (32). Bu kitap, antrenman hacmi ve sıklığına dair detaylı bilgi ve stratejiler sunarak, bireylerin kas kütlesi artırma hedeflerine uygun bir program geliştirmelerine yardımcı olacaktır.

2.4. Dinlenme ve Uyku

Dinlenme ve uyku, kas büyümesi için gerekli olan anabolik süreçlerin gerçekleşmesine yardımcı olur. Uykuda vücut, kaslar için gerekli olan hormonları salgılar ve kas liflerinin onarımı ve yenilenmesi için gerekli olan protein sentezini sağlar. Yeterli uyku ve dinlenme, stres hormonları olan kortizol ve adrenalinin azalmasına ve testosteron, büyüme hormonu gibi kas gelişimini destekleyen hormonların artmasına yardımcı olur.

Bulking sürecinde uyku ve dinlenme süreçlerinin optimize edilmesi, kas gelişimi ve performans açısından büyük önem taşır. Yeterli uyku ve dinlenme, antrenman performansını artırır ve kaslar için gerekli olan protein sentezini sağlar. Ayrıca, bağışıklık sistemi için de önemlidir ve antrenman yaralanmalarını önlemeye yardımcı olabilir (34, 35).

Uyku kalitesinin artırılması için uygun yatak ve yastık seçimi, uyku ortamının düzenlenmesi ve uyku öncesi ritüeller gibi teknikler önerilir. Dinlenme süresinin artırılması için ise antrenman sonrası dinlenme süresinin ve haftalık dinlenme günlerinin planlanması önerilir.

Ayrıca stres yönetimi, gevşeme teknikleri ve meditasyon gibi yöntemler de uyku kalitesini artırmaya ve stres hormonlarının azalmasına yardımcı olabilir.

Bu stratejilerin bulking sürecinde uygulanması, kas gelişimi ve performans açısından önemlidir.

Bir çalışmada, sporcuların uyku sürelerinin artırılmasının, antrenman performanslarını ve toplam vücut kompozisyonlarını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (36). Başka bir çalışmada ise, yeterli uyku süresi ve uyku kalitesinin, kas gelişimi ve kuvvet kazanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (37).

Dinlenme süresinin de kas gelişimi ve performans için önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (32, 38). Yeterli dinlenme süresinin, kasların tamamen iyileşmesine ve büyümesine yardımcı olduğu belirtilmektedir.

Bu nedenle, bulking sürecinde uyku ve dinlenme süreçlerine dikkat edilmesi önemlidir. Yeterli uyku ve dinlenme, kas gelişimi ve performans için anahtar faktörlerdir.

2.5. Takviyeler ve Beslenme Destekleri

Bulking sürecinde, kas kütlesi ve performansı artırmaya yönelik bazı takviyeler ve beslenme destekleri kullanılabilir. Bu takviyeler, antrenman ve beslenme stratejilerine ek olarak, kas büyümesi ve kuvvet kazanımını optimize etmeye yardımcı olabilir (39). Yaygın olarak kullanılan takviyeler şunları içerir:

Protein tozu ve amino asitler: Protein tozu ve amino asit takviyeleri, yeterli protein alımını sağlamak ve kas büyümesini desteklemek için kullanılabilir. Özellikle egzersiz sonrası protein tozu tüketimi, kas protein sentezini artırarak kas büyümesini hızlandırabilir. Ayrıca, amino asit takviyeleri de özellikle antrenman öncesi alındığında kas performansını artırabilir (26).

Bu takviyeler arasında Whey proteinin yanı sıra, casein protein de kas gelişimini destekleyebilir. Casein, süt proteininin bir türüdür ve yavaş emilen bir protein kaynağıdır. Bu nedenle, casein takviyeleri, özellikle gece yatmadan önce kullanıldığında, kas onarımı ve büyümesine destek sağlayabilir. Çünkü yavaş emilimi sayesinde, kaslarınızın protein ihtiyacını uzun bir süre boyunca karşılar.

Ayrıca, bazı araştırmalar, casein takviyelerinin, whey protein takviyeleriyle benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, bir çalışmada, whey ve casein protein takviyelerinin birleşimi, kas kütlesi artışını ve güç kazanımını artırdığı görülmüştür.

Ancak, herhangi bir protein takviyesinde olduğu gibi, casein takviyelerinin de doğru dozajı ve kullanımı önemlidir. Ayrıca, bir sağlık uzmanına danışmadan önce kullanılmamalıdır, özellikle süt veya süt ürünlerine karşı alerjisi olan kişiler.

Sonuç olarak, casein takviyeleri, kas büyümesi ve onarımı için kullanılabilen yavaş emilen bir protein kaynağıdır. Ancak, kullanımı ve dozajı konusunda dikkatli olmak ve bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir (40-42).

Balık Yağı (omega-3): Egzersiz performansı ve kas büyümesi için önemli olan omega-3 yağ asitleri, bulking sürecinde de önemli bir beslenme desteği olarak kullanılabilir. Balık yağı, özellikle EPA (eikosapentaenoik asit) ve DHA (dokosaheksaenoik asit) gibi omega-3 yağ asitleri açısından zengindir.

Birçok araştırma, omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu ve kas ağrısı ve hasarını azaltabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, balık yağı takviyeleri, antrenman sonrası kas onarımını destekleyebilir ve kas kütlesi artışını hızlandırabilir.

Ayrıca, omega-3 yağ asitleri, insülin duyarlılığını artırarak, vücudun kas kütlesini korumasına ve geliştirmesine yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra, omega-3 yağ asitleri, kalp sağlığı ve beyin fonksiyonu gibi diğer birçok fayda sağlar.

Ancak, balık yağı takviyelerinin dozajı ve kullanımı hakkında dikkatli olmak önemlidir. Yüksek miktarda balık yağı tüketimi bazı kişilerde kanama riskini artırabilir ve bu nedenle kan sulandırıcı ilaçlar kullanan kişiler veya kanama bozukluğu olanlar balık yağı takviyeleri kullanmadan önce bir sağlık uzmanına danışmalıdır.

Sonuç olarak, balık yağı, omega-3 yağ asitleri açısından zengin bir beslenme desteği olarak, kas büyümesi ve performansı artırmak için kullanılabilir. Ancak, dozajı ve kullanımı hakkında dikkatli olmak önemlidir ve bir sağlık uzmanına danışılması önerilir (43-45).

Kreatin: Kreatin, doğal olarak vücutta bulunan bir amino asit türevidir ve kas hücrelerinde bulunur. Vücuttaki kreatin miktarı, yeterli miktarda hayvansal protein alınmasıyla artırılabilir. Ancak, kreatin takviyeleri, vücudun daha yüksek konsantrasyonlarda kreatin depolamasına yardımcı olur.

Kreatin takviyeleri, özellikle kısa süreli ve yüksek yoğunluklu egzersizler sırasında performansı artırabilir. Bu egzersizler, genellikle ağırlık kaldırma, sprintler veya kısa mesafeli koşular gibi egzersizlerdir. Kreatin, ATP sentezinde kullanılan bir bileşen olduğu için, kas hücrelerine ek enerji sağlar ve performansı artırır.

Bunun yanı sıra, kreatin takviyelerinin kas kütlesi kazanımını da destekleyebileceği düşünülmektedir. Kreatin, kas protein sentezini artırarak kas büyümesini destekleyebilir. Ayrıca, kreatin takviyeleri, antrenman sonrası kas hasarının onarımını da hızlandırabilir.

Yapılan bazı çalışmalar araştırmada ise, kreatin takviyelerinin, kas kütlesi ve kuvvet kazanımı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bulunmuştur (46). Ancak kreatin takviyelerinin kullanımı konusunda bazı yan etkiler ve riskler bulunmaktadır. Özellikle, kreatin takviyeleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına zarar verebilir. Ayrıca, kreatin takviyeleri su tutulumuna neden olabilir ve bazı kişilerde gastrointestinal problemlere neden olabilir. Bu nedenle, kreatin takviyeleri kullanmadan önce bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir (47).

Beta-alanin: Beta-alanin takviyelerinin kas performansı üzerindeki etkilerinin gösterildiği birçok çalışmaya ek olarak, bazı araştırmalar beta-alanin takviyelerinin kas kütlesi ve kuvvet kazanımına da katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (48). Ancak, bu bulgular henüz kesin değildir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte, takviyelerin etkisi ve güvenliği hakkında yeterli kanıt olmadığı takviyeler de mevcuttur. Bu nedenle, takviyelerin kullanımı öncesinde iyi araştırma yapmak ve bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir.

Özellikle, anabolik steroidler gibi yasadışı veya kontrollü takviyelerin kullanımı kas gelişimine hızlı bir şekilde yol açabilir ancak ciddi sağlık riskleri taşıdığından kesinlikle önerilmez.

Beslenme desteği olarak, doğru makro besin dağılımı ve enerji dengesi de önemlidir. Yeterli miktarda karbonhidrat, protein ve yağ almak, kas gelişimini ve kuvvet kazanımını destekleyebilir. Ayrıca, vitaminler, mineraller ve diğer besin maddelerinin yeterli alımı da kas gelişimi için önemlidir.

Bu nedenle, bulking sürecinde takviyelerin uygun kullanımı, doğru beslenme stratejileri ve uygun antrenman programı ile kas büyümesi ve performans açısından önemlidir. Ancak, herhangi bir takviyenin doğru dozajı ve kullanımı önemlidir. Ayrıca, bir sağlık uzmanına danışmadan önce kullanılmamalıdır (49-51).

3. Definasyon: Yağ Kaybı ve Kas Kütlesini Koruma Stratejileri

3.1. Enerji Dengesi ve Kalori Kısıtlaması

Definasyon sürecinde enerji dengesi ve kalori kısıtlaması önemli bir rol oynar. Enerji dengesi, alınan ve harcanan kaloriler arasındaki dengeyi ifade ederken, definasyon sırasında hedef enerji dengesini negatif tutarak yağ kaybını teşvik etmektedir. Enerji harcamasını artırmak için artırılmış fiziksel aktivite, özellikle de kardiyo egzersizleri, önemli bir faktördür. Bu, vücudun enerji

tüketimini artırarak ve yağ depolarını kullanarak kilo vermeye ve yağ oranını azaltmaya yardımcı olur (52, 53).

Enerji alımını azaltmak amacıyla, beslenme stratejileri kullanılır; örnek olarak, daha düşük enerji yoğunluğuna sahip besinlerin tüketilmesi veya porsiyon boyutlarının küçültülmesi gibi yöntemler uygulanabilir (54). Bu yaklaşım, enerji alımının kontrol altına alınarak vücut yağ depolarının kullanılmasını teşvik eder ve böylece definasyon sürecinde yağ kaybını hızlandırır.

Kalori kısıtlamasının derecesi, bireysel hedeflere, mevcut vücut yağı yüzdesine ve kas kütlelerini koruma ihtiyacına bağlı olarak değişebilir. Hızlı yağ kaybı sağlamak için daha büyük bir kalori kısıtlaması uygulanabilirken, kas kütlelerini korumak için daha hafif bir kısıtlama tercih edilebilir. Bu denge, sürdürülebilir ve sağlıklı bir şekilde yağ kaybını hedeflemek için önemlidir (55, 56).

Enerji dengesini negatif tutarken kas kütlelerini korumak için, direnç antrenmanları ve yeterli protein alımı ile birleşen kalori kısıtlaması uygulanmalıdır. Bu kombinasyon, kas dokusunun onarılması ve korunması için gerekli olan amino asitleri sağlayarak kas kaybını önlemeye yardımcı olur. Ayrıca, hidrasyonun korunması ve uygun miktarda uyku da definasyon sürecinde önemli faktörlerdir (26, 57, 58).

Enerji dengesini yönetirken, temel metabolik hız (BMR) ve termojenik etki de göz önünde bulundurulmalıdır. BMR, vücudun dinlenirken harcadığı enerji miktarını ifade eder ve bu enerji harcaması, kas kütlelerine ve vücut kompozisyonuna bağlı olarak değişebilir (59). Definasyon sürecinde, kas kütlelerini koruyarak BMR'yi olumlu yönde etkilemek önemlidir, çünkü daha fazla kas kütleleri, dinlenirken daha fazla enerji harcaması anlamına gelir ve bu da yağ kaybını destekler (60).

Termojenik etki, besin maddelerinin sindirilmesi, emilmesi ve metabolizması sırasında enerji harcamasıdır. Özellikle proteinin termojenik etkisi yüksek olup, enerji alımının bir kısmının enerji harcaması olarak geri döner (53). Bu nedenle, definasyon sürecinde yeterli protein alımı hem kas kütlelerini korumaya yardımcı olmak hem de enerji harcamasını artırmak için önemlidir.

Definasyon sürecini desteklemek için uygun beslenme stratejileri ve antrenman programlarını birleştirmek önemlidir. Direnç antrenmanı, kardiyo egzersizleri ve esneklik çalışmaları gibi dengeli bir egzersiz programı uygulayarak enerji harcamasını artırabilirsiniz (5). Ayrıca, beslenme stratejilerini enerji dengesini negatif tutacak şekilde düzenleyerek, yağ kaybını teşvik eder ve kas kütlelerini korumaya yardımcı olursunuz.

3.2. Makrobesin Dağılımı ve Protein Alımı

Definasyon sürecinde, makrobesinlerin dengeli bir şekilde dağıtılması önemlidir. Özellikle, protein alımı, kas kütleini korumak ve sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Yüksek proteinli bir diyet, kas kütleini korumaya yardımcı olurken, yağ kaybını teşvik eder ve enerji seviyelerinin dengeli olmasına yardımcı olur (21, 57).

Karbonhidratlar, enerji sağlayan önemli bir besin kaynağıdır ve kas fonksiyonları için glikojen depolarını doldurur. Definasyon sürecinde, karbonhidrat alımı, enerji ihtiyaçlarını karşılamak ve antrenman performansını desteklemek için dikkatlice düzenlenmelidir (61). Bu süreçte, karbonhidrat alımını azaltarak vücut, enerji için yağ depolarını kullanmaya teşvik edilir.

Yağlar ise, hormon üretimi ve hücre fonksiyonlarının düzenli çalışması için önemlidir. Definasyon sürecinde, sağlıklı yağ alımı dikkatlice düzenlenerek enerji seviyelerinin korunması ve hormon dengesinin sağlanması amaçlanır (13, 20).

Makrobesin dağılımı, bireysel hedeflere, mevcut vücut kompozisyonuna ve antrenman programına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, her birey için özelleştirilmiş bir yaklaşım benimsemek önemlidir (31, 62).

Optimal makrobesin dağılımı, definasyon sürecinde enerji seviyelerini korumak, kas kütleini sürdürmek ve antrenman performansını desteklemek için önemlidir. Özellikle, yüksek yoğunluklu direnç antrenmanları ve kardiyovasküler egzersizlerle birleştirilen yeterli protein alımı, kas kütleini korurken yağ kaybını destekler (63). Bu dönemde, lif alımının artırılması, bağırsak sağlığını desteklemeye ve tokluk hissini artırmaya yardımcı olabilir (64).

Enerji, protein, karbonhidrat ve yağ alımının doğru dengelenmesi, definasyon sürecinde başarılı sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir. Bireysel hedeflere ve yaşam tarzına uygun bir makrobesin dağılımıyla, yağ kaybı ve kas kütleini koruma hedeflerine daha kolay ulaşılabilir.

3.3. Kardiy ve Direnç Antrenmanı

Definasyon sürecinde, vücut geliştirme için kardiy ve direnç antrenmanının dengeli bir kombinasyonu, yağ kaybını hızlandırmak ve kas kütleini korumak için önemlidir. Kardiy antrenmanı, enerji harcamasını artırarak ve kalori yakmayı hızlandırarak yağ kaybına katkıda bulunur (5). Vücut geliştiriciler için, düşük yoğunluklu kardiy egzersizleri, kas kütleine zarar vermeden yağ yakmayı teşvik edebilir (65).

Kardiyo antrenmanının süresi ve yoğunluğu, bireysel hedeflere ve toleransa göre ayarlanmalıdır. Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) veya orta yoğunluklu sürekli antrenman (MICT) uygulanarak kardiyo antrenmanının çeşitlendirilmesi, motivasyonu sürdürmeye ve adaptasyonları teşvik etmeye yardımcı olabilir (66, 67).

Vücut geliştirme için definasyon sürecinde kardiyo ve direnç antrenmanının uygun bir kombinasyonu, bireysel hedeflere ve yaşam tarzına bağlı olarak değişebilir. Örneğin, haftada 4-5 gün direnç antrenmanı ve 2-3 gün düşük yoğunluklu kardiyo egzersizi uygulamak, yağ kaybı ve kas kütlesi koruma hedeflerine ulaşmak için etkili bir strateji olabilir (68). Programın sürekli olarak değerlendirilmesi ve gerektiğinde ayarlanması, sürekli ilerleme sağlamak ve performansı optimize etmek için önemlidir (69).

Direnç antrenmanı ise bu süreçte kas kütlesini korumak ve hatta artırmak için önemlidir. Vücut geliştirme odaklı direnç antrenmanları, kasların farklı açılardan çalıştırılmasını ve kas gelişimini maksimize etmeyi amaçlar. Direnç antrenmanı aynı zamanda, metabolik hızı artırarak ve kalori yakmayı hızlandırarak yağ kaybına da katkıda bulunur (1, 59, 70, 71).

Direnç antrenmanı tasarımında, yük, hacim, sıklık ve egzersiz seçimi gibi faktörler, vücut geliştirme hedeflerine göre düzenlenmelidir. Çeşitli kas gruplarını çalıştıran ve kas enduransını geliştiren egzersizler, aynı zamanda kas gücünü ve hipertrofiyi desteklemek için yüksek ağırlık ve düşük tekrarlı protokollerle dönüşümlü olarak uygulanabilir (72).

Sonuç olarak, definasyon sürecinde kardiyo ve direnç antrenmanının dengeli bir şekilde uygulanması, vücut geliştiriciler için yağ kaybını hızlandırmak ve kas kütlesini korumak adına önemlidir. Bireysel hedefler ve yaşam tarzı dikkate alınarak oluşturulan uygun bir program, sürekli ilerleme sağlamak ve performansı optimize etmek için esastır.

3.4. Yağ Yakımını Optimize Eden Beslenme Stratejileri

Definasyon sürecinde, belli beslenme stratejileri yağ yakımını optimize etmeye yardımcı olabilir. İşte bazı öneriler:

Zaman kısıtlı beslenme (Time-Restricted Feeding, TRF): TRF, yemek yeme penceresini belirli saatlere sınırlayarak ve uzun süreli açlık dönemlerini teşvik ederek yağ kaybını artırabilirken, kas kütlesini korumaya yardımcı olabilir (73).

Yüksek proteinli diyet: Yüksek proteinli diyetler, kas kütlesini koruyarak ve metabolizmayı hızlandırarak yağ kaybını teşvik eder. Düşük glisemik indeksli

karbonhidratlar: Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar, kan şekerini dengede tutarak ve insülin hassasiyetini artırarak yağ yakımını destekler (74).

Termojenik gıdalar: Biber, yeşil çay, kahve, tarçın ve zencefil gibi termojenik gıdalar, metabolik hızı artırarak ve yağ yakımını hızlandırarak definasyon sürecine yardımcı olabilir (75-77).

Lifli gıdalar: Lifli gıdalar, tokluk hissini artırarak ve enerji alımını azaltarak yağ kaybına katkıda bulunabilir (78). Sebzeler, meyveler ve tam tahıllı ürünler gibi lif açısından zengin gıdaların tüketilmesi teşvik edilmelidir.

Su tüketimi: Yeterli su tüketimi, metabolizmayı hızlandırarak ve detoksifikasyon süreçlerini destekleyerek yağ yakımına yardımcı olabilir (79).

Fraksiyonel beslenme: Gün içinde daha küçük ve sık öğünler tüketmek, enerji seviyelerini dengede tutarak ve metabolizmayı sürekli çalışır durumda tutarak yağ yakımını teşvik edebilir (80).

Esansiyel yağ asitleri: Omega-3 yağ asitleri gibi esansiyel yağ asitleri, yağ kaybını desteklemek için önemlidir. Yağlı balıklar, ceviz ve chia tohumları gibi omega-3 açısından zengin gıdalar tüketilmelidir (81).

Alkol tüketimini sınırlamak: Alkol, enerji içeriği yüksek ve besin değeri düşük bir içecektir. Aşırı alkol tüketimi, enerji alımını artırarak ve yağ yakımını yavaşlatarak definasyon sürecini engelleyebilir (82).

Elektrolit dengesini korumak: Definasyon sürecinde, su kaybının yanı sıra elektrolit dengesini korumak da önemlidir. Tuz, potasyum ve magnezyum gibi elektrolitleri dengeli bir şekilde tüketmek, kas fonksiyonlarını ve genel sağlığı desteklemeye yardımcı olabilir (83).

Beslenme takviyeleri: Bazı beslenme takviyeleri, yağ yakımını destekleyebilir ve definasyon sürecine yardımcı olabilir. Örneğin, karnitin, konjuge linoleik asit (CLA) ve yeşil çay ekstresi gibi takviyeler, yağ yakımını hızlandırabilir (84-86).

Bununla birlikte, takviyelerin kullanımı öncesi bir sağlık uzmanına danışılmalıdır. Uygun beslenme stratejileri, uyumlu bir egzersiz programıyla birleştirilerek definasyon sürecinde optimum sonuçlar elde edilebilir. İlerlemeyi gözlemek, geri bildirim almak ve beslenme planını sürekli olarak değerlendirmek ve gerektiğinde ayarlamak, sürekli ilerleme sağlamak ve performansını optimize etmek için önemlidir.

Her bireyin metabolik hızı ve enerji ihtiyaçları farklıdır, bu yüzden en uygun beslenme stratejileri kişiye özel olarak belirlenmelidir. Definasyon sürecinde, bireysel hedeflere ve yaşam tarzına uygun beslenme stratejileri uygulamak, sürdürülebilir ve sağlıklı bir şekilde yağ kaybını hedeflemek için önemlidir.

4. Dönemsel Planlama ve Program Tasarımı

4.1. Dönemleme Temelleri

Dönemleme, sporcuların antrenman programlarını belirli dönemlere ayırarak, her dönemi belirli hedeflere yönelik olarak planlamalarını içerir. Dönemleme yöntemi, sporcuların performanslarını sürekli olarak geliştirmeyi, yaralanma riskini minimize etmeyi ve uyum süreçlerini optimize etmeyi amaçlar (87).

Dönemleme, genellikle aşağıdaki ana dönemlere ayrılır:

1. Hazırlık dönemi: Bu dönem, temel kondisyon seviyelerini artırmaya, dayanıklılığı geliştirmeye ve kas kütlesi oluşturmaya odaklanır. Genellikle, düşük yoğunluklu ve yüksek hacimli antrenmanlar ile başlar ve daha sonra yoğunluğu artırarak devam eder.

2. Yüklenme dönemi: Bu dönemde, sporcunun güç ve hızı geliştirilir. Antrenman yoğunluğu ve spesifikliğı artırılırken, hacim azaltılır. Bu dönem, kas gelişimini destekler ve kas kütlesi üzerindeki stresi yönetmeye yardımcı olur.

3. Geri yükleme dönemi: Bu dönem, vücudun yorgunluk, stres ve yaralanmalardan kurtulmasına olanak tanır. Aktif dinlenme ve düşük yoğunluklu antrenmanlar yapılır. Ayrıca, esneklik ve hareket kabiliyetini geliştirmeye odaklanılabilir.

4. Yarışma dönemi: Bu dönem, sporcunun antrenman programındaki en yüksek yoğunluğa ulaştığı ve performansın en üst düzeyde olduğu dönemdir. Antrenmanlar, yarışma özelinde beceri ve taktik geliştirme üzerine yoğunlaşır.

Dönemleme, sporcuların hedeflerine ve spesifik ihtiyaçlarına göre uyarlanabilir. Örneğin, vücut geliştiriciler, bulking ve definasyon fazlarını dönemleme sürecine entegre ederek kas kütlesi kazanımı ve yağ kaybını dengeli bir şekilde gerçekleştirebilirler. Dönemleme stratejileri, sporcunun performansını ve adaptasyon süreçlerini sürekli olarak optimize etmek için düzenli olarak değerlendirilmeli ve ayarlanmalıdır.

4.2. Bulking ve Definasyon Fazlarının Entegrasyonu

Vücut geliştirme döngüsünde, genellikle iki ana faz bulunur: bulking ve definasyon. Bu iki fazın dönemsel olarak entegrasyonu, sürekli ilerleme sağlamak için önemlidir ve vücut geliştiricinin hedeflerine göre düzenlenmelidir.

Bulking fazı, kas kütlesi kazanmayı ve gücü artırmayı amaçlar. Bu süreçte, kalori alımı artırılır ve yoğun direnç antrenmanlarına odaklanılır. Bu dönemde,

temel kaldırma hareketleri ve yüksek hacimli antrenmanlar ön planda olup, sürekli olarak progresif yük artırımı yapılır (88).

Definasyon fazı ise, yağ kaybını hızlandırmak ve kas kütlelerini korumak amacıyla enerji dengesini negatif tutmayı amaçlar. Bu fazda, kalori alımı azaltılır ve makro besin dengesi uygun bir şekilde düzenlenir. Kardiyo ve direnç antrenmanının dengeli bir kombinasyonu, definasyon sürecini desteklemek için önemlidir (89).

Bulking ve definasyon fazlarının entegrasyonu, her bireyin özel hedeflerine ve başlangıç durumuna göre planlanmalıdır. Örneğin, bir vücut geliştirici, bulking fazında 6-8 ay geçirip, ardından 3-4 aylık bir definasyon fazına geçebilir. Bu süre zarfında, performansın düzenli olarak izlenmesi ve gerekli ayarlamaların yapılması önemlidir.

Fazların süresi ve hedeflerin belirlenmesi, sporcunun mevcut durumu, performans düzeyi ve hedefleri dikkate alınarak kişiye özel olarak planlanmalıdır. Bu entegrasyon süreci, vücut geliştiricinin sürekli ilerlemesini sağlamak ve sağlıklı bir şekilde kas kütleleri kazanımı ve yağ kaybını gerçekleştirmek için önemlidir.

4.3. İlerleme Takibi ve Ajustmanlar

Definasyon sürecinde, ilerlemenin takip edilmesi ve gerektiğinde programın ayarlanması önemlidir. İlerlemeyi değerlendirmek için yağ yüzdesi, kas kütleleri, güç seviyeleri, antrenman performansı ve vücut bileşimi gibi belirli ölçütler kullanılabilir (19, 90). Ayrıca, fotoğraflar ve giysi ölçüleri gibi görsel ve fiziksel geribildirimler de değerli bilgiler sunabilir.

Bu verilere dayanarak, antrenman yoğunluğu, hacmi, enerji alımı ve makrobesin dağılımı gibi programın bileşenleri ayarlanabilir. Bu ayarlamalar, bireysel hedeflere ve yaşam tarzına uygun olarak yapılmalıdır (13). Örneğin, yağ kaybı yavaşlarsa, kalori alımı azaltılabilir veya kardiyo süresi ve sıklığı artırılabilir.

İlerlemenin sürekli olarak izlenmesi ve değerlendirilmesi, motivasyonu sürdürmek ve performansı optimize etmek için önemlidir (91). Ayrıca, düzenli takip, bireyin definasyon sürecinde yaşadığı zorlukları ve başarıları anlamasına yardımcı olur, böylece gelecekteki programlar ve hedefler daha etkili ve sürdürülebilir hale gelir.

5. Uygulamalar ve Örnek Vaka İncelemeleri

5.1. Başarılı Bulking ve Definasyon Programları

Başarılı bulking ve definasyon programları, sporcunun hedeflerine, yaşam tarzına ve fiziksel özelliklerine uygun olarak düzenlenir. Başarılı programlar genellikle, dönemleme, uygun antrenman yoğunluğu ve hacmi, beslenme stratejileri ve ilerleme takibi gibi anahtar bileşenleri içerir.

Örnek olarak, başarılı bir bulking programı şunları içerebilir:

1. Dönemleme: 12-16 haftalık bir süre için planlama yapılması.
2. Antrenman: Haftada 4-5 gün direnç antrenmanı yapılmalı, kas gruplarına göre ayrılmalı ve öncelikle bileşik hareketlere odaklanılmalı.
3. Beslenme: Pozitif enerji dengesi sağlamak adına, günlük enerji alımının %10-20 üzerinde kalori alınmalı ve yeterli miktarda protein, karbonhidrat ve sağlıklı yağ tüketilmelidir.
4. İlerleme takibi: Haftalık olarak vücut ağırlığı ölçülmeli, kas gelişimi ve güç seviyelerini değerlendirmek amacıyla düzenli fotoğraflar çekilmeli ve performans testleri gerçekleştirilmelidir.

Başarılı bir definasyon programı ise şunları içerebilir:

1. Dönemleme: 8-12 haftalık bir süre için planlaması.
2. Antrenman: Haftada 4-5 gün direnç antrenmanı, kas gruplarına göre bölünmüş ve daha fazla izolasyon hareketlerine odaklanan; haftada 2-3 gün düşük yoğunluklu kardiyo egzersizi yapılmalıdır.
3. Beslenme: Negatif enerji dengesi sağlamak için, günlük enerji alımının %10-20 altında kalori alımı ve yüksek protein, düşük glisemik indeksli karbonhidrat ve sağlıklı yağ tüketimi sağlanmalıdır.
4. İlerleme takibi: Haftalık vücut ağırlığı ve yağ yüzdesi ölçümü alınmalı, kas kütesini değerlendirmek için düzenli fotoğraflar çekilmeli ve performans testleri yapılmalıdır.

5.2. Ortak Hatalar ve Nasıl Önleneceği

Ortak hatalar, genellikle, antrenman, beslenme ve ilerleme takibi ile ilgilidir. İşte bazı ortak hatalar ve bunların nasıl önleneceği:

1. Aşırı antrenman: Kas gelişimine zarar verebilir ve yaralanma riskini artırabilir. Bunu önlemek için, uygun antrenman hacmi ve yoğunluğu ile düzenli geri yükleme dönemleri planlayın.

2. Yetersiz beslenme: Kas gelişimini ve performansı olumsuz etkileyebilir. Bunu önlemek için, enerji ve makrobesin ihtiyaçlarınıza uygun bir beslenme planı oluşturun ve uyum sağlayın.

3. Hedef belirlemede hatalar: Gerçekçi olmayan hedefler, motivasyon kaybına ve başarısızlığa yol açabilir. Hedeflerinizi, mevcut durumunuza ve ulaşılabilir ilerlemeye göre belirleyin ve gerekirse revize edin.

4. İlerleme takibinde tutarsızlık: İlerlemenizi düzenli olarak takip etmemek, gelişim fırsatlarını kaçırmaya ve antrenman programınızı doğru bir şekilde ayarlamamanıza yol açabilir. İlerlemeyi düzenli olarak değerlendirmek için, vücut ağırlığı, yağ yüzdesi ve performans ölçütleri gibi belirli ölçümleri kullanın.

5. Yeterli dinlenme ve uyku ihmal edilmesi: İyileşme ve kas gelişimi için yeterli dinlenme ve uyku önemlidir. Uyku süresine ve kalitesine dikkat edin ve haftada en az bir gün tam dinlenme sağlayın.

6. Aşırı kardiyo: Definasyon döneminde, aşırı kardiyo yapmak kas kütlesi kaybına yol açabilir. Kardiyo egzersizlerini düşük yoğunluklu ve kısa süreli olarak planlayarak, kas kütlesini korumaya yardımcı olun.

Ortak hataları önlemek ve başarılı bulking ve definasyon programları oluşturmak için, dikkatli planlama, düzenli ilerleme takibi ve sürekli öğrenme ve geliştirme süreçlerine odaklanmak önemlidir. Bu sayede, vücut geliştirme hedeflerinize daha etkili ve sürdürülebilir bir şekilde ulaşabilirsiniz.

6. Sonuç ve Gelecek Yönergeleri

6.1. Vücut Geliştirmede Bulking ve Definasyonun Önemi

Vücut geliştirme, kas kütlesi kazanımı ve yağ kaybı süreçlerini bilinçli bir şekilde yönetmeyi içeren bir spor dalıdır. Bulking ve definasyon fazları, kas gelişimi, yağ kaybı, fiziksel performans ve estetik hedeflere ulaşmak için kritik öneme sahiptir. Bu süreçlerin etkin yönetimi, disiplinli antrenman programları, uygun beslenme stratejileri ve düzenli ilerleme takibi gerektirir.

6.2. Araştırma ve Uygulamadaki Güncel Gelişmeler

Vücut geliştirme alanında sürekli olarak yeni araştırmalar ve uygulamalar ortaya çıkmaktadır. Bu gelişmeler, antrenman yöntemleri, beslenme stratejileri,

dönemleme yaklaşımları ve performans değerlendirme teknikleri gibi çeşitli alanlarda önemli bilgiler sunmaktadır. Güncel bilimsel bulguları ve en iyi uygulamaları dikkate alarak, vücut geliştiriciler daha etkili ve sürdürülebilir bulking ve definasyon programları oluşturabilirler.

Gelecekte, vücut geliştirme ve spor bilimi alanındaki araştırmaların, bireysel farklılıkları daha iyi anlamaya ve kişiye özel programlar geliştirmeye yönelik olduğu görülebilir. Ayrıca, teknolojik gelişmeler sayesinde ilerlemenin takibi ve antrenman uygulamalarının değerlendirilmesinde daha hassas ve doğru yöntemlerin kullanılması mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, vücut geliştirme hedeflerine ulaşmak için, bulking ve definasyon süreçlerinin entegrasyonu ve dönemsel planlama büyük önem taşımaktadır. Bu süreçlerde bilimsel temellere dayalı antrenman ve beslenme uygulamalarını kullanarak, ilerlemeyi düzenli olarak takip etmek ve programları bireysel hedeflere göre ayarlamak, başarılı ve sürdürülebilir sonuçlar elde etmeye yardımcı olacaktır. Ayrıca, gelecekteki araştırmalar ve teknolojik gelişmeler sayesinde, vücut geliştirme alanında daha etkili ve kişiye özel yöntemlerin kullanılması beklenebilir.

KAYNAKÇA

1. Hackett DA, Johnson NA, Chow C-M. Training practices and ergogenic aids used by male bodybuilders. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2013; 27: 1609-17.
2. Stollfuß S. Communitainment on Instagram: Fitness content and community-driven communication as social media entertainment. *Sage Open*. 2020; 10: 2158244020919535.
3. Nascimento de Oliveira-Júnior G, de Sousa JdFR, Carneiro MAdS, et al. Resistance training volume enhances muscle hypertrophy, but not strength in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2022; 36: 1216-21.
4. Finkenbergh ME, Dinucci JM, McCune SL, et al. Analysis of course type, gender, and personal incentives to exercise. *Perceptual and Motor Skills*. 1994; 78: 155-59.
5. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. 2011.
6. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *Cmaj*. 2006; 174: 801-09.

7. Schoenfeld BJ, Contreras B, Krieger J, et al. Resistance training volume enhances muscle hypertrophy but not strength in trained men. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019; 51: 94.

8. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2019; 110: 628-40.

9. Cribb PJ, Williams AD, Hayes A. A creatine-protein-carbohydrate supplement enhances responses to resistance training. *Medicine and Science in Sport and Exercise*. 2007; 39: 1960-68.

10. Weinberg RS, Gould D. *Foundations of sport and exercise psychology*. Human kinetics, 2023.

11. Fisher J, Steele J, Smith D. EVIDENCE-BASED RESISTANCE TRAINING RECOMMENDATIONS FOR MUSCULAR HYPERTROPHY. *Medicina Sportiva*. 2013; 17.

12. Volek JS, Quann EE, Forsythe CE. Low-carbohydrate diets promote a more favorable body composition than low-fat diets. *Strength & Conditioning Journal*. 2010; 32: 42-47.

13. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Medicine & science in sports & exercise*. 2004; 36: 674-88.

14. Hall KD, Bemis T, Brychta R, et al. Calorie for calorie, dietary fat restriction results in more body fat loss than carbohydrate restriction in people with obesity. *Cell metabolism*. 2015; 22: 427-36.

15. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2010; 24: 2857-72.

16. Weinberg RS, Gould D. *Foundations of sport and exercise psychology* 6th Edition. Human Kinetics, 2014.

17. Slater GJ, Dieter BP, Marsh DJ, et al. Is an energy surplus required to maximize skeletal muscle hypertrophy associated with resistance training. *Frontiers in nutrition*. 2019: 131.

18. Stokes T, Hector AJ, Morton RW, et al. Recent perspectives regarding the role of dietary protein for the promotion of muscle hypertrophy with resistance exercise training. *Nutrients*. 2018; 10: 180.

19. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Norton LE. Metabolic adaptation to weight loss: implications for the athlete. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014; 11: 7.

20. Paoli A, Moro T, Marcolin G, et al. High-Intensity Interval Resistance Training (HIRT) influences resting energy expenditure and respiratory ratio in non-dieting individuals. *Journal of translational medicine*. 2012; 10: 1-8.

21. Aragon AA, Schoenfeld BJ, Wildman R, et al. International society of sports nutrition position stand: diets and body composition. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14: 16.

22. Helms ER, Zinn C, Rowlands DS, et al. A systematic review of dietary protein during caloric restriction in resistance trained lean athletes: a case for higher intakes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2014; 24: 127-38.

23. Schoenfeld B, Grgic J. Evidence-based guidelines for resistance training volume to maximize muscle hypertrophy. *Strength & Conditioning Journal*. 2018; 40: 107-12.

24. Tinsley GM, Trexler ET, Smith-Ryan AE, et al. Changes in body composition and neuromuscular performance through preparation, 2 competitions, and a recovery period in an experienced female physique athlete. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2019; 33: 1823-39.

25. Hall KD, Chen KY, Guo J, et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 104: 324-33.

26. Kerksick CM, Arent S, Schoenfeld BJ, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: nutrient timing. *Journal of the international society of sports nutrition*. 2017; 14: 33.

27. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, et al. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1997.

28. Friedman MI, Appel S. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men: A secondary analysis of energy expenditure and physical activity. *PLoS One*. 2019; 14: e0222971.

29. Haff GG, Triplett NT. *Essentials of strength training and conditioning* 4th edition. Human kinetics, 2015.

30. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sports sciences*. 2017; 35: 1073-82.

31. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, et al. International society of sports nutrition position stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14: 20.

32. Schoenfeld BJ, Ratamess NA, Peterson MD, et al. Effects of different volume-equated resistance training loading strategies on muscular adaptations in well-trained men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2014; 28: 2909-18.

33. Rhea MR, Alvar BA, Burkett LN. Single versus multiple sets for strength: a meta-analysis to address the controversy. *Research quarterly for exercise and sport*. 2002; 73: 485-88.

34. Dattilo M, Antunes HKM, Medeiros A, et al. Sleep and muscle recovery: endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Medical hypotheses*. 2011; 77: 220-22.

35. Halson SL. Sleep in elite athletes and nutritional interventions to enhance sleep. *Sports Medicine*. 2014; 44: 13-23.

36. Mah CD, Mah KE, Kezirian EJ, et al. The effects of sleep extension on the athletic performance of collegiate basketball players. *Sleep*. 2011; 34: 943-50.

37. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, et al. Exercise and the regulation of immune functions. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015; 135: 355-80.

38. Henselmans M, Schoenfeld BJ. The effect of inter-set rest intervals on resistance exercise-induced muscle hypertrophy. *Sports Medicine*. 2014; 44: 1635-43.

39. Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, et al. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014; 11: 19.

40. Kerksick CM, Rasmussen CJ, Lancaster SL, et al. The effects of protein and amino acid supplementation on performance and training adaptations during ten weeks of resistance training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2006; 20: 643-53.

41. Reitelsheder S, Agergaard J, Doessing S, et al. Whey and casein labeled with L-[1-13C] leucine and muscle protein synthesis: effect of resistance exercise and protein ingestion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011; 300: E231-E42.

42. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2001.

43. Tartibian B, Maleki BH, Abbasi A. The effects of omega-3 supplementation on pulmonary function of young wrestlers during intensive training. *Journal of science and medicine in sport*. 2010; 13: 281-86.

44. Smith GI, Julliand S, Reeds DN, et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102: 115-22.

45. Pasiakos SM, Lieberman HR, McLellan TM. Effects of protein supplements on muscle damage, soreness and recovery of muscle function and physical performance: a systematic review. *Sports Medicine*. 2014; 44: 655-70.

46. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007; 4: 1-8.

47. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2003; 13: 198-226.

48. Hobson RM, Saunders B, Ball G, et al. Effects of β -alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis. *Amino acids*. 2012; 43: 25-37.

49. Smith AE, Walter AA, Graef JL, et al. Effects of β -alanine supplementation and high-intensity interval training on endurance performance and body composition in men; a double-blind trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2009; 6: 5.

50. Saunders B, Elliott-Sale K, Artioli GG, et al. β -alanine supplementation to improve exercise capacity and performance: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2017; 51: 658-69.

51. Jagim AR, Jones MT, Wright GA, et al. The acute effects of multi-ingredient pre-workout ingestion on strength performance, lower body power, and anaerobic capacity. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2016; 13: 11.

52. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain—a systematic review. *Obesity reviews*. 2000; 1: 95-111.

53) Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutrition & metabolism*. 2004; 1: 1-5.

54. Rosenbaum M, Kissileff HR, Mayer LE, et al. Energy intake in weight-reduced humans. *Brain research*. 2010; 1350: 95-102.

55. Garthe I, Raastad T, Refsnes PE, et al. Effect of two different weight-loss rates on body composition and strength and power-related performance in elite athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2011; 21: 97-104.

56. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, et al. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 95: 989-94.

57. Helms ER, Aragon AA, Fitschen PJ. Evidence-based recommendations for natural bodybuilding contest preparation: nutrition and supplementation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014; 11: 20.

58. Reilly T, Piercy M. The effect of partial sleep deprivation on weight-lifting performance. *Ergonomics*. 1994; 37: 107-15.

59. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Current obesity reports*. 2016; 5: 413-23.

60. Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. *Energy Metabolism Tissue Determinants and Cellular Corrolaries*. 1992: 61-77.

61. Grgic J, Lazinica B, Mikulic P, et al. The effects of short versus long inter-set rest intervals in resistance training on measures of muscle hypertrophy: A systematic review. *European journal of sport science*. 2017; 17: 983-93.

62. Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: protein and exercise. *Journal of the international society of sports nutrition*. 2007; 4: 1-7.

63. Mettler S, Mitchell N, Tipton KD. Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42: 326-37.

64. Clark MJ, Slavin JL. The effect of fiber on satiety and food intake: a systematic review. *Journal of the American College of Nutrition*. 2013; 32: 200-11.

65. Wilson JM, Marin PJ, Rhea MR, et al. Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2012; 26: 2293-307.

66. Gibala MJ, Hawley JA. Sprinting toward fitness. *Cell metabolism*. 2017; 25: 988-90.

67. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training. *Sports medicine*. 2002; 32: 53-73.

68. Grgic J, Schoenfeld BJ, Davies TB, et al. Effect of resistance training frequency on gains in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2018; 48: 1207-20.

69. Fleck SJ, Kraemer W. *Designing resistance training programs*, 4E. Human Kinetics, 2014.

70. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2002; 34: 364-80.

71. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Effects of resistance training frequency on measures of muscle hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2016; 46: 1689-97.

72. Medicine ACoS. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009; 41: 687-708.

73. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European journal of sport science*. 2017; 17: 200-07.

74. Slabber M, Barnard HC, Kuyl JM, et al. Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females. *The American journal of clinical nutrition*. 1994; 60: 48-53.

75. Fernández-Quintela A, Milton-Laskibar I, González M, et al. Antiobesity effects of resveratrol: which tissues are involved? *Annals of the new York Academy of Sciences*. 2017; 1403: 118-31.

76. Shan B, Cai YZ, Sun M, et al. Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005; 53: 7749-59.

77. Mansour MS, Ni Y-M, Roberts AL, et al. Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: a pilot study. *Metabolism*. 2012; 61: 1347-52.

78. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition*. 2005; 21: 411-18.

79. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. *Nutrition reviews*. 2010; 68: 439-58.

80. La Bounty PM, Campbell BI, Wilson J, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: meal frequency. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2011; 8: 4.

81. Noreen EE, Sass MJ, Crowe ML, et al. Effects of supplemental fish oil on resting metabolic rate, body composition, and salivary cortisol in healthy adults. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2010; 7: 31.

82. Suter PM, Tremblay A. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2005; 42: 197-227.

83. Sawka M, Burke L, Eichner E, et al. Exercise and fluid replacement. American College of Sports Medicine position stand. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39: 377-90.

84. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *International journal of obesity*. 2009; 33: 956-61.

85. Villani RC, Cannon J, Self M, et al. Weight Loss in Moderately Obese Women. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2000; 10: 199-207.

86. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *The Journal of nutrition*. 2000; 130: 2943-48.

87. Issurin VB. New horizons for the methodology and physiology of training periodization. *Sports medicine*. 2010; 40: 189-206.

88. Cribb PJ, Hayes A. Effects of supplement-timing and resistance exercise on skeletal muscle hypertrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006; 38: 1918-25.

89. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41: 459-71.

90. Gentil P, Soares S, Bottaro M. Single vs. multi-joint resistance exercises: effects on muscle strength and hypertrophy. *Asian journal of sports medicine*. 2015; 6.

91. Garthe I, Raastad T, Sundgot-Borgen J. Long-term effect of weight loss on body composition and performance in elite athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2011; 21: 426-35.

BÖLÜM XVII

ADÖLESANLARDA EBEVEYN SOSYOTELİZMİ VE HALK SAĞLIĞI HEMŞİRESİNİN ROLLERİ*

Parental Sociotethelism in Adolescents and the Roles of the Public Health Nurse

HACER GÖKKAYA¹ & FATOŞ UNCU²

¹(Öğretmen) Akçadağ Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi,

E-mail: hacergokkaya44@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7912-692X

²(Dr.Öğr.Üyesi) Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik
Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği AD, E-mail:funcu@firat.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8077-4652

1. Giriş

İletişim ve etkileşim insanın doğduğu andan itibaren sahip olduğu temel becerilerdendir. Sosyal bir varlık olan insan iletişim sayesinde diğer insanlarla uyum, ahenk ve işbirliği içerisinde yaşamını sürdürmektedir. Duygularımız, düşüncelerimiz ve bilgi alışverişlerimiz iletişim kurularak karşımızdakine aktarılmaktadır. İnsanın bedensel ve ruhsal yönden temel ihtiyaçlarını karşılayabilmesi için iletişim çok önemlidir. Kişi sosyal çevresinde sağlıklı ve mutlu bir yaşam sürebilmek için etrafındaki insanlarla iletişim kurmaktadır (1, 2). Bu bağlamda insanların daha hızlı ve etkili iletişim kurabilmesine imkân sunan teknoloji uzaktaki insanları birbirlerine yakınlaştırır gibi görünürken aslında insanlar arasına görünmez soğuk duvarlar örebilmektedir (3).

Günlük hayatımızı kolaylaştıran akıllı telefonların avantajları kadar hiç kuşkusuz dezavantajları da mevcuttur (4). Uzun süre akıllı telefon kullanımının

* Bu Çalışma “Ebeveynlerin sosyotetizm düzeyinin adölesanların özgüvenine etkisinin değerlendirilmesi” başlıklı, 2022 tarihli Yüksek lisans Tezinden üretilmiştir.

insan sağlığına fiziksel ve psikolojik olumsuz etkileri vardır. Fiziksel olarak göz sağlığını bozup, eklem problemleri ve kamburluğa sebep olmakta; psikolojik olarak ise stres, huzursuzluk, çevresine yabancılaşma, bağımlılık, robot gibi hareket etme şeklinde olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (4). Bu bilinçsiz kullanımla birlikte sosyal çevremizle olan ilişkilerimiz olumsuz yönde etkilenmiştir.

Neticede sosyotelizm (phubbing) olarak isimlendirdiğimiz bir davranış meydana gelmiştir (5).

2. Sosyotelizm(Phubbing) Kavramı ve Tanımları

Phubbing kavramı Avustralya'nın ulusal ünlü sözlüğü Macquarie'nin güncellenmesi sırasında telefon (phone) ile görmezden gelmek/yok saymak (snubbing) kelimelerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkarılmıştır (6-9).

Son yıllarda bilgisayarlar gibi işlev gören akıllı telefonların aşırı kullanımı ile daha belirgin hale gelen sosyotelizm kavramı ilk kez 2012 senesinde McCann Melbourne reklam şirketinin organize ettiği toplantı esnasında Sydney Üniveritesi'nden bir takım yazar, şair ve sözlük bilimci vasıtasıyla “karşıdaki insanı görmezden gelerek, dikkati telefona verme” şeklinde tanımlanmıştır (10). Bu tanımla, sosyal ortamlarda insanların akıllı cep telefonu kullanırken karşısındakini kasten görmezden gelme davranışına atıfta bulunulmuştur. Çağımızın hastalığı sayılabilecek phubbing kavramı Karadağ ve ark. (2015) tarafından ulusal alanyazına “sosyotelizm” şeklinde tercüme edilmiştir (8). Sosyotelizm kavramı ise yine Karadağ ve arkadaşları (2016) tarafından “Bireyin başka birey(ler)le iletişim hâlindeyken dikkatini akıllı telefona vermesi, akıllı telefonla ilgilenmesi ve algısını kişilerarası iletişimden kaçırmadır” şeklinde tanımlanmıştır (11).

Sosyotelizm gündelik yaşamımızın pek çok anında karşımıza çıkmaktadır. Bireylerin günlük aktiviteleri esnasında; yemek, toplantı veya arkadaş ve aile ile birlikte olunan sosyal ortamlarda onlarla iletişim kurmaktansa kişilerin akıllı telefonları ile ilgilenmeyi seçmesi, sosyal medyada zaman geçirmesi bu duruma örnek verilebilir (12).

Sosyotelizm kavramıyla alakalı literatür incelendiğinde pek çok araştırmacının benzer şekilde tanımları görülmektedir. Bu bağlamda kişilerarası iletişimde kopukluklara sebep olan sosyotelizm davranışını, bireyin tüm dikkatini ve ilgisini akıllı telefonuna yönelterek gerçekleştirdiğini inceleyen pek çok araştırma mevcuttur (11, 13, 14). Bu yöndeki araştırmalar sonucunda sohbet esnasında birbirlerinin problemlerini dinlerken bile refleks olarak ellerini akıllı

telefonlarına doğru kaydıran kişilerin dikkatlerinin dağıldığı böylece kendisini telefonuna kaptıran kişilerin artık sosyal ortamdaki iletişimden koptuğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda sosyotelizm kavramı öteki insanlara karşı nazik ya da saygılı olmayan bir tavır şeklinde kabul edilmekte böylece sosyal ilişkiler zarar görebilmektedir (15-17). İletişim merkezli tanımlama yapan McDaniel ve Coyne (2016) dijital ve mobil cihaz kullanımını sebebiyle bireylerarası iletişimde meydana gelen kopuklukları sosyotelizm ile izah etmiştir (13). Bu tanımda insanların birbirleriyle iletişim halindeyken sosyotelizm davranışı sebebiyle iletişim sürecinde kesintiler yaşandığı vurgulanmıştır. Chotpitayasunondh ve Douglas (2018) ise sosyotelizm terimini, sosyal bir ortamda, kişiyle doğrudan konuşmak yerine, kişinin akıllı telefonuna odaklanarak, karşısındaki bireyi görmezden gelme eylemi olarak açıklamıştır (14). Benzer şekilde insanların başkalarıyla sohbet ederken akıllı telefonuna bir bakış atması, çağrı alması ya da mesaj atması davranışları da sosyotelizm kavramını açıklar niteliktedir (18).

Sosyotelizm hakkında yapılan bütün tanımların benzer iki yönü bulunmaktadır. İlki sosyotelizm davranışının oluşabilmesi için sosyal bir çevre gerekmektedir; ikincisi karşılıklı kişilerarası iletişimin beklendiği sosyal ortamdaki en az bir bireyin akıllı telefonuna dikkatini vererek başkalarını görmezden gelme eylemini gerçekleştirmesi beklenmektedir (7, 11, 12, 14, 19-22).

Yapılan tüm tanımlamalara ilave olarak sosyotelizmin boyutlar yönünden izah edildiği görülmektedir. Karadağ ve ark.(2015) sosyotelizm kavramını boyutlarına göre sınıflandırmıştır: İletişim bozukluğu ve telefon takıntısı şeklinde iki alt boyutta incelemiştir (8).

2.1. İletişim Bozukluğu

İnsanlarla yüz yüze iletişimin kurulduğu sosyal ortamlarda akıllı cep telefonlarıyla meşgul olarak mevcut iletişimi kesintiye uğratma davranışıdır. Sosyal ortamdaki karşılıklı etkileşimin sosyotelist birey aracılığı ile pek çok kez bölünmesi neticesinde iletişimde kopukluklar görülmektedir. Karşılıklı sohbet esnasında göz göze gelme iletişiminin kısa sürmesi veya hiç kurulamaması, dikkatin başka tarafa kaydırılması, sosyal ortamdaki alıcıdan gelen mesajın anlaşılabilmesi ya da algılanabilmesi sonucu geribildirim verememe durumudur

2.2. Telefon Takıntısı

Bireyin sosyal iletişimin olmadığı ortamlarda bile daima cep telefonunu yanında bulundurma ihtiyacı hissetmesi durumudur. Kişinin telefonunun her

zaman elinin altında ulaşılabilir olmasını istemesi, tüm dikkatini istemli veya istemsiz şekilde sürekli akıllı telefonuna vermesi, telefonuyla meşgulken zamanın nasıl geçtiğinin farkında olmaması, sosyal ortamdaki gerçek ilişkilerden ziyade telefondaki sanal ilişkileri daha cazip ve tatmin edici bulması davranışlarının bütünüdür (8).

3. Sosyotelist Olmak

Sosyotelizm davranışını gösteren kişi, sosyotelist olarak adlandırılmaktadır (11). Telefonunu yalnızca gelen bir iletiye veya saate bakmak amacıyla eline alan kişi fark etmeden telefonuna odaklanabilmektedir. Kişiler sosyal ortamlarda başkalarıyla etkileşim halindeyken cep telefonu kullanımını durduramadıkları zaman çevresindeki kişilerle iletişimleri bozulmaktadır (3). Sosyotelizm kavramı bireyin (sosyotelist) iletişim halinde olduğu kişilere gösterdiği saygısız davranışlar, onlara aldırış etmeme ve gerçek hayattan ziyade sanal ortamları seçme gibi çeşitli etkenleri olan bir olgudur (11). Bu dinamiğin bir parçası olan sosyotelist (phubber), sosyal ortamlarda iletişim kurma becerisi açısından zorluk çekmektedir. Sosyotelist, karşısındaki muhatabıyla iletişimi istemli ya da farkında olmadan bozmakta akıllı telefonuyla meşgulken karşısındaki insanla sağlıklı göz teması kuramamakta ve kendisine anlatılanları eksik anlamaktadır. Böylece akıllı telefon kullanımı sonucu kişilerarası ilişkiler olumsuz etkilenmektedir. Sosyotelist kişiler gerçek sosyal hayatta karşısındaki bireylerle birebir iletişim kurup, ilişkilerini devam ettirme ve geliştirmenin önemini yok saymaktadırlar (12). Bu bağlamda sosyotelizm davranışını sergileyen kişiler, başkalarıyla konuşurken daha fazla süre akıllı telefonlarına bakarlar ve yanındaki ile iletişim kurmaktansa akıllı telefonu ile meşgul olmayı tercih etmektedirler (8, 23). Sözü edilen bu durum kişinin içindeki ve dışındaki unsurlardan kaynaklanmaktadır. Sosyal değerlerin anlaşılması, merak, bilgileri her daim güncelleme isteği ve kendilerini yönetme ya da sosyal ilişkileri geliştirme yeteneği, sosyotelizm eyleminin kişisel belirleyicileri arasında sayılmaktadır (18, 24).

Araştırmacılar, sosyotelizm davranışının sorunlu telefon kullanımından bağımsız düşünülmemeyeceğini ve bu durumun davranışsal bir bağımlılık olduğunu ifade etmişlerdir (14, 25). Akıllı telefonları zaman ayarlamadan ve kullanışlılığını ön planda tutmadan kullanan kişiler, akıllı telefon bağımlılığı yaşamaktadır. Bağımlı kişiler, bu durumdan kurtulmakta zorlanmakta ve tercih edilen belirli faaliyetleri yapmak için kendilerini daha az kontrol edebilmektedir. Akıllı telefon bağımlılığı bireye zamanı unutturur, birey çevreyi görmezden gelir ve başka insanlara saygı duymaz, böylece kişi sosyal etkileşimde farkına varmadan sosyotelizm tutumuna sahip olmaktadır (26, 27).

Sosyotelist kişiler, sosyotelizm eylemini sosyal ortamlarda kişilerarası ilişkiler sırasında göstermektedirler (27). Chotpitayasunondh ve Douglas sosyotelizm davranışı sergileyen sosyotelist kişileri, dört boyutta incelemektedir: (14)

3.1. Nomofobi (Nomophobia)

Sosyotelizm davranışını sergileyen bireylerde, cep telefonuna erişememekten kaynaklı gerginlik, huzursuzluk ve endişeli hissetme durumu; cep telefonunu göz önünde bir yere koyma veya her daim telefonunu yanında taşıma şeklinde ifade edilmektedir. Kısacası telefondan mahrum kalma korkusudur.

3.2. Kişilerarası Çatışma (Interpersonal Conflict)

Bireyin sosyal ortamda cep telefonu kullanımı sebebiyle fiziksel olarak sohbet ettiği kişilerle tartışması, onlara kızması ve karşısındaki kişinin durumdan rahatsız olduğunu anladığı halde cep telefonu ile meşgul olmayı tercih etmesidir. Sosyotelistler kendi istek ve gayelerini önemseyip, karşısındaki kişinin temel gereksinimlerinden aidiyet duygusu, sevgi ve saygı unsurlarını görmezden gelmektedir. Böylece kişilerarası çatışma yaşanması kaçınılmaz olmaktadır.

3.3. Kendini Yalnızlaştırma (Self-Isolation)

Kişinin akıllı telefonuna odaklanarak kendini ortamdaki diğer insanlardan izole etmesi ve sosyal faaliyetlerden kaçması durumudur. Sosyotelist insanlar, sosyal ortamlarda cep telefonları ile alakadar olduklarında kendilerini mutlu, rahatlamış hissetmekte ve stres atmaktadırlar.

3.4. Problemin Farkında Olma (Problem Acknowledgement)

Sosyotelist kişi, bulunduğu ortamdaki muhabbetten mahrum kaldığını ve cep telefonu ile düşündüğünden daha çok vakit geçirdiğinin farkında olabilir ya da telefonuyla ilgilenerek sosyal ortamdaki diğer insanları görmezden gelme davranışını bilinçsizce sergileyebilir. Meselenin farkında olmak ya da olmamak sosyotelizm davranışının seviyesini belirlemektedir (14).

4. Sosyotelizme Maruz Kalmak

Sosyotelizm davranışının alıcı ucunda bulunan, görmezden gelinen kişi olarak tanımlanmaktadır (6). Sosyotelist insanların gösterdiği davranış bozuklukları yalnızca kendi hayatlarını değil etrafındaki iletişimde bulunduğu insanları da etkilemektedir. Yaşanan bu vaziyet sosyotelizme maruz kalma

şeklinde açıklanmaktadır. Öyle ki sosyotelist ile karşılıklı etkileşimde bulunan başka bir kişinin, sosyotelistin bizzat kendisi ile ilgilenmekten ziyade akıllı telefonu ile meşgul olması; sosyal etkileşim meydana gelmesi beklenen bir ortamda etkili zaman geçiremeyip yaşananlardan olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır (14).

Sosyotelizme maruz kalan kişi, kendisini aşağılanmış, reddedilmiş, bir şekilde göz ardı edilmiş, başkaları tarafından dışlanmış hissetme neticesinde sosyal dışlanmaya sebep olabilecek negatif bir durum yaşamaktadır (18). Aynı zamanda sosyotelizme maruz kalma (being phubbed) durumu insanlarla iletişim kurarken sosyal dışlanma duygusuna sebep olduğu için, sosyal ortamlarda dışlanan kişiler ait hissetme, onaylanma ve dikkat çekme gibi ihtiyaçlarını karşılamak için akıllı telefonlarına odaklanabilmektedir (18). Sosyotelizme maruz kalan bireyler genellikle yaşanan bu durumdan rahatsız olduklarını, karşı taraftaki muhatabı ile iletişim kuramadıklarını, temel gereksinimlerinden bilhassa sosyal ihtiyaçlarından mahrum bırakıldıklarını düşünmektedirler. Bu durumda karşısındaki birey ile sosyal iletişim kuramayan kişinin tepki olarak dikkatini sosyal etkileşimden çekip akıllı telefonuna yönlendirme ihtimali çok yüksektir. Dolayısıyla birey eş zamanlı olarak hem sosyotelizme maruz kalan hem de sosyotelist pozisyonunda olabilmektedir (22,28,29).

Sosyotelizme maruz kalma durumunun yaşanabilmesi için yüz yüze sohbet esnasında taraflardan birinin tüm dikkatini akıllı telefonuna vermesi sebebiyle karşısındaki kişinin görmezden gelinmiş olması gerektiğinden; sosyal mekânda sosyotelist kişinin bulunması ve sosyotelizm davranışını sergilenmesi ön şarttır. Bundan dolayı sosyotelist ve sosyotelizme maruz kalma tanımlarının birlikte verildiği görülmektedir. Sözü edilen tanımlardan birincisinde fail-kurban ilişkisi göze çarpmaktadır. Sosyotelizm davranışını gösteren sosyotelist birey fail; ortamdaki sosyotelizme maruz kalan birey ise sosyotelizm davranışının alıcısı konumundaki kurban şeklinde nitelendirilmektedir (30). Başka bir tanımda ise sosyotelizme uğrayan kişinin ihmal edildiğinin altı çizilmiştir. Chotpitayasunondh ve Douglas (2016)'a göre sosyotelist (phubber), sosyal bir ortamda akıllı telefonuna ilgi göstererek ortamdaki diğer kişi(ler)i görmezden gelen kişi şeklinde tanımlanırken; sosyotelizme maruz kalan (phubbee) ise ihmal edilen kişi olarak tanımlanmaktadır (6).

Yapılan tüm tanımları incelediğimizde kişinin refakatçisi/arkadaşları tarafından telefon kullanılarak ihmal edilmesi ve akabinde kendisini kötü hissetmesi durumu dikkatimizi çekmektedir. Bununla birlikte sosyotelizm davranışına maruz kalan kişinin, yaşadığı durumu kendisine yapılmış saygısızca

bir hareket şeklinde algıladığı ve karşılıklı sohbet ettiği bireyin ilgisini kendisinden veya konuşmadan akıllı telefonuna doğru kaydırmasını kaba bir davranış şeklinde izah ettiği görülmektedir (31,32). David ve Roberts (2016)'a göre sosyotelizme uğrama durumunun, taraflar arasındaki iletişim için olumsuz sonuçları olduğu, ilişki memnuniyetine ve kişisel refah duygularına negatif tesir yarattığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak bu da iyileşme durumunu azaltmaktadır (29).

Chotpitayasunondh ve Douglas (2018) sosyotelizme maruz kalma durumunu algılanan normlar, ihmal edilmiş hissetme ve kişilerarası çatışma şeklinde birkaç boyutla izah etmiştir (14).

4.1. Algılanan Normlar (Perceived Norms)

Sosyotelizm davranışına maruz kalan kişinin sohbet ortamında sosyotelist kişi hakkındaki gözlem ve fikirleridir. Yüz yüze iletişim kurulduğu esnada karşıdaki kişinin sürekli telefonuna bakması, akıllı telefonunu gözünün önünden ayırmaması, gelişmeleri kaçırma korkusu hissetmesi, çevresinde olup bitenlere dair farkındalığını kaybetmesi şeklindeki davranışlarının farkına varılmasıyla ilgilidir (14).

4.2. İhmal Edilmiş Hissetme (Feeling Ignored)

İletişim esnasında kişinin akıllı telefonuna dikkatini vermesi neticesinde meydana gelen ihmal edilmişlik hissi yaratan durumdur. Sosyotelizm davranışına maruz kalan kişi kendisiyle ilgilenilmediğini, sosyalleşme ortamında karşıdaki kişinin akıllı telefonuyla meşgul olduğunda rahatladığını, can sıkıntısından ve yaşadığı stresten kurtulduğunu gözlemlemektedir (14).

4.3. Kişilerarası Çatışma (Interpersonal Conflict)

Toplumsal alanda sosyotelist kişi ile sosyotelizm davranışına maruz kalan kişi veya kişiler arasında yaşanan durumdur. Sosyotelizme uğrayan kişi, iletişimde problem yaşandığının bilincindedir. Bu durum kavga etme, kızgınlık gibi hislerini ifade etme, ilgi görme isteği ve reddedilmeyle alakalıdır. Sosyotelizm davranışı sebebiyle kişilerarası ilişkilerde görülen gerilim, huzursuzluk ve saygısızlık sonucunda oluşan çatışma tablosudur (14).

5. Sosyotelizm Türleri

Telefon(phone) ve görmezden gelmek/yok saymak(snubbing) kelimelerinin kombinasyonu olan ve sosyal bağlamda birisini akıllı telefona dikkat ederek

görmezden gelme eylemi olarak tanımlanan sosyotelizm davranışı insanların etkileşim içinde bulunduğu her yerde karşımıza çıkmaktadır. Sosyotelizm evli çiftler, flört eden kişiler, ebeveyn ve çocuklar, arkadaşlar, yönetici ve çalışanlar ve birbirini tanımayan insanlar arasında meydana gelmektedir. Günümüzde sosyotelizm üç bölümde incelenmektedir:

5.1. Partner Sosyotelizmi (Partner Phubbing)

Partner sosyotelizmi (PS), bir kişinin ilişki partneriyle birlikteyken cep telefonunu ne ölçüde kullandığı veya dikkatinin ne ölçüde dağıldığı olarak en iyi şekilde anlaşılmaktadır (14). Partner sosyotelizmi evli ya da flört eden kişiler arasında meydana gelmektedir. Wang ve ark. (2021) evli kişilerle flört edenleri kıyasladıkları çalışmalarında evli kişilerde partner sosyotelizmi düzeyini daha yüksek seviyede bulduklarını belirtmişlerdir (33). PS ile ilişki doyumu arasında önemli ölçüde negatif yönlü bir ilişki evli yetişkinler arasında mevcuttur. Wang ve ark. (2017) yedi yıldan fazla evli kalan kişilerde partner sosyotelizminin düşük ilişki memnuniyeti aracılığıyla depresyon düzeyinde artışa neden olduğunu belirtmiştir. Öyleyse görülen bu durum birliktelikleri yedi yıldan az evli olan yetişkinlerde anlamlı değilken, yedi yıldan fazla evli olanlarda anlamlı olarak bulgulanmıştır (34). Romantik ilişki yaşayan kişiler arasındaki pozitif iletişime mani olan partner sosyotelizmi çatışmalara sebep olmakta, ilişki doyumu seviyesini düşürmekte ve bireysel refah durumuna zarar vermektedir (35).

5.2. Yönetici Sosyotelizmi (Boss Phubbing)

Yönetici sosyotelizmi (YS) çalışan ile yöneticinin birlikte aynı ortamdayken yöneticinin akıllı telefonuyla dikkatinin dağılması şeklinde açıklanmaktadır (36). Yönetici Sosyotelizmi, bir yöneticinin/süpervizörün astlarının yanındayken cep telefonunu ne ölçüde kullandığı veya dikkatinin ne ölçüde dağıldığı şeklinde açıklanmaktadır (37). Başka bir ifade ile YS, iş yerinde çalışan kişinin sohbet esnasında ya da birbirleriyle yakın buldukları zamanlarda amirinin tüm ilgisini akıllı telefonuna göstermesi şeklinde ifade edilmektedir.

5.3. Ebeveyn Sosyotelizmi (Parent Phubbing/Parental Phubbing)

Günümüzde eş, kardeş ve ebeveyn-çocuk bağlantısının mevcut olduğu aile bağlarında ebeveyn ve çocuklar arasında gerçekleşen sosyotelizm çeşididir. Çocukların bakımında ve yetiştirilmesinde mühim birer rol model kabul edilen anne baba veya bakıcının çocuğun gereksinimlerini umursamaması, göz teması kurmaması, çocuğu aktif bir şekilde dinlemektense, tüm ilgisini akıllı

telefonuna göstermesi neticesinde meydana gelmektedir. Ebeveyn sosyotelizmi (ES), ebeveynlerin çocukları ile birlikteyken cep telefonlarını kullanmaları veya cep telefonlarıyla dikkatlerinin dağılması olarak tanımlanmaktadır (38). Ebeveyn sosyotelizmi davranışı, ergenlik dönemindeki gençlerin akıllı telefon bağımlılığını ciddi boyutta etkilemektedir (39). Ebeveyn-çocuk iletişimde ortaya çıkan bu davranış, sosyal ortamlarda etkileşim halindeyken ebeveynin akıllı telefonuna ilgi göstererek çocuklarını ihmal etmesi ve yok sayması şeklinde ifade edilmektedir (40). Al-Saggaf ve ark. (2019) aile ilişkilerinin incelendiği araştırmalarında, kişilerin kendilerine daha uzak olanlara oranla, kendilerine daha yakın olanları daha sık ihmal ettikleri ortaya koyulmuştur yani sosyotelistler eşlerini ve çocuklarını ebeveynlerine; ebeveynleri, eşleri ve çocuklarını da diğer aile üyelerine göre daha çok sosyotelizme uğrattıkları sonucuna ulaşılmıştır (41). O halde konuyu ES açısından ele aldığımızda, çocuklar da kendilerine en yakın kişiler olarak en çok anne babaları tarafından sosyotelizme maruz bırakılmaktadır. Bu anlamda özellikle çocuklar ve eşler sosyotelizme uğrama konusunda risk grubundaki kişiler olarak değerlendirilmektedir. Liu ve ark. (2020) ergenler üzerinde yaptıkları çalışmada 12-16 yaş aralığındaki 303 ergen bireyin %87'sinin ebeveynleri tarafından sosyotelizme maruz bırakıldığını tespit etmişlerdir (42).

Ebeveynlerinin himayesinde olan çocukların gereksinimleri sosyotelizm davranışı sebebiyle umursanmamakta, gerektiği gibi bakım verilmemekte ve ihmal edilmektedir bu durumda ailesi tarafından desteklenmeyen çocukların psikolojileri olumsuz yönde etkilenmektedir (43).

Ergenlik dönemi, ergen bireylerin birçok değişiklik ve zorluk yaşadığı kritik bir dönemdir. Bu dönemdeki ergen bireyler kendilerinin farkına vararak özellikle başkalarının kendileri hakkındaki düşüncelerine daha çok önem vermektedirler (44). Bu noktada aile sistemleri teorisine göre ergen bireylere, ebeveynlerin akıllı telefonları çocuklarından daha çok önemsediklerine dair çok net bir mesaj gönderen ES davranışı, ergenlerin duygularını etkileyebilmektedir. Ebeveynler akıllı telefonun ebeveyn ergen iletişimini sürekli olarak kesintiye uğratmasına izin verdikleri takdirde, ortamdaki ergenler çok fazla ihmal edilmiş hatta reddedilmiş hissedecek ve ebeveynlerinden gördükleri destek ve sevgi azalacaktır (45). Bu teoriye göre ebeveyn sosyotelizmi davranışının ergen bireylerin depresif belirtileri ile pozitif yönlü ilişkili olabileceği öngörülmektedir (46). Xie ve ark. (2020) yaptıkları araştırmada ise ebeveyn sosyotelizmine uğrayan ergen bireylerin depresyona girme ihtimalinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (47). Daha açık bir ifade ile ebeveynin dikkati cep

telefonu tarafından dağıldığında, yavruların beklentileri olumsuz olarak ihlal edilmekte ve depresyon gibi negatif hisler ortaya çıkmaktadır (45).

Yüksek seviyede anne baba sosyoteliğine uğrayan düşük benlik saygılı ergenlerin, yüksek benlik saygılı ergenlere göre depresyona girme ihtimali daha fazladır. Benlik saygısı ve algılanan sosyal desteğin ikisi ya da biri düşük olan ergenlerin çok fazla sosyoteliğe maruz kalması sonucunda depresif belirtilerindeki artışlar göze çarpmaktadır. Bu durumdan kaygılanan ebeveynler, ergenlerin benlik saygısına ve algıladıkları sosyal desteğe daha fazla özen göstermelidir (46).

Ebeveynler, çocuklar için en önemli sosyal destek kaynağıdır. Bu sebeple, iletişimin ve ebeveyn duyarlılığının çocuk ve ergen gelişiminde merkezi rol oynadığı ebeveyn-çocuk ilişkilerinde sosyoteliğin olumsuz etkisi daha da güçlü olabilmektedir (48-52). Sonuç olarak aile ortamında ebeveyn çocuk iletişimi ne kadar sağlıklı kurulabilirse çocukların davranışsal problemleri de o ölçüde azaltılmış olacaktır. Çocukların algıladıkları ebeveyn sosyoteliği seviyesi ile ebeveynleriyle olan ilişkilerindeki sosyal kopukluk hisleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Öyleyse bu durum çocukların ebeveynlerinden bir tanesinin ya da her ikisinin de kendilerine sosyoteliğin davranışı gösterdiğini sezdikleri zaman, ebeveynlerini kendileriyle daha az bağlantılı hissettiklerini ortaya koymaktadır (53).

6. Sosyoteliğin İle İlgili Araştırmalar

Bir davranış şekli olan sosyoteliğin alanyazında popüler bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sosyoteliğin konusu boyutları, çeşitleri, meydana geldiği bağlam ve sebep olan durumlarla birçok araştırmacı tarafından farklı değişkenlerle ele alınmıştır: İletişim becerileri, cinsiyet, serbest zaman etkinliği, ebeveyn çocuk ilişkileri, arkadaşlık ilişkileri, yaş, ilişki doyumu, yalnızlık ve gelişmeleri kaçırma korkusu.

Aile ilişkilerinde görülen sosyoteliğin davranışını inceleyen çalışmalar; genellikle anne, ebeveyn ve ergen sosyoteliği alanlarında yapılmıştır. Ebeveynleri tarafından sosyoteliğe uğrayan çocukların incelendiği Hong ve ark. (2019)'nın çalışmasında; ebeveynlerin gösterdikleri sosyoteliğin davranışı farklı değişkenlerle beraber ele alınmıştır. Ebeveynlerinin akıllı telefonlarını sıklıkla kullandığı bir aile ortamına maruz kalan, ihmal edilen çocuk muhtemelen ebeveynlerinin bu davranışlarını gözlemleyecek ve ardından taklit edecektir. Ebeveynlerin kontrolsüz telefon kullanımı, çocuklarının aşırı internet ve/veya cep telefonu kullanımıyla yakından ilişkilidir. Ebeveyn sosyoteliğine

yüksek oranda maruz kalan çocukların sorunlu akıllı telefon kullanım oranı, ebeveyn sosyotelizmine daha az oranda maruz kalanlara kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur (54). Xie ve ark.(2019) ebeveyn sosyotelizmi davranışı ile ebeveyn-çocuk bağlanması konusunda belirlenen olumsuz ilişkiyi düşünerek, ebeveyn sosyotelizmi davranışına maruz bırakılan ergenlerin kendilerini ebeveynleri tarafından dışlanmış ve reddedilmiş hissedebileceklerini dolayısıyla bu hususun ebeveyn-çocuk bağlanması durumu için yıkıcı sonuçları olabileceğini belirtmişlerdir (40). Nitekim ebeveynlerin göstermiş olduğu sosyotelizmi davranışı ebeveyn-çocuk ilişkisini negatif yönde etkisi altına almakla beraber ergenlerin akıllı telefon bağımlılığı gibi zararlı davranışlar sergilemelerine zemin hazırlamaktadır.

Literatür incelendiğinde ebeveyn sosyotelizmi davranışının ergen bireylerde akıllı telefon bağımlılığı ile birlikte farklı psikolojik parametrelere ilişkin tesirini inceleyen çalışmaların olması da dikkat çekicidir. Bu yönde yapılan çalışmalarda ebeveynlerin göstermiş olduğu sosyotelizmi davranışı ile ergenlerin ilişki doyumu durumu arasındaki ilişkide ergenlerin bağlanması stillerinin düzenleyici bir görevi olduğu tespit edilmiştir. Liu ve ark. (2021) bu konudaki çalışması sonucunda ise korkulu ve kaygılı bağlanması stiline sahip ergenlerde güvenli bağlanması stiline sahip ergenlere oranla ebeveynlerinin göstermiş olduğu sosyotelizmi davranışı, düşük kalitede ilişki ve yaşam doyumunu öngörmektedir (55). Bu durumda ebeveyn sosyotelizmi davranışının, ergenlerin iyi olma halini engelleme potansiyeli olsa bile netice ergenler açısından bağlanması stillerine göre değişiklik göstermektedir. Daha net bir ifade ile kaygılı ve korkulu tarzda bağlanan ergenlerin güvenli bağlanan ergenlere oranla ebeveyn sosyotelizmine maruz kalma neticesinde yaşam doyumları negatif yönde etkilenmektedir. Bai ve ark. (2020)'nın benzer çalışmasında ise kaçınmacı bağlanması stiline sahip ergenlerin bu özelliğinin, aile içinde görülen ebeveyn ve ergenler arasındaki sosyotelizmi davranışının ergenlere ilişkin depresyonu etkilemesinde arabuluculuk ettiği tespit edilmiştir (43). Sonuç olarak bu araştırma bulguları ebeveyn-ergen ilişkisindeki ergenlerin bağlanmadan kaçınma özelliğinin, ergenlerin depresif belirtilerini önemli ölçüde etkilediğine dair bir bakış açısı sunmaktadır.

Özetle sosyotelizmi ve bağlanması stilleri hakkında yapılan çalışmaları birlikte ele aldığımızda güvenli bağlanması stiline sahip olan ergenlerin, kaçınmacı bağlanması stiline sahip olan ergenlere oranla ebeveyn sosyotelizmine maruz kaldığı zaman depresyon riski oranının daha düşük seviyede olacağı söylenebilmektedir. Ebeveyn sosyotelizmi ile ergenlerdeki depresyon bulguları

arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı yapılan farklı bir çalışmada ise ebeveyn sosyotelizmine daha yüksek seviyede maruz kalan düşük benlik saygılı ergenlerin yüksek benlik saygılı ergenlere oranla depresyona girme olasılığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Nitekim daha yüksek seviyedeki ebeveyn sosyotelizmi, ergenlerdeki benlik saygısı ve algılanan sosyal destekten biri ya da her ikisi de düşük seviyede olduğunda ergenlerin depresif belirtilerindeki yükselişi ciddi oranda arttırmıştır. Sonuç olarak ergenlerin depresif belirtilerinden kaygılanan ebeveynlerin, uygun müdahaleleri yapmak için ergenlerin benlik saygısına ve algıladıkları sosyal desteğe daha çok önem vermeleri gerektiğinin altı çizilmiştir (46). Geç çocukluk ve ergenlik döneminde ebeveyn sosyotelizmi davranışına maruz kalma durumunun, depresyona yönelik etkilerinin gözlemlendiği Xie ve ark. (2020) araştırmasında ise; ebeveynlerin göstermiş olduğu sosyotelizm davranışının ergen depresyonuna birinci dereceden tesir ettiğinin altı çizilmiştir. Ulaşılan bulgulara göre, ebeveynlerin göstermiş olduğu sosyotelizm davranışı ile ergen bireylerde görülen depresif belirtiler arasındaki bağlantıya ebeveyn sıcaklığı, ebeveyn reddi ve ilişkili olma ihtiyacı doyumunun aracılık ettiği anlaşılmıştır. Bu bağlamda ebeveynlerin göstermiş oldukları sosyotelizm davranışının, geç çocukluk ve ergenlik çağında görülen depresyon bulgularını arttırabileceği ve kuvvetlendirebileceği yönünde tehlikeler belirtilmektedir (47). Bu veriler doğrultusunda ergen bireyin ruh sağlığı için risk unsuru sayılan ebeveyn sosyotelizmi davranışını en aza indirmek için akıllı telefon kullanımının yeni baştan ayarlanması konusunda ciddi tedbirlere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Bai ve ark. (2020) ergenin kişilik özellikleri ve annenin gösterdiği sosyotelizm davranışı üzerine yaptıkları çalışmada bu durum çeşitli değişkenler bakımından incelenmiştir. Çalışma sonuçlarından yola çıkarsak annenin uyguladığı sosyotelizm davranışı ve ergen akademik tükenmişliği durumu arasındaki dolaylı ilişkide sosyotelizme uğramış ergenin ruh sağlığı aracı rol oynamaktadır. Uyumluluk durumu anne sosyotelizm davranışı ile ergenin akıl sağlığı arasındaki ilişkiyi azaltırken, nevrotizm anne sosyotelizm davranışının ergen akıl sağlığı vasıtasıyla ergen akademik tükenmişliği konusundaki etkisini çoğaltmaktadır. Bu noktada uyumluluk seviyesi yüksek ergen bireylerin anne sosyotelizmi davranışından daha çok etkilendikleri dolayısıyla ruh sağlıklarının zarar gördüğü vurgulanmıştır (38). Bu araştırmalar doğrultusunda ebeveyn sosyotelizmi ve kişilik özelliklerini birlikte ele alırsak nevrotizm seviyesi yüksek olan insanların aile ilişkilerinde ebeveyn sosyotelizmi davranışına maruz kalma neticesinde daha çok akademik tükenmişlik yaşandığı; uyumluluk seviyesi yüksek olan insanların akademik tükenmişlik seviyesinin sosyotelizm

davranışından daha az ölçüde etkilendiği sonucuna varılabilir. Farklı bir ifadeyle ergenlerin sahip olduğu kişilik özellikleri aile ortamında gösterilen ebeveyn sosyotelizmi davranışından etkilenme ve akademik tükenmişlik seviyesi arasında mühim bir aracı rol oynamaktadır (53).

Günümüze kadar yapılan bütün çalışmalar sonucunda, sosyotelizm davranışına uğrayan çocuk ve ergenlerde bağlanma problemleri, siber zorbalık durumu, problemlili benlik gelişim süreci, internet oyun bağımlılığı, akıllı telefon bağımlılığı, kaygı bozukluğu, depresyon, anne ve babalarıyla sosyal ilişkilerinde kesinti ve duygusal etkileşimin azalması, akademik anlamda başarısızlık, yaşam doyumunun düşmesi, anne baba ve çocuk iletişim kalitesinde bozulma şeklinde ortaya çıkan bu durumların çocuk ve ergenlerde psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabileceğine dair kanıtlar gösterilmektedir (54).

Literatürdeki bu araştırmalar ışığında ebeveyn sosyotelizmi davranışını sergileyen ailelerde yetişen ergenlerin anne babalarını rol model aldıkları ve dolayısıyla aile ortamındaki iletişimin kalitesinde ciddi şekilde bozulmalar olduğu görülmüştür.

7. Sosyotelizm Konusunda Halk Sağlığı Hemşireliğinin Rolü ve Önemi

- Sosyotelizm ile mücadele ederken toplumsal bilinç kazandırmak ve toplumda yaygın bir bakış açısı oluşturmak oldukça önemlidir. Bu durumda aktif rolü olan Halk sağlığı hemşiresi sosyotelizm davranışı riskini belirlemeli, etiyojik unsurlara ve psiko-sosyal problemlere yönelik epidemiyolojik çalışmalar planlamalıdır.

- Sosyotelizm ve teknoloji bağımlılığı konularına dair kanun ve yönetmeliklerin gözden geçirilmesine destek olmalıdır.

- Okul sağlığı kapsamında teknolojik bağımlılıklara eğilimi olan ve risk grubundaki ergen bireylerin okul-aile işbirliği aracılığıyla, pozitif öğrenci-öğretmen-akran ilişkisi ve aile tutumunun geliştirilmesi konusunda eğitimler ve danışmanlık hizmetleri verilmelidir.

- Sosyotelizm davranışına eğilimli olduğu tespit edilen ve risk altındaki ebeveyn ve ergen bireylere eğitim ve danışmanlık programları uygulanmalıdır. Bu konuya ilişkin aile içerisinde teknolojiden özellikle akıllı telefonlardan arındırılmış zaman aralıkları belirlenmeli böylece aile fertlerinin mobil cihazlardan uzak duracağı birbiriyle vakit geçirebileceği özel zaman dilimleri ve yerler tespit edilmelidir. Her akşam yemeği ve sonrasındaki bir saat şeklinde belirlenmiş süreler, telefon ekranı olmadan geçirilen zamanlar şeklinde planlanabilir.

- Sağlıklı yaşam biçimi hakkında ebeveyn ve ergenlere yapılan eğitimler yaygınlaştırılmalıdır. Halk sağlığı hemşirelerinin okul sağlığı programlarında boş zaman etkinliklerinin artırılması ve multidisipliner yaklaşımla sosyotelizm davranışı ile mücadeleyi sürdürmesi faydalı olacaktır.

- Sosyal hayatımızın ve iletişimimizin kalitesini azaltan aynı zamanda ilişkilerimizde problemlere yol açan kısacası bir halk sağlığı sorununa dönüşen bu davranışsal problemin ortaya çıkmaması için halk sağlığı hemşireleri ailelerde ve öğrencilerde farkındalık oluşturmalı ve duyarlı davranmalıdır. Bilinçli telefon kullanımı hakkında eğitim programları ve seminerler düzenlenmelidir.

- Ebeveynler ve ergen bireyler kabiliyetlerine göre ilgi duydukları sportif faaliyetlere teşvik edilmelidir. Ergen bireylerin öncelikle takım oyunları, fiziksel aktiviteler, el becerisi ve düşünme ihtiyacı hissettiren hobilere özendirilmesi de önemlidir.

- Kamu spotlarıyla, ebeveyn ve ergen bireylerin hayatında uzun vadeli olumsuz etkileri olan sosyotelizm davranışı hakkında kamuoyuna bilgilendirme yapılması gerekmektedir. Kamuya açık, toplu bulunan meydanlarda (toplu taşıma araçları, tiyatro, konferans salonları vs) ve iş yerlerinde sosyotelizmin uygun bir davranış biçimi olmadığı konusuna dikkat çekilmelidir.

8. Sonuç

Sosyotelizm davranışını meydana getiren en önemli teknolojik faktör akıllı telefonlarımızdaki internettir. Bilinçli teknoloji kullanımına yönelik ebeveynlere ve bilhassa ergen bireylere eğitimler verilmelidir. Sosyal ortamlarda, okullarda ve ailede yetişkin bireylerin sosyotelizm konusunda bilinçlendirici bir tutum göstermesi çok önemlidir. Çocuğun akıllı telefonu kullanması konusunda birinci sırada etkili olan ebeveynlerin oldukça dikkatli olması gerekmektedir. Ebeveynlerin sosyotelizm konusunda kazandırılmak istenen davranışla ilgili rol model olması önemlidir. Sosyotelizm tutumunu azaltmak için ebeveynlere ve ergen bireylere empati becerisi kazandırmak oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Lee KT, Noh MJ, Koo DM. Lonely people are no longer lonely on social networking sites: The mediating role of self-disclosure and social support. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. 2013;16(6):413-8.

2. Lu W, Hampton KN. Beyond the power of networks: Differentiating network structure from social media affordances for perceived social support. *New media & society*. 2017;19(6):861-79.

3. Koca EB. Akıllı Telefon Bağımlılığı ve Sosyotelizm Üzerine Bir Yazın Taraması. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*. 2019;6(6):399-411.
4. Yorulmaz ÖÜ, Kiraç AG, Sabirli YL. Effects Of Nomofobinin Sleeping At University Students. *Journal of Social And Humanities Sciences Research (JSHSR)*. 2018;5(27):2988-96.
5. Parmaksız İ. İletişimde ve ilişkilerde phubbing. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2020;24(2):359-72
6. Chotpitayasunondh V, Douglas KM. How “phubbing” becomes the norm: The antecedents and consequences of snubbing via smartphone. *Computers in Human Behavior*. 2016;63:9-18.
7. Latifa R, Mumtaz EF, Subchi I, editors. Psychological explanation of phubbing behavior: Smartphone addiction, empathy and self control. 2019 7th International Conference on Cyber and IT Service Management (CITSM); 2019: IEEE.
8. Karadağ E, Tosuntaş ŞB, Erzen E, Duru P, Bostan N, Şahin BM, et al. Determinants of phubbing, which is the sum of many virtual addictions: A structural equation model. *Journal of behavioral addictions*. 2015;4(2):60-74.
9. Chatfield T. The rise of phubbing–Aka phone snubbing. *Independent*. 2013. <https://www.independent.co.uk/life-style/gadgets-and-tech/features>. Erişim tarihi:20 Mayıs,2022.
10. Pathak S. McCann Melbourne made up a word to sell a print dictionary: New campaign for Macquarie birthed ‘phubbing’. *Diambil kembali dari*.2013. <http://adage.com/article/news/mccann-melbourne-made-a-word-sell-a-dictionary/244595>. Erişim tarihi:25 Mayıs,2022.
11. Karadağ E, Tosuntaş ŞB, Erzen E, ve ark. Sanal dünyanın kronolojik bağımlılığı: Sosyotelizm (phubbing). *Addicta: The Turkish Journal on Addiction*. 2016;3(2):223-69.
12. Nazir T, Pişkin M. Phubbing: A technological invasion which connected the world but disconnected humans. *The International Journal of Indian Psychology*.2016;3(4):175-82.
13. McDaniel BT, Coyne SM. “Technoference”: The interference of technology in couple relationships and implications for women’s personal and relational well-being. *Psychology of Popular Media Culture*. 2016;5(1):85.
14. Chotpitayasunondh V, Douglas KM. Measuring phone snubbing behavior: Development and validation of the Generic Scale of Phubbing

(GSP) and the Generic Scale of Being Phubbed (GSBP). *Computers in Human Behavior*. 2018;88:5-17.

15. Miller-Ott AE, Kelly L. A politeness theory analysis of cell-phone usage in the presence of friends. *Communication Studies*. 2017;68(2):190-207.

16. Vanden Abeele MM, Postma-Nilsenova M. More than just gaze: An experimental vignette study examining how phone-gazing and newspaper-gazing and phubbing-while-speaking and phubbing-while-listening compare in their effect on affiliation. *Communication research reports*.2018;35(4):303-13.

17. T'ng ST, Ho KH, Low SK. Are you “phubbing” me? The determinants of phubbing behavior and assessment of measurement invariance across sex differences. *International and Multidisciplinary Journal of Social Sciences*. 2018;7(2):159-90.

18. David ME, Roberts JA. Phubbed and alone: Phone snubbing, social exclusion, and attachment to social media. *Journal of the Association for Consumer Research* .2017;2(2):155-63.

19. Al-Saggaf Y, O'Donnell SB, editors. The role of state boredom, state of fear of missing out and state loneliness in state phubbing. *Proceedings of the 30th Australasian Conference on Information Systems, Perth, Australia; 2019*.

20. Aslan A, Küçükvardar M. Dijital hastalıkların tespitinde etik bir model önerisi. *AJIT-e: Bilişim Teknolojileri Online Dergisi*. 2020;10(39):9-22.

21. Roberts JA, David ME. Boss phubbing, trust, job satisfaction and employee performance. *Personality and Individual Differences*.2020;155:109702.

22. Chotpitayasunondh V, Douglas KM. The effects of “phubbing” on social interaction. *Journal of Applied Social Psychology*. 2018;48(6):304-16.

23. Dai Q. Gender, grade and personality differences in internet addiction and positive psychological health among Chinese college students. *Primary Health Care*. 2016;6(248):2167-1079.1000248.

24. Gainsbury SM, Russell AM, King DL, Delfabbro P, Hing N. Migration from social casino games to gambling: Motivations and characteristics of gamers who gamble. *Computers in Human Behavior*. 2016;63:59-67.

25. Błażuchnio A, Przepiorka A. Be aware! If you start using Facebook problematically you will feel lonely: Phubbing, loneliness, self-esteem, and Facebook intrusion. A cross-sectional study. *Social Science Computer Review*. 2019;37(2):270-8.

26. Prasetyo AR, AMir MP. Hubungan antara kecanduan gadget (smartphone) dengan empati pada mahasiswa fakultas psikologi universitas muhammadiyah surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2017.

27. Abeele MMV, Antheunis ML, Schouten AP. The effect of mobile messaging during a conversation on impression formation and interaction quality. *Computers in Human Behavior*. 2016;62:562-9.

28. Krasnova H, Abramova O, Notter I, Baumann A. Why phubbing is toxic for your relationship: Understanding the role of smartphone jealousy among “Generation Y” users. 2016.

29. Roberts JA, David ME. My life has become a major distraction from my cell phone: Partner phubbing and relationship satisfaction among romantic partners. *Computers in human behavior*. 2016;54:134-41.

30. Yasin RM, Bashir S, Abeele MV, Bartels J. Supervisor phubbing phenomenon in organizations: Determinants and impacts. *International Journal of Business Communication*. 2020:2329488420907120.

31. Stathatos P. Starting a relationship is difficult: Phubbing creates bad impressions and prevents the creation of relationships 2020.

32. Schneider FM, Hitzfeld S. I ought to put down that phone but I phub nevertheless: Examining the predictors of phubbing behavior. *Social Science Computer Review*. 2021;39(6):1075-88.

33. Wang X, Xie X, Wang Y, Wang P, Lei L. Partner phubbing and depression among married Chinese adults: The roles of relationship satisfaction and relationship length. *Personality and Individual Differences*. 2017;110:12-7.

34. Wang X, Zhao F, Lei L. Partner phubbing and relationship satisfaction: Self-esteem and marital status as moderators. *Current Psychology*. 2021;40(7):3365-75.

35. Krasnova H, Abramova O, Notter I, Baumann A. Why phubbing is toxic for your relationship: Understanding the role of smartphone jealousy among “Generation Y” users. 2016.

36. Özdemir S. Yönetici Sosyotelizmi (Phubbing): Bir Ölçek Uyarlama Çalışması. *Dicle Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2020;10(19):134-45.

37. Roberts JA, David ME. Put down your phone and listen to me: How boss phubbing undermines the psychological conditions necessary for employee engagement. *Computers in Human Behavior*. 2017;75:206-17.

38. Bai Q, Bai S, Dan Q, Lei L, Wang P. Mother phubbing and adolescent academic burnout: The mediating role of mental health and the moderating role of agreeableness and neuroticism. *Personality and Individual Differences*. 2020;155:109622.

39. Fu X, Liu J, Liu R-D, Ding Y, Hong W, Jiang S. The impact of parental active mediation on adolescent mobile phone dependency: A moderated mediation model. *Computers in Human Behavior*. 2020;107:106280.

40. Xie X, Chen W, Zhu X, He D. Parents' phubbing increases Adolescents' Mobile phone addiction: Roles of parent-child attachment, deviant peers, and gender. *Children and Youth Services Review*. 2019;105:104426.

41. Al-Saggaf Y, MacCulloch R, Wiener K. Trait boredom is a predictor of phubbing frequency. *Journal of Technology in Behavioral Science*. 2019;4(3):245-52.

42. Liu K, Chen W, Lei L. Withdrawn: The defensive or disruptive role of attachment style on preparing teens to cope with parental phubbing. *Elsevier*. 2020.

43. Bai Q, Lei L, Hsueh F-H, Yu X, Hu H, Wang X, et al. Parent-adolescent congruence in phubbing and adolescents' depressive symptoms: A moderated polynomial regression with response surface analyses. *Journal of Affective Disorders*. 2020;275:127-35.

44. Steiger AE, Allemand M, Robins RW, Fend HA. Low and decreasing self-esteem during adolescence predict adult depression two decades later. *Journal of personality and social psychology*. 2014;106(2):325.

45. Stockdale LA, Coyne SM, Padilla-Walker LM. Parent and child technoference and socioemotional behavioral outcomes: A nationally representative study of 10-to 20-year-old adolescents. *Computers in Human Behavior*. 2018;88:219-26.

46. Wang X., Gao L, Yang J, Zhao F, Wang P. Parental phubbing and adolescents' depressive symptoms: Self-esteem and perceived social support as moderators. *Journal of youth and adolescence*. 2020;49(2):427-37.

47. Xie X., Xie J. Parental phubbing accelerates depression in late childhood and adolescence: A two-path model. *Journal of Adolescence*. 2020;78:43-52.

48. Baumrind D. Effective parenting during the early adolescent transition. *Family transitions*. 1991;2(1):1.

49. Pinquart M. Associations of parenting styles and dimensions with academic achievement in children and adolescents: A meta-analysis. *Educational Psychology Review*. 2016;28(3):475-93.

50. Kochanska G., Aksan N. Development of mutual responsiveness between parents and their young children. *Child development*. 2004;75(6):1657-76.

51. Caughlin JP, Malis RS. Demand/withdraw communication between parents and adolescents: Connections with self-esteem and substance use. *Journal of Social and Personal Relationships*. 2004;21(1):125-48.

52. Davidov M, Grusec JE. Untangling the links of parental responsiveness to distress and warmth to child outcomes. *Child development*. 2006;77(1):44-58.

53. Pancani, L., Pret, E., Riva P. The psychology of smartphone: The development of the smartphone impact scale (SIS). *Assessment* . 2020;27(6):1176-97.

54. Hong W, Liu R-D, Ding Y, Oei TP, Zhen R, Jiang S. Parents' phubbing and problematic mobile phone use: the roles of the parent-child relationship and children's self-esteem. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. 2019;22(12):779-86.

55. Liu K, Chen W, Wang H, Geng J, Lei L. Parental phubbing linking to adolescent life satisfaction: The mediating role of relationship satisfaction and the moderating role of attachment styles. *Child: Care, Health and Development* 2021;47(2):281-9.

BÖLÜM XVIII

CANDIDA TÜRLERİNİN TANISI VE GÜNCEL ÖNERİLER

Diagnosis of Candida Species and Current Recommendations

YÜKSEL AKKAYA¹& BEGÜM NALÇA ERDİN²

*¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.*

*E-mail: yuksel.akkaya@sbu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-1297-944X*

*²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul. E-mail: begumnalca@gmail.com. ORCID:
0000-0001-9782-5671*

1. Giriş:

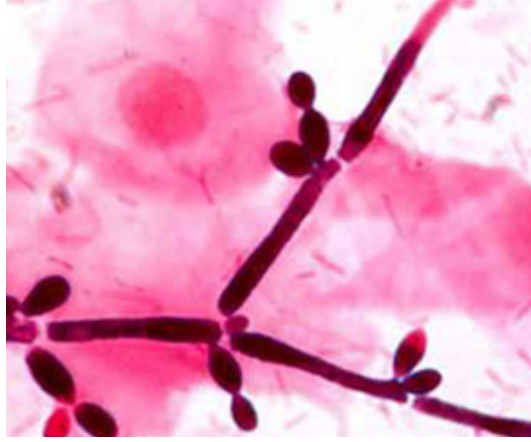
Günümüzde hem poliklinik hastalarında hem de yatan hastalarda görülen enfeksiyonlarda birçok mantar türü ile karşılaşmaktadır. Tıbbi öneme sahip mantarlar ana büyüme özelliklerine göre maya ve küf olarak sınıflandırılmaktadırlar. (1) Mayalar ve bunlar içinde de *Candida* türleri klinik laboratuvarlarda en sık izole edilen ve insanlarda görülen en yaygın mantar enfeksiyonları etkenleridir. (2) Mayalar, her yerde bulunurlar, insan vücudunun da normal flora elemanları arasındadırlar ve fırsatçı patojenler olarak kabul edilirler. Bu nedenle, laboratuvarında karşımıza çıkan bir izolatin klinik önemini belirlemek genellikle zordur. Mayanın, enfeksiyonun kesin etiyolojik ajanı olarak belirlenebilmesi için, genellikle enfeksiyonun görüldüğü bölgeden tekrar tekrar izole edilmesi ve enfekte dokuda mayanın doğrudan mikroskopik olarak gösterilmesi gerekir. (2) Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması, invaziv tıbbi işlemlerin daha sık uygulanır olması, hastaların yoğun bakımda yatış sürelerinin uzaması, immun sistemi baskılanmış hastaların sayısında görülen artışlar gibi birçok faktör özellikle yatan hastalarda

Candida ve türlerinin görülme sıklığını arttırmaktadır.(3) Özellikle yoğun bakım hastalarında, *Candida* türlerinin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir.(4) *Candida* türleri arasında da antifungal ajanlara karşı direncin artması sonucu mantar enfeksiyonlarının tür düzeyinde tanısı ve tedavisi giderek daha da önem kazanmakta ve mikrobiyoloji laboratuvarlarının günlük pratiğinde de kapladığı yer artmaktadır. Aşağıda *Candida* türlerinin geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerle tanısı, tanıda yeni gelişmeler ve öneriler ele alınacaktır.

2. Mikrobiyolojik Özellikler ve Tanımlamada Kullanılan Konvansiyonel Yöntemler

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına *Candida* türlerinin araştırılması için kan, doku, idrar, steril vücut sıvıları ve yara sürüntü örnekleri gibi birçok örnek gelmektedir. Doğru bir mikrobiyolojik tanı için doğru örnek alınması çok önemlidir. Örnekler, enfeksiyonu oluşturabilecek en olası mantar/tanı düşünülerek, aktif enfeksiyon bölgesinden ve aseptik koşullarda alınmalı; maksimum 2 saat içinde oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Bu numuneler, mantar elemanlarının varlığı açısından öncelikle mikroskopik olarak incelenmelidir. Mikroskopik inceleme klinisyene hızlı bir teşhis ve olası tedavi için bilgi sağlayabilir ve daha sonra kültürde üreyen mayanın etken / kontaminant ayrımının yapılabilmesi için yardımcı olur. Daha önce de belirtildiği gibi *Candida* türleri aynı zamanda normal flora elemanlarıdır ve mayanın enfeksiyonun kesin etiyolojik ajanı olarak belirlenebilmesi için, genellikle enfeksiyonun görüldüğü bölgeden tekrar tekrar izole edilmesi ve enfekte dokuda mayanın doğrudan mikroskopik olarak gösterilmesi gerekir. Mantarlar için Giemsa, Metilen mavisi gibi çok çeşitli boyalar kullanılmakla birlikte Gram boyama mikrobiyoloji laboratuvarlarında mayalar için en sık en sık kullanılan boyama yöntemidir. Gram boyama sonrası yapılan mikroskopide, 2-7 µm oval-yuvarlak, tomurcuklanan maya hücreleri ve yalancı hifler görülmesi mayanın enfeksiyon etkeni olabileceğini destekleyen önemli bir bulgudur. (Şekil 1).



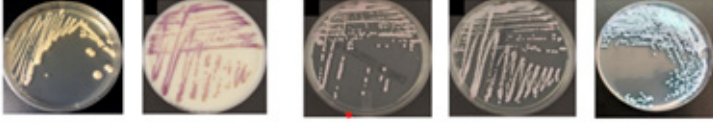
Şekil 1: Gram boyalı mikroskopide maya ve yalancı hifler.

Fakat kesin tanı, tür tanımı ve antifungal duyarlılık testlerinin çalışılabilmesi için etkenin kültürde üretilmesi gerekmektedir. İlk ekim için örnek miktarının yeterli olması ve mümkünse sıvı örneklerin konsantre edilmesi izolasyon şansını artırır. Patojen türlerin üremesi için 25 derece ve 37 derece uygun sıcaklıklardır. *Candida türleri*, bakteriyolojik kültür için kullanılan kanlı agar, çikolatamsı agar gibi genel üretim besiyerlerinde de üreyebilmekle beraber, spesifik olarak Sabouraud Dekstroz Agara (SDA) ve CHROMagara ekilmeleri tür düzeyinde tanımlanmalarını kolaylaştırır.(5) Kanlı agar, çukolatamsı agar ve SDA'da 2-3 gün içerisinde genellikle beyaz ila krem renğinde, kuru veya nemli görünümde koloniler oluştururlar.(Şekil 2).



Şekil 2: SDA agarda üreyen *Candida* kolonileri.

CHROMagarda görülen farklı renklerdeki üremeler de tür düzeyinde tanımlamaya yardımcı olur. (Şekil 3)



Culture medium	Sabouraud dextrose agar	Brilliance™ Candida Agar	CHROMagar™ Candida Medium	CHROMID® Candida Medium	CHROMagar™ Candida Plus
<i>C. auris</i>	White to cream	Beige to pink	Pale pink	Pale pink	Blue halo
<i>C. albicans</i>	White to cream	Green	Green	Blue	Green
<i>C. parapsilosis</i>	White to cream	Beige/yellow/brown	White, pale pink or light lavender	White	White
<i>C. glabrata</i>	White to cream	Beige/yellow/brown	Dark pink to purple	White	Pink
<i>P. kudriavzevii</i> (<i>C. krusei</i>)	White to cream	Dry, irregular pink-brown	Light rose to pink	White	Purple
<i>C. tropicalis</i>	White to cream	Dark blue	Gray, blue to blue-greenish	Pink	Purple

Şekil 3*: *Candida* türlerinin SDA ve farklı kromojenik agardaki görünüşleri (*5).

Mayaları cins ve tür seviyelerine kadar tanımlamak için tüm bu morfolojik özellikler ile birlikte psödohif, gerçek hif ve/veya terminal klamidospore üretme yeteneği, çimlenme borusu testi ve blastokonidiaların şekli gibi morfolojik özellikler ile birlikte fermantasyon, potasyum nitrat veya ilave karbonhidratların asimilasyonu, izolatin Sabouraud sıvı besiyerinde görünümü, üreaz aktivitesi gibi çeşitli biyokimyasal testler de kullanılır. Mısır unu tween 80 agardan yapılan lam kültürü de *Candida* türlerini ayırt etmede kullanılır.

Yukarıda saydığımız tüm bu konvansiyonel yöntemler zaman alıcı, emek isteyen yoğun yöntemlerdir ve buna rağmen halen bazı maya türlerinin tanımlanmasında yetersiz kalabilmektedirler. Bazı laboratuvarlar bu yöntemlerin yanı sıra antikor aranması (mannan, sitoplazmik protein antijenleri, enolaz, blastokonidya, çimlenme borusuna karşı antikorlar; IFAT, IHA, RIA, EIA, immünofüzyon), antijen aranması (mannan, glukan, asit proteinaz, sitoplazmik proteinler, enolaz; LA, EIA, RIA, immunoblotting, HSP90), metabolik ürünlerin

aranması (D-arabinitol, Arabinitol/kreatinin oranı, D/L arabinitol, mannoz, 1-3 β -D glukoz: kromatografi) gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Günümüzde *Candida albicans* hala en sık görülen tür olmakla birlikte antifungal direnç gösterebilen *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* ve hatta, çok ilaca dirençli (ÇİD) bir maya olan ve ilk kez 2009 yılında tanımlanan *Candida auris* de giderek artan oranda bildirilmektedir.

Giderek artan *Candida* enfeksiyon sıklığı, artan antifungal direnç oranları ve özellikle kandidemi, durumunda karşılaşılan yüksek morbidite ve mortalite düşünüldüğünde kısa sürede, tür düzeyinde tanı koyulabilmesine olan ihtiyaç artmaktadır. Günümüzde artık birçok mikrobiyoloji laboratuvarında bu koşullar da göz önünde bulundurularak biyokimyasal temelli otomatize sistemler, MALDI TOF (matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon – uçuş süresi) ve hatta moleküler yöntemler de tanıda rutin olarak kullanılmaktadır.

3. Ticari Biyokimyasal Yöntemler

Candida türü mikroorganizmalarının tanımlanması ve duyarlılık testleri için kullanılan biyokimyasal ticari sistemler içinde Vitek 2 YST, API 20C AUX, BD Phoenix ve Micro Scan yer almaktadır. Bu sistemlerde üretilmiş kültürlerdeki *Candida* izolatları üretici tarafından belirlenen talimatlar doğrultusunda otomatik olarak inkübe edilir ve maya tanımlama kartları ile yorumlanır.(6). Mikrobiyoloji laboratuvarlarında hem bakteriyoloji hem de mikoloji alanında çok yaygın kullanılmalarına, pratik ve görece hızlı yöntemler olmalarına karşın bu sistemlerin *Candida* tür tanımlanmasında tek başına yetersiz kalabileceği, mutlaka konvansiyonel yöntemler ve hatta gerekli durumlarda MALDI-TOF MS, moleküler yöntemler gibi ileri analiz yöntemleri ile desteklenmesi gerektiği bilinmektedir.

4. Moleküler Tanımlama Yöntemleri

Candida'ların tür düzeyinde tanımlanmasında son yıllarda artan oranlarda kullanılan tanı yöntemlerinin arasında yer alan moleküler tanımlama yöntemleri, duyarlılık ve özgüllüklerinin yüksek olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Fenotipik yöntemlerle yapılan tanımlama ile karşılaştırıldığında, *Candida* türlerinin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması için mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından moleküler teknikler tercih edilmektedirler.(7). Moleküler tekniklerin hassasiyeti klinik örneğin hazırlanmasına, DNA ekstraksiyonunda kullanılan primerlere, hedef DNA bölgesine ve bu bölgenin amplifikasyon etkinliğine bağlı olarak değişmektedir.(8).

Mantarlarda kullanılan en güvenilir hedef ribozomal DNA gen bölgesidir. Bu bölgeler tanımlamada DNA'nın varlığını göstermek için kullanılmaktadırlar. Ökaryotlarda bu gen bölgesi 18S (rDNA küçük alt bölgesi) 5.8S, ve 28S (rDNA büyük alt bölgesi) genlerinden oluşturmaktadır. Ayrıca 18S ile 5.8S genleri arasında Internal Transcribed Spacer-1 (ITS1) ve 28S ile 5.8S arasında ITS2 bulunmaktadır. Bu genlerin ortak özellikleri, yüksek koruma alanları kadar yüksek değişkenlik alanları da içermeleridir. *Candida* türlerinin tanımlanmasında ITS2 hedef bölge olarak seçilir.(9)

4.1. PCR Tabanlı Moleküler Yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu ve diğer PCR temelli amplifikasyon yöntemleri, örneklerde var olan, küçük miktarda da olsa belirlenmiş hedef DNA'yı belirlemeye izin verir. PCR farklı klinik numunelerden farklı bir dizi modifikasyonla izolasyon yapılmasına fırsat tanır. PCR ile *Candida* türlerinin tanımlaması, *Candida*'ların tür tayininde temel yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu yöntemler içinde: Nested PCR, RT-PCR ve Multiplex PCR sıklıkla kullanılmaktadır.

Multiplex PCR tek bir PCR tüpünde farklı türe özgü primerleri birleştirerek patojenik mantarları hızlı ve eş zamanlı olarak tanımlamak için kullanılmaktadır. Son zamanlardaki araştırmalar, multipleks PCR'ın, yaygın görülen patojenik mantarları tanımlamada hızlı, duyarlı ve spesifik olduğunu göstermiştir.(10) Bu yaklaşım, klinik açıdan bir avantaj olan tek bir PCR tüpünde farklı türe özgü primerleri birleştirerek tanıda kolaylık sağlamasına rağmen: farklı primer dizileri arasında hibridizasyon olasılığı nedeniyle sorunlara neden olmaktadır. (11)

Nested PCR tekniğinde *Candida* türü DNA'larının spesifik amplifikasyonu için iki primer setinden oluşan bir PCR çalışması yapılır. İç içe geçmiş PCR olarak da tanımlanmaktadır. *Candida* tanımlamasının özgüllüğünü ve duyarlılığını geliştirmek için art arda iki PCR çalışması kullanılan bu yaklaşım ilk kez 2002 yılında tanımlanmıştır.(12) Bu teknikte ard arda yapılan iki PCR'da kullanılan primerlerden ilk olarak, dış primerler amplifikasyon için daha geniş bir bölgeyi hedeflerken; sonrasında, önceki reaksiyondan elde edilen ürün kullanılarak hedef sekansın gerçek amplifikasyonu izlenir. Nested PCR çok spesifik bir teknik olarak kabul edilir. Çünkü ilk çalıştırmada yanlış PCR fragmanı amplifiye edilmesi halinde, bölgenin ikinci primer çifti tarafından tekrar amplifiye edilme olasılığı çok düşüktür. Nested PCR da kullanılan ikinci tur primerlerin dikkatli bir şekilde tasarlanması halinde, multipleks PCR'ın

maliyetlerini azaltmak için ortak bir reaksiyon karışımında nested PCR primer karışımlarında kullanılabileceği görülmüştür. (13)

Rutin tanıda kullanılabilen yöntemlerden biri olan RT- PCR (Real Time-PCR), her döngüde amplifiye edilmiş DNA'nın eş zamanlı miktarının belirlenmesine izin veren standart PCR tekniğinin bir çeşididir. Amplifikasyon işlemi görüntülenebilmektedir. Bu yöntemle DNA miktarının çoğaltılması ve sayılabilmesi mümkün olmaktadır. (14) RT-PCR da amplikonların görüntülenmesi için kullanılan boyalar ve probalar bulunmaktadır. Bu probalar SYBR Green I, BEBO veya LC Green gibi boylarla işaretlenerek izlenmektedir. Probların kullanımı ile gen ekspresyonunu daha hızlı ve doğru bir şekilde ölçmek için farklı teknolojiler kullanarak RT-PCR'nin gerçek zamanlı izlenmesi önerilmiştir, bu da RT-PCR'ın duyarlılık ve özgüllüğü artırır.(15)

Genetik dizi analiz pahalı, zaman alıcı olması ve biyoinformatik uzmanlık gerektirmesi nedeniyle klinik laboaratuvarlarda rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak whole genom dizilimi yapılması, hastane kaynaklı enfeksiyonun kökeninin belirlenmesi, türlerin ayırt edilmesinde hata payının olmaması ve yeni türlerin tanımlanmasına imkan vermesi nedeniyle gelecekte tanı yöntemleri arasında yerini alacaktır. (5)

4.2. PCR Tabanlı Olmayan Moleküler Yöntemler :

Floresan işaretli oligonükleotid problemleri ile yapılan floresan *in situ* hibridizasyon (FISH), saf kültüre ihtiyaç duymadan mayaları tanımlayan yöntemlerden biridir. Kan kültürlerinden elde edilen *Candida* türlerinin kalitatif olarak nükleik asitlerini saptayan hibridizasyon testidir. Floresanla işaretli peptid nükleik asit (PNA) problemlerinin kullanılması, yüksek afinite ile hedeflenen rRNA bölgesini birleştirir ve sonuç olarak bu yöntemin potansiyelini artırır. (14) . *Candida* PNA FISH testi çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. PNA FISH teknolojisinin avantajları arasında, doğrudan pozitif kan kültürü şişelerinden gerçekleştirilebilmesi ve türe özgü yüksek PNA problemleri nedeniyle tanımlamaların kesin olması yer alır. (16). Bu yöntem özellikle maya için pozitif sinyal veren kan kültürlerinden *C. albicans* ve *C. Glabrata* türlerinde daha doğru ve hızlı tanımlama için kullanılmaktadır. Bu yöntemde problemler, kan kültürü şişesinden yapılan yaymalara doğrudan eklenebilir ve 90 dakika gibi kısa bir sürede hibridize edilebilir.(17). DNA ekstraksiyonu protokolü hariç tutularak yapılması, 2,5 saat içinde basit bir teknik ile tanıyı kolaylaştırır. (17) Sonuçlar floresan mikroskopi ile değerlendirilir. Bu yöntem ile hızlı bir şekilde ve yüksek duyarlılık ile *Candidalar* için tür düzeyinde tanımlama yapılabilmektedir.

MALDI-TOF MS, MS'in, *yüksek verim, yüksek doğruluk ve test başına düşük maliyeti* nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanımını artırmıştır.. Mantar tanımlaması için MALDI-TOF kullanımı genellikle MS platformunun üreticisi tarafından sağlanan kapsamlı ve iyi düzenlenmiş kütle spektrumu kitaplıklarına dayalı bir temel üzerine kurgulanmıştır. Ayrıca MALDI-TOF MS klinik olarak mayaların tür düzeyinde tanımlanması için basit ve standartlaştırılmış bir prosedür tanımlamaktadır ve bu sayede patojenik mantarların tanımlanmasında ciddi bir deneyim veya uzmanlığa sahip olmayan rutin tanı laboratuvarları için bile *tanılama için standardizasyon yolunu açmıştır*. (18) Tüm bu özellikleri ile MALDI-TOF MS, mayaların tanımlanması için rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan standart yöntem haline gelmeye başlamış ve *büyük ölçüde fenotipik tanımlama yöntemlerinin yerini almaya başlamıştır*. MALDI-TOF MS' te kullanılan veri tabanlarının doğruluğu, tanı için çok önemlidir. *Candida auris* için CDC teşhis algoritması, 2014'ten itibaren yalnızca Bruker araştırma kullanımı (RUO) kitaplıklarını veya FDA onaylı Bruker CA Sistem kitaplığı Sürüm 4'ü, *Saccharomycetaceae güncellemesi veya BioMerieux IVD kitaplık sürümünü içeren BioMerieux RUO kitaplığını içerir*.(19) *Candida türlerini tanımlayan laboratuvarlar için MALDI-TOF MS veri tabanlarının gelecekteki kullanımları, epidemiyolojik araştırmalara ve antifungal direnç testine yardımcı olacak hızlı değerlendirmelerini içerecektir*.

5. Serolojik Tanı Yöntemleri

5.1. (1,3)- β -d-glukan

Dolaşımdaki mantar antijenlerinin saptanmasını içeren kültür dışı yöntemler arasında yer alan serumda (1,3)- β -d-glukan testi son yıllarda yaygın kullanılmaktadır. (1,3)- β -d-glukan, *Candida* ve *Aspergillus* gibi sık görülen mantarların yanı sıra pek çok mantarın hücre duvarında bulunan bir polisakarittir. *Horseshoe crab* isimli denizde yaşayan bir canlıdan elde edilen faktör G ile mevcut β -d-glukan'ının etkileşimi ile oluşan kimyasal reaksiyon temeline dayanır. Panfungal tanı yöntemi olarak 2008 yılında EORTC/MDG tanı kriterleri arasında yerini almıştır. Erken tedavi başlangıcı antifungal tedaviden etkilenmemesi avantajları arasında yer alırken; herhangi bir mantar enfeksiyonuna özgün olmaması ve bazı antibiyotiklerden etkilenmesi dezavantajları arasında yer alır.(20)

5.2. Hücre Duvarı Mannan Antijeni Aranması

Bir polisakarit mantar hücre duvarı bileşeni olan galaktomannan, invaziv mantar enfeksiyonları sırasında kanda saptanabilir, ayrıca prognoz ve tedaviye yanıtı izlemek için de kullanılabilir. Yüksek immunojenik özellik gösteren bir antijendir. Ticari olarak geliştirilen ELISA ve lateks aglütinasyon temelli testler, dolaşımda bulunan antijeni saptamada kullanılırlar. Ek olarak, saptamayı optimize etmek için testler genellikle haftada iki kez gerçekleştirilir. (21). (1,3)- β -d-glukan ve galaktomannan testleri kombinasyon halinde mikrobiyoloji laboratuvarında şüpheli invaziv mantar enfeksiyonlarını doğrulamak için kullanılabilir.

6. Sonuç

Candida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar ve artan antifungal direnç, yoğun bakım hastaları, immun sistemi baskılanmış hastalar gibi özellikli hastalarda ciddi morbidite ve mortalite kaynağı olarak giderek artan oranda karşımıza çıkmaktadır. Doğru tanı ve uygun tedavinin hızlı bir şekilde başlanması bu hasta grubunda kritik öneme sahiptir. Bunun için de mikrobiyoloji laboratuvarlarında direk mikroskopi ile başlanıp, doğru ve hızlı bir şekilde Candidaların tür düzeyinde tanımlanabilmesi çok önemlidir. Bu anlamda her laboratuvarın standart tanı yöntemleri ile birlikte güncel gelişme ve önerileri takip ediyor olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sütçü M, Salman N. Mantar Enfeksiyonları, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. 2.baskı. Türkiye: Akademi yayınevi; 2015
2. Walsh JT, Larone DH, Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 6. Baskı. Kanada: ASM Press; 2018
3. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother 2018; 73(suppl_1): i4-i13.
4. Paspas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18026.
5. Keighley C, Garnham K, Harch SAJ, ve ark. *Candida auris*: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology

Laboratory. Curr Fungal Infect Rep. 2021;15(3):116-126. doi: 10.1007/s12281-021-00420-y. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34178208; PMCID: PMC8220427

6. Saxena A, Nagi R, Sandeep T, Patil DJ, Choudhary R, Kaur A. Identification of *Candida albicans* and *nonalbicans candida* resistant species in tobacco users and oral squamous cell carcinoma patients: Comparison of HiCrome agar and automated VITEK 2 system. J Oral Maxillofac Pathol. 2021 Sep-Dec;25(3):551-552. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_411_20. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35281152; PMCID: PMC8859613

7. Neppelenbroek KH, Campanha NH, Spolidorio DM, Spolidorio LC, Seo RS, Pavarina AC (2006). Molecular fingerprinting methods for the discrimination between *C. albicans* and *C. dubliniensis*. Oral Dis 12: 242–253

8. Bretagne S, Costa JM. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis and disseminated candidosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005 Sep 1;45(3):361-8. doi: 10.1016/j.femsim.2005.05.012. PMID: 16054349

9. Kuştimur S. Tıbbi Önemi Olan Fungal Etkenlerin Tanımlanması Uygulamalı Eğitimi. Türkiye: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2013

10. Lau A, Sorrell TC, Chen S, Stanley K, Iredell J, Halliday C. Multiplex tandem PCR: a novel platform for rapid detection and identification of fungal pathogens from blood culture specimens. J Clin Microbiol. 2008 Sep;46(9):3021-7. doi: 10.1128/JCM.00689-08. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18632914; PMCID: PMC2546768

11. Carvalho A, Costa-De-Oliveira S, Martins ML, Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Ludovico P, Rodrigues F. Multiplex PCR identification of eight clinically relevant *Candida* species. Med Mycol. 2007 Nov;45(7):619-27. doi: 10.1080/13693780701501787. PMID: 17885953

12. Kanbe T, Horii T, Arishima T, Ozeki M, Kikuchi A. PCR-based identification of pathogenic *Candida* species using primer mixes specific to *Candida* DNA topoisomerase II genes. Yeast. 2002 Aug;19(11):973-89. doi: 10.1002/yea.892. PMID: 12125054

13. Bougnoux M, Dupont C, Mateo J, Saulnier P, Faivre V, Payen D, Nicolas-Chanoine M. Serum is more suitable than whole blood for diagnosis of systemic candidiasis by nested PCR. J Clin Microbiol. 1999 Apr;37(4):925-30. doi: 10.1128/JCM.37.4.925-930.1999. PMID: 10074503; PMCID: PMC88626.

14. Trtkova J, Raclavsky V. Molecular-genetic approaches to identification and typing of pathogenic *Candida* yeasts. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky

Olomouc Czech Repub. 2006 Jul;150(1):51-61. doi: 10.5507/bp.2006.005. PMID: 16936901.

15. Xie Z, Thompson A, Kashleva H, Dongari-Bagtzoglou A. A quantitative real-time RT-PCR assay for mature *C. albicans* biofilms. BMC Microbiol. 2011 May 6;11:93. doi: 10.1186/1471-2180-11-93. PMID: 21548962; PMCID: PMC3103424.

16. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, Della-Latta P, Gherna M, Haase G, Hall G, Johnson JK, Merz WG, Peltroche-Llacsahuanga H, Stender H, Venezia RA, Wilson D, Procop GW, Wu F, Fiandaca MJ. Multicenter evaluation of the *Candida albicans/Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. J Clin Microbiol. 2008 Jan;46(1):50-5. doi: 10.1128/JCM.01385-07. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17977998; PMCID: PMC2224311

17. Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. Clin Infect Dis 2006; 43: S15-27

18. Abdolrasouli A., Fraser, M.A. (2022). *Candida auris* Identification and Profiling by MALDI-ToF Mass Spectrometry. In: Lorenz, A. (eds) *Candida auris*. Methods in Molecular Biology, vol 2517. Humana, New York, NY

19. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>, 02.06.2023

20. Ahmad S, Khan Z (2012). Invasive candidiasis: a review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. Indian J Med Microbiol 30: 264– 269.

21. Wingard JR (2012). Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation? Best Pract Res Clin Haematol 25: 487– 491.

BÖLÜM XIX

VETERİNER ONKOLOJİDE İMMUNOHİSTOKİMYA

Immunohistochemistry in Veterinary Oncology

OSMAN DAĞAR¹ & MUSTAFA ORTATATLI²

¹ (Dokt. Öğr., Vet. Hek.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, E-mail: osmndgr20@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2209-7512

² (Prof. Dr.), Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, E-mail: morta@selcuk.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3713-813X

1. Giriş

Tümör, insanlık tarihinde çok eski zamanlardan beri, veteriner hekimliğinde ise yaklaşık yüzyılı aşkın bir süredir bilinmekte olup; Johannes Müller'in 1838 yılında kanserin hücrelerden oluştuğunu ortaya koyması ile başlayan süreç, günümüzde her geçen gün artarak devam etmektedir (1). Kedi ve köpeklerin en önemli ölüm nedenlerinden birisi tümördür (2).

Tümör teşhisi konulmuş vakalarda, tümör türünün ve derecesinin doğru ve düzgün belirlenmesi, vakaya uygulanacak tedavi açısından oldukça önem arz etmektedir (3). Tümörlerin tipini belirlemede ve derecelendirilmelerinde farklı tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler sitoloji, histopatoloji, immunohistokimya, hematoloji, immunoloji ve endokrinolojidir. Ayrıca radyoloji, bilgisayarlı tomografi, ultrason gibi diğer görüntüleme yöntemleri de veteriner onkolojide rutin olarak kullanılmaktadır (4).

İmmunohistokimya (IHC), patolojik araştırmaların klasik morfolojik yaklaşım rutinlerine ek olmuştur (5). İmmunohistokimya, tümörlerin teşhis ve karakterizasyonunda veteriner onkolojinin temel uygulaması olmasına karşın

günümüzde immunohistokimyanın prognoz, tanı ve tedavide merkezi bir role sahip olduğu vurgulamaktadır (6-8).

Tümör tedavisi, tümörün evresine, orijinine ve tipine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Birçok olguda, radyoterapi, kemoterapi ve/veya cerrahi gibi tümör tedavi çeşitlerinin bir kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. İlave olarak şimdileri hormon tedavisi, immunoterapi veya hedefe yönelik tedavi, çeşitli tümörlerin tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (9).

2. Veteriner Onkolojide İmmunohistokimya

2.1. İmmunohistokimya Tanımı

İmmunohistokimya (IHC), immun boyama yöntemlerinden en yaygın olanıdır. Biyolojik dokulardaki antijenlere spesifik olarak bağlanan antikorlar prensibinden yararlanarak bir doku kesitinde hücrelerdeki antijenleri (proteinleri) seçici olarak tanımlama sürecini ifade etmektedir (10). İmmunohistokimya, adını prosedürde kullanılan antikorlara atıfta bulunan «immuno» ve doku anlamına gelen «histo» köklerinden almaktadır (11).

İmmunohistokimya üç disiplin arasında köprü kurmaktadır. Bu disiplinler immunoloji, histoloji ve kimyadır. Antijenler, spesifik antikorlar tarafından histolojik bölümleri sayesinde tanınmaktadır. Daha sonra antijen-antikor kompleksi histokimyasal reaksiyon sonucu bir renk alarak ışık veya floresan mikroskop tarafından görünür hale getirilmektedir (12). Tümör çalışmalarında immunohistokimyanın önemi, çok gelişmiş otomasyon ve yeni antijen alım metotları, doku mikro dizilimleri ile çok sayıda örneklerin eş zamanlı değerlendirilmesi, aynı histolojik kesitte çoklu antijenlerin belirlenmesinin geliştirilmesi, özgünlük ve duyarlılığı artırmasıdır (13).

İmmunohistokimya sonucu oluşan mavi, kırmızı veya kahverengi reaksiyonlar, özel bir tümör tipini belirlemede morfolojik değişikliklerle birlikte ele alınmazsa ya çok az yardımcı olmaktadır ya da hiç yardımcı olmamaktadır. Bu nedenle immunohistokimya, diagnostik bulmacada verinin bir parçası olarak düşünülmektedir ve morfolojinin en iyi tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. İmmunohistokimya, yanlış sonuçlara veya bulgulara neden olabilen diğer tüm bulguları çürütmek için tek başına veya diğer metotları geçersiz kılacak yöntem olarak kullanılmaktadır (14).

2.2. İmmunohistokimya Tekniğindeki Aşamalar

İmmunohistokimya tekniği, bir ışık mikroskobu ile görüntülenen immunolojik ve kimyasal reaksiyonların kombinasyonudur. Bu teknik üç temel

aşamaya ayrılmaktadır. Analiz öncesi aşama, örnek temini ile başlamaktadır ve bunu doku fiksasyonu ve doku takip işlemleri ile parafin bloklama işleminden sonra bir mikrotomla doku kesiti alımı takip etmektedir. Analiz aşaması, doku kesitlerinin deparafinizasyonu ile başlamaktadır ve antijen retrieval (AR) bölümünün tüm adımlarını içermektedir. Daha sonra nonspesifik reaksiyonların engellenmesi ve primer antikorun belirlenerek bağlanmasıyla devam etmektedir. Zıt bir boya uygulaması ve lamel kapatma ile sona ermektedir. Analiz sonrası aşama ise immunohistokimya kontrol boyamasının değerlendirilmesini, sonuçların yorumlanmasını ve bir immunohistokimya raporunun oluşturulmasını içermektedir (15).

2.2.1. Fiksasyon

Dokuların fiksasyonundaki amaç; hücresel bileşenleri korumak, hücre bileşenlerinin yer değiştirmesini ve otolizi önlemek, sonraki aşamaların zararlı etkilerine karşı hücresel materyalleri stabilize etmek ve normal boyama ile immunohistokimyasal boyamayı kolaylaştırmaktır (16). Analiz öncesi aşamadaki adımların çoğu immunohistokimyasal boyamayı etkilemektedir fakat fiksasyon bu adımların en önemlisidir. Çünkü epitop bağlanması, antijen retrieval gibi diğer birçok değişkeni etkilemektedir (17).

İmmunohistokimya yönteminde en sık kullanılan fiksatif, pH 7.0 ila 7.4 olan %10'luk nötr tamponlu formalin (NBF) solüsyonudur (17). Her antijen için optimal bir standart fiksasyon süresi olmamasına rağmen örneklerin tam fiksasyonu için ortalama 24-48 saat fikse edilmesi tavsiye edilmektedir (18). Fikse edilecek örnekler 2-4 mm'den kalın olmamalıdır (19).

2.2.2. Doku Takibi

Bir antijenin tespit edilememesinin tek nedeni fiksasyon olmayabilir; bazı durumlarda, doku takibi de önemli bir sınırlayıcı faktördür (20). Doku takibinin dehidrasyon ve temizleme adımları sırasında proteinlerin üçüncül yapısındaki değişiklikler, antijen retrieval (AR) uygulanmadığında antikor tanımayı azaltabilmektedir veya ortadan kaldırebilmektedir. Ayrıca arka plan boyamasını artırabilmektedir (18). Doku takibi işleminde fiksatif içerisindeki dokular akan su altında yıkanmaktadır. Dokuları yıkama işlemini takiben dokular artan dereceli alkollerde bekletilmektedir. Bu işlemi dokuların ksilende tutulması takip etmektedir. Dokular daha sonra erimiş parafinde bekletilmektedir. Ardından dokular, bloklar oluşturacak şekilde parafine gömülmektedir (21).

2.2.3. Kesit Alma ve Deparaffinizasyon

Parafin bloklardan genel olarak IHC için kesitler 3 µm, 4 µm veya 5 µm olarak kesilmektedir. Kalın kesitler boyama sırasında zorluklara ve ayrıca hücrenin çok katmanlı olması nedeniyle yorumlamada problemlere neden olabilmektedir. Kesitler sonra lam üzerine alınmaktadır. Kesitlerin kuruması için 30 dakika 60°C’de bekletilmesi gerekmektedir. IHC boyamadan önce blokların ve kesitlerin saklamasından kaynaklanan değişiklikler de boyama sonuçlarını etkileyebilmektedir (22). Kesitlerdeki parafinler tamamen giderilmelidir. Genellikle parafin giderme işlemi dewax solüsyonu (ksilen gibi) ile yapılmaktadır. Bu adımı dereceli alkollerden geçirme işlemi takip etmektedir ve son olarak kesitler suda bekletilmektedir (17).

2.2.4. Antijen Retrieval (AR)

Fiksasyon ve doku takibi işlemleri antijenlerin üç boyutlu yapısını değiştirdiğinden dolayı analiz öncesi aşamadaki bu adımlar, belirli antijenlerin spesifik antikorlar tarafından belirlenemez hale getirebilmektedir. Antikor ve antijen arasındaki immunolojik reaksiyon üç boyutlu yapıya bağlıdır (16). Antijen retrieval yöntemleri FFPE (Formalin-Fixed, Paraffin-Embed) dokularındaki konformasyonel değişiklikleri tersine çevirdiği için oldukça önemlidir. Formalinde fikse edilen antijenlerin yaklaşık %85’inde immun reaksiyonu optimize etmek için bir çeşit antijen retrieval yöntemi kullanılmaktadır (23). IHC’deki en yaygın iki antijen retrieval prosedürü, enzimatik retrieval ve HIER (Heat-Induced Epitope Retrieval) yöntemidir (19).

2.2.4.1. Enzimatik Retrieval

Protease-induced epitope retrieval (PIER), en yaygın olarak 1990 yıllarda HIER’in ortaya çıkmasından önce kullanılan AR yöntemidir. Birçok enzim (tripsin, proteinaz K, pronaz, fisin ve pepsin gibi) AR için kullanılmıştır (24-28). PIER’in dezavantajları, sadece birkaç antijen için en uygun AR yöntemi olması, doku morfolojisini değiştirebilmesi ve epitoplarda hasara neden olabilmesidir (27,29).

2.2.4.2. Heat-Induced Epitope Retrieval (HIER)

HIER, bir AR tamponunda FFPE doku kesitlerinin ısıtılmasını içermektedir. HIER’de meydana gelen mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ancak nihai etkisi, fiksasyon sırasında ortaya çıkan değişikliklerin tersine

çevrilmesidir (30). Antijenlerin ikincil ve üçüncül yapıları muhtemelen HIER sırasında değiştirilmektedir ancak IHC’de sadece sağlam birincil protein yapısı gerekli olduğundan dolayı çoğu antijenin immunoreaktivitesini bu değişiklik etkilememektedir (31,32).

Evrensel bir AR solüsyonu mevcut değildir. HIER’de kullanılan AR solüsyonlarının pH aralığı (3-10) ve tampon bileşenleri (sitrat, tris, Tris-HCl gibi) değişiklik göstermektedir (16,33). Başarılı antijen retrieval için HIER’in inkübasyon sıcaklığının optimum kombinasyonunda antijen retrieval solüsyonun pH ’sına ve kimyasal bileşimine bağlıdır (34).

2.2.5. Nonspesifik Reaksiyonların Engellenmesi

Nonspesifik reaksiyonlara endojen enzimler, hidrofobik bağlanma ve pigmentler örnek olarak verilebilir (19). Primer antikor inkübasyonundan önce dokularda immunglobulinlerin nonspesifik bağlanmasını engellemek için doku kesitlerinin sıgır serum albümini veya sekonder reaktifle aynı türden serumla inkübe edilmesi gerekmektedir. Nonspesifik immunglobulin bağlanmasını ve endojen aktivitelerini engellemek için ticari olarak temin edilebilen reaktifler bulunmaktadır (35).

2.2.6. Primer Antikor Seçimi

IHC testi için en sık kullanılan immunglobulin (Ig), IgG’dir. IgM kullanımı ise daha az yaygındır. İmmunoglobulinler “Y” şeklindedir ve iki eş hafif zincirden ve iki eş ağır zincirden oluşmaktadır. Ağır zincirler antikor sınıfını belirlemektedir. Bir antikorun bir antijene spesifik bağlanmasını amino terminal ucun hem ağır hem de hafif zincirlerinin hiperdeğişken bölgeleri ortaya çıkarmaktadır (12).

Poliklonal antikorlar daha yüksek afiniteye ve geniş reaktiviteye sahiptir fakat monoklonal antikorlara kıyasla spesifitesi daha düşüktür (16). Hedef antijenlerin izoformlarını ve multiple epitoplarını çoğunlukla belirlemede poliklonal antikorlar, monoklonal antikorlara göre avantaja sahiptir (36). Monoklonal antikorlar antijenin sadece bir bölgesi ile reaksiyona girmektedir (37). Monoklonal antikorlar yüksek spesifiteye sahiptir ancak diğer antijenler ile çapraz reaksiyon olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (38).

2.2.6.1. Antikor Sulandırması

Optimal antikor sulandırmasının ve protokolünün tanımı hem spesifik boyanma yoğunluğunu hem de background boyanmayı göz önünde bulundurarak

yapılmalıdır. Genel olarak prensip, mümkün olan en güçlü yoğunlukta, ancak background boyanma oluşturmadan net bir boyanmayla sonuçlanan optimal bir antikor sulandırmasını ve protokolünü tanımlamaktır (17).

2.2.7. Metot Belirleme

Antijen-antikor reaksiyonu, görünebilir bir işaret ile işaretlenmedikçe ışık mikroskobu ile görülmez. Bu nedenle işaretler (haberci moleküller) immun reaksiyonların görselleştirilmesine olanak sağlamak için primer, sekonder veya tersiyer antikorlara bağlanmaktadır (39). IHC’de birincil amaç doku kesitlerinde optimal immun reaksiyonun görselleştirilmesi için en kısa sürede en az adımları kullanmaktır (18). IHC’de direkt veya indirekt yöntem, avidin-biyotin yöntemi, iki adımlı polimerik yöntem, katalize sinyal amplifikasyon yöntemi gibi metotlar kullanılmaktadır (17).

Direkt metotta enzim-işaretli primer antikor kullanılmaktadır ve spesifikliğı azdır. İndirekt metotta antijene bağlanan primer antikor tanımlamak için sekonder bir antikor kullanılmaktadır. Sekonder antikor, primer antikorun Fc fragmentini tanımlamaktadır. Bu da aynı türden oldukları sürece tüm primer antikorları tanımayı mümkün kılmaktadır (40). En yaygın avidin-biyotin yöntemlerinden biri avidin-biyotin kompleks (ABC) yöntemidir. Bu durumda sekonder antikor biyotinlenir ve üçüncül reaktif uygun işaretle bağlantılı bir avidin kompleksidir (41). İki adımlı polimerik yöntem günümüzde en yaygın olarak kullanılan metottur ve çoğu laboratuvarında tercih edilen belirleme yöntemidir. Enzimlerin çoklu (4-70) moleküllerinden meydana gelen kompakt bir polimerden oluşmaktadır. Primer antikor için spesifik olan sekonder antikora bağlanmaktadır (18,42). Polimer kompleks ve primer antikor ilişkili köprü antikor kullanıldığı için üç adımlı bir yöntem seçilerek daha yüksek hassasiyet elde edilebilir (19). Katalize sinyal amplifikasyon yöntemi esas olarak oksidasyon/radikalizasyonun ardından tiramidinin solid bir substrata bağlanma yeteneğine ve horseradish peroksidaz (HRP) tarafından katalize edilen antijen-antikor reaksiyonunun lokalizasyonunda biyotinlenmiş veya konjuge tiramidinin birikimine dayanmaktadır (30).

2.2.8. Kromojen

Kromojen, doku antijenlerine karşı antikorların bağlanmasını görünür hale getiren renkli bir reaksiyon üretmektedir. IHC yöntemleri için en yaygın kullanılan kromojen, kahverengi bir görünüm oluşturan 3,3'-diaminobenzidin (DAB)’dir. Diğer yaygın olarak kullanılan kromojenler ise 3-amino-9-etil

karbazol (AEC), alkalın fosfataz, Fast Blue ve Fast Red'dir. Bir kromojenin kullanımı zıt boyama (counterstain) ve lamel kapatma yöntemiyle koordine edilmelidir (35).

2.2.9. Zıt Boyama (Counterstain)

Hematoksilen, IHC yorumlama aşamasındaki avantajından dolayı bir zıt boya olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Mavi bir çekirdek boyanmasına sebep olan hematoksilen, kahverengi DAB kromojeni veya kırmızı AEC kromojeni arasından insan gözü için yüksek bir düzeyde kontrast oluşturmaktadır. Bu, dokunun lam üzerinde daha iyi görüntülenmesini, doku morfolojisinin değerlendirilmesini ve boyanan yapılar ile hücrelerin daha kolay belirlenmesini sağlamaktadır (17).

2.2.10. Kontrol Dokularının İncelenmesi

2.2.10.1. Pozitif Doku Kontrol

Pozitif bir doku kontrolü, hedef antijen içerdiği bilinen doku olarak tanımlanmaktadır. Pozitif doku kontrolleri, primer antikorun performansını değerlendirmektedir. Ayrıca her antikor ve prosedür için teşhis vakası dokusuyla aynı şekilde boyanmalıdır. Kontrol dokuları, test dokusuyla aynı türden olmalıdır ve mümkünse test dokusu ile aynı lamda yer almalıdır (15,18). Pozitif doku kontrolünde antijenin varlığı başka bir yöntemle doğrulanmalı veya önceki yayınlarda kanıtlanmış olmalıdır (19).

2.2.10.2. Negatif Doku Kontrol

Negatif doku kontrolü, hedef antijeni içermediği bilinen dokudur (15,18). Primer antikorun spesifikliğini doğrulamak için her IHC çalışmasında bir negatif kontrolün kullanılması önerilmektedir (18).

2.2.11. İmmunohistokimyasal Rapor ve Yorumlama

IHC sonuçlarının nihai yorumu bir patoloğun sorumluluğundadır. Doku incelenmesinde spesifik reaksiyon ve boyanma yoğunluğu temeldir (15). Onkolojik tanısal IHC'de bir tanımlama hücresel lokasyonu (sitoplazmik, sitoplazmik membran, çekirdek gibi) içermelidir. Ayrıca boyanmanın doku kesiti boyunca dağılımı, pozitif boyanma yoğunluğu ve pozitif hücre yüzdesi de tanımlamaya dahil edilmelidir (18). IHC sonuçlarının yorumlanması, hedef hücrede antijenin konumuna bağlı olarak beklenen immun reaksiyona aşına

olmayı gerektirmektedir (43). Diğer bir ifadeyle tüm boyanan hücreler veya dokular spesifik immün reaksiyonu göstermemektedir (44).

2.2.11.1. Spesifik Boyanmanın Görünümü

Antijenler, hücrelerin dışındaki veya içindeki çeşitli organellerde ve lokalizasyonlarda (intranükleer, intrasitoplazmik, hücre membranı gibi) bulunabilmektedir. Genellikle bir antijen, hücre içi olarak çekirdekte, sitoplazmada ve sitoplazmik membranda bulunmaktadır. Hücre dışı ise bağ dokuda, doku matrislerinde ve hücre dışı sıvılarda çoğunlukla immün reaksiyon vermektedir. Antijenler, normal hücrelerde spesifik lokalizasyonlarda olabilmektedir ancak neoplastik veya reaktif hücrelerde başka lokalizasyonlarda görülebilmektedir. Aynı tümör içinde bile antijen dağılımı, neoplazma içindeki tümör hücrelerinin lokalizasyonuna göre değişebilmektedir (19).

2.2.11.2. Nonspesifik Boyanmanın Görünümü

Nonspesifik background boyanmanın görünümü, spesifik immün reaksiyona benzeyebilmektedir. Yüksek konsantrasyonda sulandırma, tüm hücrelerde ve dokularda kahverengi görünüm (kromojen olarak DAB kullanılması durumunda) oluşturabilmektedir. Endojen enzimlerin tamamen bloke edilmemesi background boyanmaya yol açabilmektedir. Düzgün ve dikkatli yapılan kontroller, spesifik boyanmalardan background boyanma ve doğal pigmentlerin (hemosiderin gibi) ayırımına izin vermelidir (19).

2.2.11.3. Doğru Pozitif ile Yanlış Pozitif İmmün Reaksiyonun Ayırt Edilmesi

İmmün reaksiyonun görünümü, doğru-pozitif immün reaksiyonu yanlış-pozitif immün reaksiyondan ayırt etmenin anahtarıdır. Optimize edilmiş bir IHC testinde, doğru-pozitif bir reaksiyon hücreden hücreye heterojeniteye (çekirdek, sitoplazmik, sitoplazmik membran gibi) sahiptir. Yanlış-pozitif bir reaksiyonda, bitişik stromada background reaktivite olmasa bile, hücre popülasyonunda genellikle homojen bir şekilde boyanma olmaktadır (45).

3. Veteriner Onkolojide İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler

Veteriner hekimlikte immunohistokimyasal bir biyobelirteç, terapötik müdahale için hastalığın, hastalık durumunun veya cevabın ve normal biyolojik süreçlerin göstergesi olarak tanımlanabilir (5). Bu bölümde veteriner onkolojide sıklıkla kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçler anlatılmıştır.

3.1. Tümör Orijinini Belirlemek İçin Kullanılan İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler

Epitelyal kökenli tümörler için sitokeratinler, lökositik kökenli tümörler için CD45, sarkom yani mezenkimal kökenli tümörler için vimentin belirteci ve nöral veya melanosit kökenli tümörler için S100 biyobelirteci tümör orijinini belirlemek için kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler kullanılarak tümörlerin köken aldığı hücreler veya dokular belirlenmektedir (19).

3.1.1. Sitokeratinler

Sitokeratinler, herhangi bir türde epitelyal farklılaşmayı gösteren ana belirteçlerdir (19).

3.1.1.1. Düşük Moleküler Ağırlıklı (LMW) Sitokeratinler

LMW sitokeratinler, skuamöz epitel hariç çoğu epitelde bulunurken, yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) sitokeratinler ise çoğunlukla skuamöz epitelde bulunmaktadır (19).

3.1.1.1.1. Sitokeratin 8 ve 18

Bu yaygın sitokeratinler (CKs) çoğu karsinomda bulunmaktadır ancak skuamöz hücreli karsinom ve mezotelyomalarda bulunmaz. CK8/18 antikoları hepatosellüler karsinomları (pozitif immun reaksiyon) kolanjiyosellüler karsinomlardan (negatif immun reaksiyon) ayırt etmek için kullanılmaktadır (46).

3.1.1.1.2. Sitokeratin 7 (CK7)

Yalancı çok katlı veya bez (safra dahil) epiteli ve mezotelyumda bulunan CK7, hepatositlerde, kolon epitelinde ve prostatik asinüslerde, çok katlı epitelde ve bunların tümörlerinde çok sınırlı ekspresyona sahiptir veya hiç ekspresyonu yoktur (46).

3.1.1.1.3. Sitokeratin 20

Sitokeratin 20, gastrointestinal epitel ve tümörleri (esas olarak kolondan) ve bazı pankreatik karsinomlar tarafından eksprese edilmektedir (14,47). Köpek ürotelyal karsinomları bu belirteci eksprese edebilmektedir (48). Ürotelyal karsinomlardaki reaktivitesi, diğer tümör tiplerinde gözlenen seyrek reaktivitenin aksine genellikle yaygın ve güçlüdür (19).

3.1.1.2. Yüksek Moleküler Ağırlıklı (HMW) Sitokeratinler

Yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) sitokeratinler, tanısal onkolojik IHC'de kullanılan en yaygın geniş spektrumlu sitokeratin antikorudur. Özellikle prostat karsinomunda, duktal karsinomlarda (meme, pankreas, safra, akciğer), ürotelyal karsinomlarda, ovaryum karsinomlarında ve mezotelyomalarda tümör invazyonunun varlığını veya yokluğunu belirleyen bazal ve miyoepitelyal hücreleri tanımlamaktadır. Ayrıca skuamöz hücreli karsinomlarda da yoğun olarak eksprese edilmektedir (19).

3.1.1.2.1. Sitokeratin 5 ve 6

Epitelyal mezotelyomalar, sitokeratin 5 ve 6 için pozitif immun reaksiyon vermektedir; pulmoner karsinomlarda tipik olarak pozitif immun reaksiyon belirlenmemektedir. Bu sitokeratinler ayrıca skuamöz hücreli karsinomlarda, timomalarda ve birçok transisyonel hücreli karsinomda da belirlenmektedir. Bu belirteç, birden çok bezin miyoepitelyal hücrelerinden ve prostatın bazal hücrelerinden eksprese edilmesi nedeniyle invazivliği belirlemek için kullanılabilir (49,50).

3.1.2. Vimentin

Vimentin, ara filament ailesinin en önemli üyesidir ve erken gelişim döneminde hemen hemen her fetal hücre tipinde bulunmaktadır (8). Vimentin her yerde bulunabilmesi nedeniyle esas olarak epitelyal ve mezenkimal tümörleri birbirinden ayırt etmek için kullanılmaktadır. Mezenkimal tümörlerde pozitif immun reaksiyon vermektedir (19).

3.1.3. CD45

CD45'e karşı antikorlar, hematopoietik kaynaklı (lenfositler, monositler, makrofajlar ve granülositler) çekirdekli hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen lökosit yaygın antijen olarak bilinen bir protein ailesini tanımlamaktadır (51). CD45'e yönelik bir antikor, köpek ve kedi FFPE dokularında B hücreleri ve bir T hücresi alt sınıfını belirlemektedir (52).

3.1.4. S100

Kalsiyum akış düzenleyicisi olarak kabul edilen S100 proteini, doymuş bir amonyum sülfat solüsyonundaki çözünürlüğü nedeniyle isimlendirilmektedir (8). S100, nöral ve melanositik kökenli tümörlerde pozitif immun reaksiyon

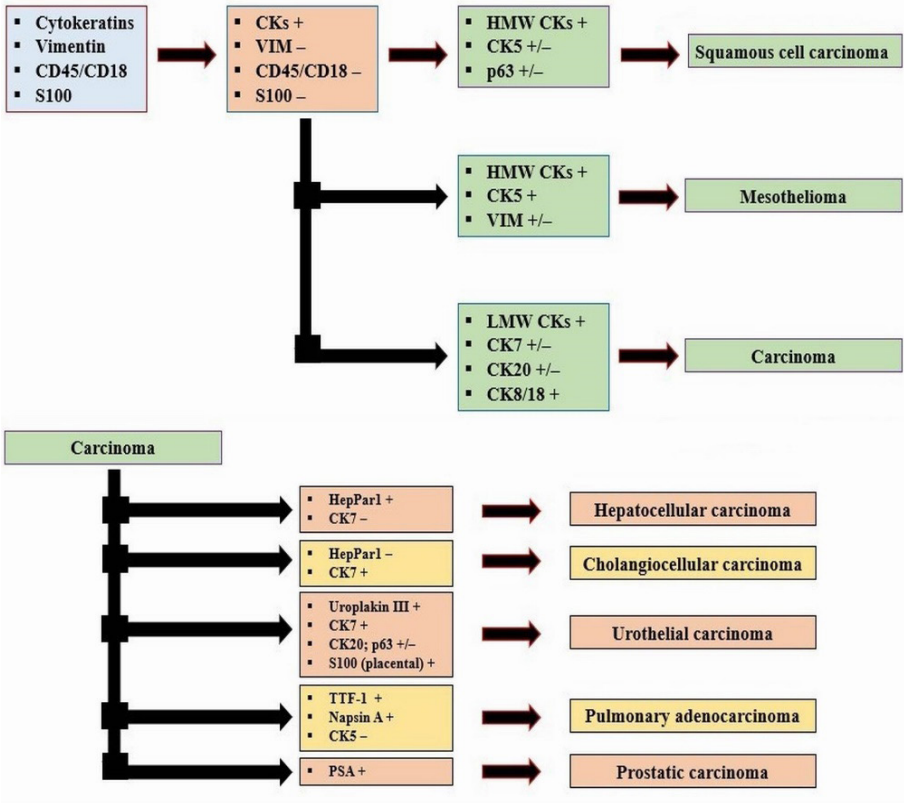
vermektedir. S100 çoğunlukla schwannomları, nörofibromları ve fibrosarkomları ayırt etmek için veteriner onkolojide kullanılmaktadır. Schwannomlarda çok sayıda hücre S100 pozitifdir, nörofibromlarda çok az pozitiflik varken fibrosarkomlarda hiç pozitiflik yoktur (19).

3.2. Epitelyal Kökenli Tümörlerde Kullanılan İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler

Epitelyal kökenli tümörlerin türlerini belirlemek için veteriner onkolojide sıklıkla kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçler (Şekil 1) bu bölümde anlatılmıştır.

3.2.1. Hepatosit Parafin 1 (HepPar-1)

Bir mikrozomal protein olan hepatosit parafin 1 (HepPar-1), FFPE dokularında hepatoselüler farklılaşmanın en spesifik belirteci olarak kabul edilmektedir. HepPar-1'in sensitivitesi hepatoselüler karsinomlar için yaklaşık %90'dır. Ancak safra kesesi karsinomları için HepPar-1 negatiftir (14). Ayrıca köpeklerde özellikle bağırsak karsinomlarında bu belirteç ekspresyone edilmektedir (14,53).



Şekil 1. Epitelyal kökenli tümörlerde kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçlerin diyagramı (Meuten (2020)'den uyarlanmıştır).

3.2.2. Üroplakin III (UPIII)

Üroplakin III, transisyonel epitelyumdaki şemsiye hücrelerinin asimetrik birim membranının (ürotelyal plaklar) bir parçasını oluşturmaktadır (54). Köpek ürotelyal karsinomlarında yüksek spesifiteye sahip olması nedeniyle neoplastik hücrelerin teşhisinde %5'ten daha az olsa bile üroplakin III ekspresyonu dikkate alınmaktadır (55).

3.2.3. Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1 (TTF-1)

Tiroid transkripsiyon faktörü-1, tiroid bezi, diensefalon ve akciğerde eksprese edilen nükleer bir proteindir. Akciğerde surfaktan proteinleri ve Clara hücre salgı proteininin ekspresyonu ve tiroid bezinde tiroperoksidaz ile tiroksin bağlayıcı globulin genlerinin ekspresyonu düzenlemektedir. Tiroid bezinin

foliküler ve medullar tümörlerinde yaygın şekilde eksprese edilmektedir (56). TTF-1 ayrıca akciğerin pulmoner adenokarsinomları ve nöroendokrin tümörlerde de eksprese edilmektedir (19). Köpeklerde, TTF-1 immunoreaktivitesi sadece tiroid ve akciğer tümörlerinde belirlenmektedir (12,57).

3.2.4. Napsin A

Napsin A, peptidaz A1 ailesinin bir aspartik proteinazıdır. Genellikle akciğer ve böbrekte eksprese edilmektedir. Akciğerde tip II pnömositler, napsin A'yı eksprese etmektedir. Fagositoz sonucu genellikle alveolar makrofajlar tarafından da eksprese edilmektedir. Pulmoner karsinom için napsin A'nın sensitivitesi ve spesifitesi, tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1) ile benzerdir. Pulmoner adenokarsinomların yaklaşık %80'inde napsin A eksprese edilirken, skuamöz hücreli karsinomlar ve mezotelyomalarda napsin A negatiftir (58).

3.2.5. Prostat-Spesifik Antijen (PSA)

PSA, glandüler kallikrein ailesine ait bir serin proteazdır (59). PSA, prostat epiteli için çok spesifiktir (60). Evcil türlerde bu belirteçle az sayıda vaka çalışılmıştır ve prostatik asiner karsinomları ürotelyal farklılaşmaya sahip prostatik karsinomlardan ayırmanın zorluğu nedeniyle sonuçlar farklılık gösterebilmektedir (61).

3.3. Lökositik Kökenli Tümörlerde Kullanılan İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler

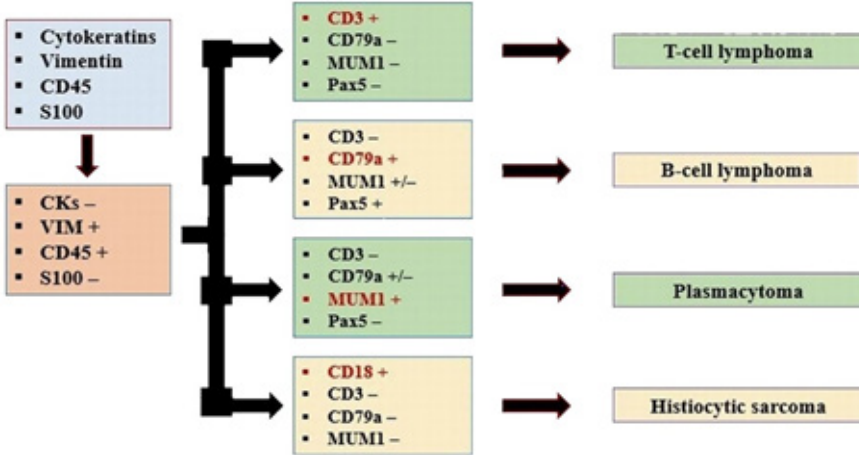
Lökositik kökenli tümörler, CD45 immunohistokimyasal biyobelirteci ile pozitif immun reaksiyon vermektedir. Ayrıca lökositler, mezenkimal kökenli hücreler olması nedeniyle vimentin biyobelirteci ile de pozitif immun reaksiyon vermektedir (19). Lökositik kökenli tümörlerin türlerini belirlemek için veteriner onkolojide sıklıkla kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçler (Şekil 2) bu bölümde anlatılmıştır.

3.3.1. CD3

CD3 antijeni hücre içi bölgeler, transmembran ve hücre dışı bulunan en az dört farklı yapısal membran glikoproteinlerinden oluşmaktadır. Lenfomaların T hücre farklılaşmalarını belirlemek için yüksek spesifiteye sahip olduğundan dolayı veteriner onkolojide kullanılmaktadır (51).

3.3.2. CD79a

İmmunglobulin süper ailesinden bir transmembran glikoproteini olan CD79a, B hücresi reseptör kompleksini oluşturan yüzey immunglobulinleri ile kovalent olmayan bir bağla bağlanmaktadır (51,62). CD79a çoğu hayvan türünde B hücre lenfomalarında tercih edilen belirteç olarak kabul edilmektedir (19). CD79 plazmasitomlar veya miyelomlar için iyi bir belirteç değildir (39).



Şekil 2. Lökositik kökenli tümörlerde kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçlerin diyagramı (Meuten (2020)'den uyarlanmıştır).

3.3.3. Multiple Miyelom 1 / İnterferon Düzenleyici Faktör 4 (MUM1/IRF-4)

Multiple Miyelom 1 / İnterferon Düzenleyici Faktör 4 (MUM1/IRF-4), immunolojik cevapların ve hücre büyümesinin düzenlenmesinde yer alan bir transkripsiyon faktörüdür. Plazma hücrelerinde ve germinal B hücrelerinin alt tiplerinde, aktive edilmiş T hücrelerinde ve histiyositlerde eksprese edilmektedir. MUM1'in veteriner onkolojideki ana kullanımı, plazmasitik orijinli tümör hücrelerini belirlemektir. Köpeklerde, plazmasitomların %90'dan fazlasında MUM1 eksprese edilmektedir (63).

3.3.4. CD18

β_2 integrinleri olan CD18, lökosit ailesinin temel adezyon molekülüdür (64). CD18 tüm lökositler (trombosit hariç) tarafından (monositler, histiyositler, makrofajlar gibi) eksprese edilmektedir. Makrofajlar ve granüositlerden CD18, lenfositlere göre 10 kat daha fazla eksprese edilmektedir. İmmunohistokimyasal

biyobelirteç olan CD18, immunohistokimya esas olarak histiyositik kökenli tümörleri karakterize etmek için kullanılmaktadır. CD18, lenfoid ve diğer lökositik belirteçlerle birlikte kullanılmalıdır (65).

3.4. Nöral ve Melanositik Kökenli Tümörlerde Kullanılan İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler

Nöral ve melanositik kökenli tümörler, S100 immunohistokimyasal biyobelirteci ile pozitif immun reaksiyon vermektedir. Ayrıca nöral hücreler ve melanositler, mezenkimal kökenli hücreler olması nedeniyle vimentin biyobelirteci ile de pozitif immun reaksiyon verebilmektedir (19). Nöral ve melanositik kökenli tümörlerin türlerini belirlemek için veteriner onkolojide sıklıkla kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçler (Şekil 3) bu bölümde anlatılmıştır.

3.4.1. Mikroftalmi ile İlişkili Transkripsiyon Faktörü (Mitf)

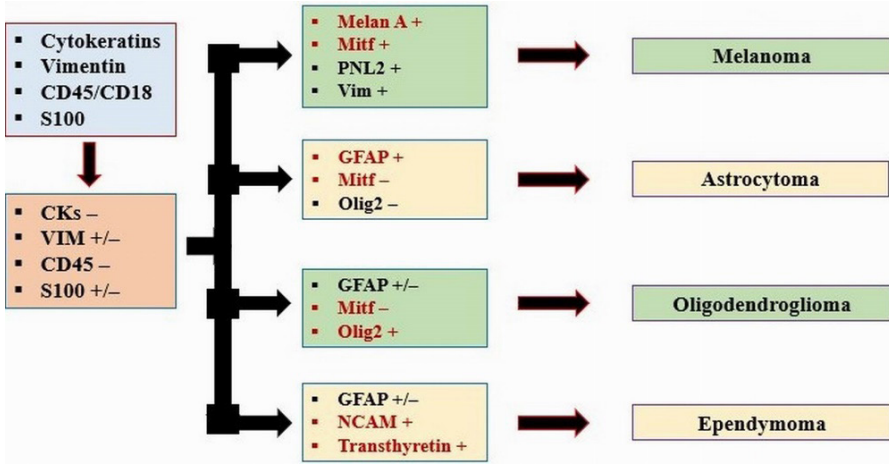
Melanosit indükleyici transkripsiyon faktörü olarak da adlandırılan mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü, melanositlerin ve retina pigment epitelinin farklılaşmasını ve gelişimini düzenlemektedir (66). Mitf, malign melanomada melanositik soy-spesifik bir transkripsiyon faktörünü temsil etmektedir (67).

3.4.2. Melan-A

Melan-A, MART1 (T hücreleri tarafından tanınan melanoma antijeni 1) geninin bir ürünüdür. Bu belirteç melanomalar için çok spesifiktir. Ayrıca köpeklerde ve kedilerde adrenal korteks, testis ve ovaryum dahil olmak üzere steroid üreten hücrelerden eksprese edilmektedir (68,69). Melan-A insanların ve birçok hayvan türünün melanomalarında eksprese edilmektedir ancak at melanomalarında eksprese edilmemektedir (70).

3.4.3. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Glial fibriler asidik protein (GFAP) ara bir filamenttir ve temel olarak astrositlerde, endodermal hücrelerde, retinanın Müller hücrelerinde ve bunların tümörlerinde eksprese edilmektedir. Olgun oligodendroglia hücrelerinde tipik olarak belirlenmemektedir (71,72). Değişken miktarlarda immun reaksiyonlar Schwann hücrelerinde, miyoepitelyal hücrelerde ve kondrositlerde belirlenmektedir (72).



Şekil 3. Melanositik ve nöral kökenli tümörlerde kullanılan IHC biyobelirteçlerin diyagramı (Meuten (2020)'den uyarlanmıştır).

3.4.4. Olig-2

Olig-2, oligodendrosit farklılaşması için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Köpek ve kedi oligodendroglial tümörlerinde ve ayrıca köpek ve kedilerin bazı astrositik kökenli tümörlerinde eksprese edilmektedir (73-75).

3.5. Mezenkimal Kökenli Tümörlerde Kullanılan İmmunohistokimyasal Biyobelirteçler

Mezenkimal kökenli tümörlerin türlerini belirlemek için veteriner onkolojide sıklıkla kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçler (Şekil 4) bu bölümde anlatılmıştır.

3.5.1. Aktinler

Desmin ve aktinler, miyojenik farklılaşmanın karakteristik sitoplazmik iki belirteçidir. Aktinin altı ana izoformu vardır. Alfa ve gamma izoformları miyojenik olarak farklılaşan dokularda belirlenmektedir. Ayrıca miyoepitelyal hücrelerde ve miyofibroblastlarda da eksprese edilmektedir (72).

3.5.2. Desmin

Desmin, kas hücrelerinin ve leiomyoma veya leiomyosarkom, rabdomyoma veya rabdomyosarkom ve miyofibroblastik tümörler dahil olmak üzere bu neoplazmaların bir ara filamentidir. Miyoepitelyal hücreler tarafından eksprese edilmemektedir (72).

3.5.3. Düz Kas Aktini (SMA)

Düz kas aktini (SMA), miyofibroblastlarda pozitif olan bir aktin izoformudur ve epitelyalden mezenkimal geçişte (EMT) pozitif immün reaksiyon vermektedir. EMT, tümör hücrelerinin metastaz yapabilecek şekilde geliştiği bir süreçtir (76). SMA, miyoepitelyal farklılaşmanın hassas bir belirteçidir ancak spesifik değildir çünkü önemli miktarda aktin ekspresyonu olan herhangi bir hücre SMA için pozitifdir (77).

3.5.4. Calponin

Calponin, düz kas kasılması sırasında ATPaz aktivitesini düzenleyen bir polipeptittir. Düz kas ve miyoepitelyal hücreler için hassas bir belirteçtir; ayrıca miyofibroblastlarda ve vasküler düz kaslarda pozitif immün reaksiyon vermektedir (78-80). Calponin, farklılaşmış düz kas hücreleri için seçici bir biyobelirteçtir (81).

3.5.5. Aktin Sarkomerik

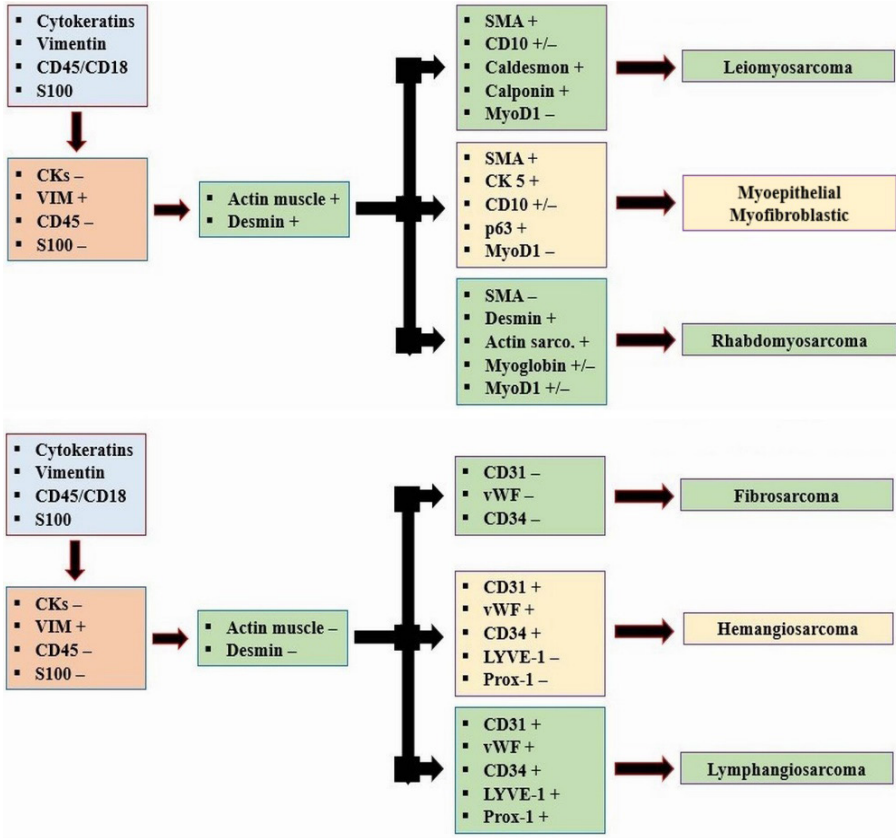
Sarkomer, çizgili kasın temel kasılma birimidir. Sistolik hücre içi kalsiyum seviyelerine yanıt olarak birbiri boyunca kayan, miyofibrillerin kısalmasına ve dolayısıyla kardiyomiyositlerin kasılmasına yol açan iç içe geçmiş kalın ve ince filamentlerden oluşmaktadır (82). Rabdomyom veya rabdomyosarkom için tipik olarak sarkomerik aktin, pozitif immün reaksiyon vermektedir (19).

3.5.6. CD31

Platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) olarak bilinen CD31, endotelyal hücrelerde, megakaryositlerde ve plateletlerde bulunan bir transmembran glikoproteinidir. CD31, endotelyal tümörlerle yüksek olarak sınırlıdır ve tümör evresi ne olursa olsun hemen hemen %100 sensitiviteye sahiptir. Evcil türlerde oluşan karsinomlarda CD31, sporadik reaktivite göstermektedir (72).

3.5.7. Faktör VIII ile ilişkili Antijen (vWF)

Endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde bulunan faktör VIII ile ilişkili antijen (vWF), ileri evre hemangiosarkom için düşük sensitiviteye sahip olmasına rağmen hemangiosarkom ve lenfangiosarkom endotel farklılaşması için çok spesifik bir belirteçtir (72).



Şekil 4. Mezenkimal kökenli tümörlerde kullanılan immunohistokimyasal biyobelirteçlerin diyagramı (Meuten (2020)'den uyarlanmıştır).

3.5.8. CD34

Bir hematopoietik progenitör hücre antijeni olan CD34, embriyonik hematopoietik hücrelerden, kıl foliküllerinden, kas hücrelerinden, ter bezleri ve vasküler ile lenfatik endotel hücrelerinden eksprese edilmektedir (51,72,83). CD34'e karşı antikorlar, köpeklerde ve kedilerde tümör evresi ne olursa olsun vasküler ve lenfatik tümörlere afinite duymaktadır (83). CD34, CD31 ve vWF gibi daha spesifik endotelial belirteçlerle birlikte kullanılmadıkça vasküler farklılaşmanın güvenilir bir belirteci değildir (14).

4. Sonuç

İmmunohistokimya, dokularda bulunan antijenlere veya proteinlere bağlanan antikorlar prensibinden yararlanarak oluşan bu antikor-antijen

kompleksini ışık mikroskobu altında görünür hale getirmeyi ifade etmektedir. Veteriner onkolojide immunohistokimya uygulamasının temel amacı tümöral olguları teşhis etmek ve karakterizasyonunu belirlemektir.

İmmunohistokimyanın spesifik hücresel proteinlerin tespiti yoluyla tümöral vakaların karakterizasyonunda güçlü bir teknik olduğu kanıtlanmıştır. Veteriner onkolojide tümöral olguların teşhisinde ve karakterize edilmesinde immunohistokimya yönteminin daha yaygın şekilde kullanılması gerekmektedir. Bu önemli teşhis aracının veteriner onkolojide faydasını genişletmek için, immunohistokimya prosedürünün daha iyi standardize edilmesi gereklidir. Veteriner teşhis laboratuvarlarında standardize edilmiş bir immunohistokimya yöntemi, sonuçların doğru bir şekilde belirlenmesine ve karşılaştırılmasına olanak tanıyacaktır.

Kaynaklar

1. Aslım G, Yavuz O. Veteriner Onkolojinin Tarihi Gelişimi Üzerine Bir Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Surg-Special Topics* 2016;2, 2, 6-10.
2. Dorn C. Epidemiology of canine and feline tumors. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1976;12:307-312.
3. Ehrhart N. Principles of tumor biopsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* 1998;13(1):10-16.
4. Özer K. Kedi ve Köpeklerde Tümörlerin Cerrahi, İmmunoterapi ve Kemoterapi Yoluyla Sağaltımı Üzerinde Klinik Çalışmalar. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 1992;112.
5. Pang LY, Argyle D. Cancer stem cells and telomerase as potential biomarkers in veterinary oncology. *The Veterinary Journal.* 2010;185(1):15-22.
6. Yan BC, Gong C, Song J, et al. Arginase-1: a new immunohistochemical marker of hepatocytes and hepatocellular neoplasms. *The American journal of surgical pathology.* 2010;34(8):1147.
7. Radwan NA, Ahmed NS. The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1. *Diagnostic Pathology.* 2012;7:1-12.
8. Doyle LA, Hornick JL. Immunohistology of neoplasms of soft tissue and bone. *Diagnostic Immunohistochemistry E-Book: Theranostic and Genomic Applications.* 2017;82.
9. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2012;62(4):220-241.

10. Ramos-Vara J, Miller M. When tissue antigens and antibodies get along: revisiting the technical aspects of immunohistochemistry-the red, brown, and blue technique. *Veterinary pathology*. 2014;51(1):42-87.

11. Coons AH, Creech HJ, Jones RN. Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*. 1941;47(2):200-202.

12. Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. *Veterinary pathology*. 2005;42(4):405-426.

13. Prichard J. Overview of automated immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1578-1582.

14. Baştürk O, Farris A, Adsay N. Immunohistology of the pancreas, biliary tract, and liver. In *Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and Genomic Applications*, 3rd edn. (ed. D.J. Dabbs). Saunders, St. Louis, MO. 2010; 541-592.

15. Taylor CR. Quantifiable internal reference standards for immunohistochemistry: the measurement of quantity by weight. *LWW*; 2006. p. 253-259.

16. Hayat MA. *Microscopy, immunohistochemistry, and antigen retrieval methods: for light and electron microscopy*. Springer Science & Business Media; 2002.

17. Taylor CR, Rudbeck L. *Education guide-immunohistochemical staining methods*. Dako Denmark A/S; 2013.

18. Hewitt S, Robinowitz M, Bogen S. *Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays; Approved Guideline, 2nd edn. CLSI document I/LA28-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA*. 2011.

19. Meuten D. *Tumors in domestic animals, John Wiley & Sons*. 2020;44-87.

20. Grizzle WE, Stockard CR, Billings PE. The effects of tissue processing variables other than fixation on histochemical staining and immunohistochemical detection of antigens. *Journal of Histotechnology*. 2001;24(3):213-219.

21. Engel KB, Moore HM. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(5):537-543.

22. Rhodes A, Jasani B, Couturier J, et al. A formalin-fixed, paraffin-processed cell line standard for quality control of immunohistochemical assay of HER-2/neu expression in breast cancer. *American journal of clinical pathology*. 2002;117(1):81-89.

23. Ramos-Vara JA, Beissenherz ME. Optimization of immunohistochemical methods using two different antigen retrieval methods on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: experience with 63 markers. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2000;12(4):307-311.

24. Jacobsen M, Clausen PP, Smidth S. The effect of fixation and trypsinization on the immunohistochemical demonstration of intracellular immunoglobulin in paraffin embedded material. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology*. 1980;88(1-6):369-376.

25. Pinkus GS, O'Connor EM, Etheridge CL, Corson JM. Optimal immunoreactivity of keratin proteins in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue requires preliminary trypsinization. An immunoperoxidase study of various tumours using polyclonal and monoclonal antibodies. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1985;33(5):465-473.

26. Battifora H, Kopinski M. The influence of protease digestion and duration of fixation on the immunostaining of keratins. A comparison of formalin and ethanol fixation. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1986;34(8):1095-1100.

27. Ordóñez NG, Manning Jr JT, Brooks TE. Effect of trypsinization on the immunostaining of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(2):121-129.

28. Miettinen M. Immunostaining of intermediate filament proteins in paraffin sections: evaluation of optimal protease treatment to improve the immunoreactivity. *Pathology-Research and Practice*. 1989;184(4):431-436.

29. Hecke DV. Routine immunohistochemical staining today: choices to make, challenges to take. *Journal of histotechnology*. 2002;25(1):45-54.

30. Buchwalow IB, Böcker W, Buchwalow IB, Böcker W. Immunostaining enhancement. *Immunohistochemistry: basics and methods*. 2010:47-59.

31. Sompuram SR, Vani K, Bogen SA. A molecular model of antigen retrieval using a peptide array. *American journal of clinical pathology*. 2006;125(1):91-98.

32. Bogen S, Vani K, Sompuram S. Molecular mechanisms of antigen retrieval: antigen retrieval reverses steric interference caused by formalin-induced cross-links. *Biotechnic & Histochemistry*. 2009;84(5):207-215.

33. Imam S, Young L, Chaiwun B, Taylor C. Comparison of two microwave based antigen-retrieval solutions in unmasking epitopes in formalin-fixed tissue for immunostaining. *Anticancer research*. 1995;15(4):1153-1158.

34. Shi S-R, Cote RJ, Taylor CR. Antigen retrieval techniques: current perspectives. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2001;49(8):931-937.

35. Ramos-Vara JA, Avery PR, Avery AC. Advanced diagnostic techniques. *Canine and Feline Cytology*. 2016:453.

36. Nelson P, Reynolds G, Waldron E, Ward E, Giannopoulos K, Murray P. Monoclonal antibodies. *Molecular pathology*: MP 2000;53, 3, 111-7.

37. Atassi MZ, Van Oss CJ, Absolom DR. *Molecular immunology: a textbook*. CRC Press; 1984.

38. Nelson P, Fletcher S, MacDonald D, Goodall D, Jefferis R. Asay restriction profiles of three monoclonal antibodies recognizing the G3m (u) allotype: Development of an allotype specific assay. *Journal of immunological methods*. 1991;138(1):57-64.

39. Howard GC, Kaser MR. *Making and using antibodies: a practical handbook*. CRC press; 2013.

40. Nakane PK. Simultaneous localization of multiple tissue antigens using the peroxidase-labeled antibody method: a study on pituitary glands of the rat. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1968;16(9):557-560.

41. Elias JM, Margiotta M, Gaborc D. Sensitivity and detection efficiency of the peroxidase antiperoxidase (PAP), avidin–biotin peroxidase complex (ABC), and peroxidase-labeled avidin–biotin (LAB) methods. *American journal of clinical pathology*. 1989;92(1):62-67.

42. Wiedorn KH, Goldmann T, Henne C, Kühl H, Vollmer E. EnVision+, a new dextran polymer-based signal enhancement technique for in situ hybridization (ISH). *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2001;49(9):1067-1071.

43. Yaziji H, Barry T. Diagnostic Immunohistochemistry: what can go wrong? *Advances in anatomic pathology*. 2006;13(5):238-246.

44. Ramos-Vara J, Miller M, Johnson G, Pace L. Immunohistochemical detection of thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, and calcitonin in canine normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid gland. *Veterinary pathology*. 2002;39(4):480-487.

45. Miller R. What every pathologist needs to know about technical immunohistochemistry (or how to avoid “immune confusion”). 2011.

46. Fujiwara M, Kwok S, Yano H, Pai RK. Arginase-1 is a more sensitive marker of hepatic differentiation than HepPar-1 and glypican-3 in fine-needle aspiration biopsies. *Cancer cytopathology*. 2012;120(4):230-237.

47. Hammar SP, Dacic S. Immunohistology of lung and pleural neoplasms. *Diagnostic immunohistochemistry*. Elsevier; 2011:386-478.

48. Peñafiel-Verdu C, Buendía A, Navarro J, et al. Reduced expression of E-cadherin and β -catenin and high expression of basal cytokeratins in feline mammary carcinomas with regional metastasis. *Veterinary pathology*. 2012;49(6):979-987.
49. Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases. *Modern pathology*. 2002;15(1):6-10.
50. Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Human pathology*. 2013;44(1):1-19.
51. Leong AS, Cooper K, Leong FJW. *Manual of diagnostic antibodies for immunohistology*. Cambridge University Press; 2003.
52. Affolter V, Moore P. Feline progressive histiocytosis. *Veterinary Pathology*. 2006;43(5):646-655.
53. Ramos-Vara J, Miller M. Immunohistochemical characterization of canine intestinal epithelial and mesenchymal tumours with a monoclonal antibody to hepatocyte paraffin 1 (Hep Par 1). *Histochem J*. 2002;34:397-401.
54. Wu X-R, Kong X-P, Pellicer A, Kreibich G, Sun T-T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney international*. 2009;75(11):1153-1165.
55. Ramos-Vara J, Miller M, Boucher M, Roudabush A, Johnson G. Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Veterinary pathology*. 2003;40(1):55-62.
56. DeLellis R, Shin S, Treaba O. Immunohistology of endocrine tumors. Ed. by DJ Dabbs. In book: *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications Elsevier Inc*. 2010;291-339.
57. Elsir T, Smits A, Lindström MS, Nistér M. Transcription factor PROX1: its role in development and cancer. *Cancer and metastasis reviews*. 2012;31:793-805.
58. Ordóñez NG. Napsin A expression in lung and kidney neoplasia: a review and update. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(1):66-73.
59. Netto GJ, Epstein JI. Immunohistology of the prostate, bladder, kidney, and testis. *Diagnostic immunohistochemistry*. Elsevier Inc.; 2011:593-661.
60. Bhargava R, Dabbs DJ. Immunohistology of metastatic carcinomas of unknown primary. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Elsevier; 2011:206-255.

61. Lai CL, van den Ham R, van Leenders G, van der Lugt J, Mol JA, Teske E. Histopathological and immunohistochemical characterization of canine prostate cancer. *The Prostate*. 2008;68(5):477-488.

62. Bhargava P, Kadin M. Immunohistology of Hodgkin lymphoma diagnostic immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications. *Dabbs DJ, editor*. 2010;3:137-55.

63. Ramos-Vara J, Miller M, Valli V. Immunohistochemical detection of multiple myeloma 1/interferon regulatory factor 4 (MUM1/IRF-4) in canine plasmacytoma: comparison with CD79a and CD20. *Veterinary Pathology*. 2007;44(6):875-884.

64. Moore P. A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Veterinary Pathology*. 2014;51(1):167-184.

65. Affolter V, Moore P. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Veterinary pathology*. 2002;39(1):74-83.

66. Shibahara S, Takeda K, Yasumoto K-i, et al. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF): multiplicity in structure, function, and regulation. Elsevier; 2001:99-104.

67. Hartman ML, Czyz M. MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72:1249-1260.

68. Ramos-Vara J, Beissenherz M, Miller M, et al. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Veterinary Pathology*. 2000;37(6):597-608.

69. Ramos-Vara J, Miller M, Johnson G, Turnquist S, Kreeger J, Watson G. Melan A and S100 protein immunohistochemistry in feline melanomas: 48 cases. *Veterinary Pathology*. 2002;39(1):127-132.

70. Ramos-Vara J, Frank C, DuSold D, Miller M. Immunohistochemical expression of melanocytic antigen PNL2, Melan A, S100, and PGP 9.5 in equine melanocytic neoplasms. *Veterinary pathology*. 2014;51(1):161-166.

71. Woolford L, Lahunta Ad, Baiker K, Dobson E, Summers B. Ventricular and extraventricular ependymal tumors in 18 cats. *Veterinary pathology*. 2013;50(2):243-251.

72. Doyle LA, Hornick JL. Immunohistology of neoplasms of soft tissue and bone. *Diagnostic Immunohistochemistry E-Book: Theranostic and Genomic Applications*. 2017;82:73-129.

73. Doré M. Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary pathology*. 2011;48(1):254-265.

74. Galán A, Guil-Luna S, Millán Y, Martín-Suárez E, Pumarola M, de Las Mulas J. Oligodendroglial gliomatosis cerebri in a poodle. *Veterinary and comparative oncology*. 2010;8(4):254-262.

75. Kovi R, Wünschmann A, Armién A, et al. Spinal meningeal oligodendrogliomatosis in two boxer dogs. *Veterinary pathology*. 2013;50(5):761-764.

76. Anggorowati N, Kurniasari CR, Damayanti K, et al. Histochemical and immunohistochemical study of α -SMA, collagen, and PCNA in epithelial ovarian neoplasm. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(3):667.

77. Jacobs TW, O'Malley FP, Pinder SE. An Overview of Immunohistochemistry in Diagnosis of Breast Lesions. *Breast Pathology*. 2011:317-325.

78. De Las Mulas JM, Reymundo C, De Los Monteros AE, Millán Y, Ordás J. Calponin expression and myoepithelial cell differentiation in canine, feline and human mammary simple carcinomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2004;2(1):24-35.

79. Sánchez-Céspedes R, Millán Y, Guil-Luna S, et al. Myoepithelial cell layer integrity in canine mammary carcinoma. *Journal of Comparative Pathology*. 2011;145(1):25-30.

80. Peña L, Gama A, Goldschmidt M, et al. Immunohistochemistry of canine mammary tumors: A review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER-2 and hormone receptor assessment. *Veterinary Pathology*. 2014;51:127-145.

81. Vetterkind S, Morgan KG. Regulation of smooth muscle contraction. *Muscle*. Elsevier; 2012:1173-1180.

82. Gautel M. The sarcomeric cytoskeleton: who picks up the strain? *Current opinion in cell biology*. 2011;23(1):39-46.

83. Jennings R, Miller M, Ramos-Vara J. Comparison of CD34, CD31, and factor VIII-related antigen immunohistochemical expression in feline vascular neoplasms and CD34 expression in feline nonvascular neoplasms. *Veterinary pathology*. 2012;49(3):532-537.

