

SAĞLIK

BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR-I

Haziran 2023

EDİTÖRLER

PROF. DR. FİLİZ ÖZBAŞ GERÇEKER

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2023

ISBN • 978-625-6450-44-8

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

SAĞLIK

BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR-I

Editörler

Prof. Dr. Filiz ÖZBAŞ GERÇEKER

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

ARI ZEHRİNDEN FOSFOLİPAZ A2'NİN ÇIKARILMASI SONUCUNDA
FOTOTOKSİK VE CİLT HASSASLAŞTIRMA POTANSİYELİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Serap KORKMAZ..... 1

Bölüm 2

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA FLAVONOİDLER

Şeyda SEÇGİN, Tahir KAHRAMAN 13

Bölüm 3

YAYGIN KULLANILAN BAZI BİTKİLERİN SERBEST RADİKALLERE
KARŞI KORUYUCU ETKİLERİ

Zehra GÖKÇE, Nebahat DURMAZ 33

Bölüm 4

MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU VE REHABİLİTASYON
YAKLAŞIMLARI

Şeyda CANDENİZ 49

Bölüm 5

4-6 YAŞ ÇOCUKLARINDA ERGOTERAPİ MÜDAHALELERİN SOSYAL
UYUM VE DAVRANIŞ BECERİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sedanur YILMAZ, Sevda ASQAROVA 75

Bölüm 6

ÜREME SAĞLIĞI TURİZMİ

Nur ÜREDİ, Mahide DEMİRELÖZ AKYÜZ..... 95

Bölüm 7

GÜNLÜK HAYATTA İYONLAŞTIRICI OLMAYAN RADYASYON
MARUZİYETİ

Gamze ATALI, İsmail TUĞRUL, Seda FANDAKLI..... 111

Bölüm 8

ERKEK İNFERTİLİTESİ VE MİKORNA'LAR

Hatice Nur ŞEFLEK..... 127

Bölüm 9

AFET VE AFETLERDE SAĞLIK HİZMETLERİ

Abdullah Çetin YİĞİT, Murat AÇIKGÖZ 141

Bölüm 10

TIBBİ GENETİK ALANINDA YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİLERİNİN KULLANIMI

Cüneyd Yavaş..... 171

Bölüm 11

MAY-THURNER SENDROMU

Hüseyin DEMİRTAŞ, Dilara YİĞİT 187

Bölüm 12

DİYABET VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Burcu YÖN, Selda ÇELİK 199

Bölüm 13

YAŞAMI TEHDİT EDEN HPV'YE DİKKAT! *

Mehtap YILDIZ, Tuğba YILMAZ ESENCAN..... 215

Bölüm 14

ADÖLESAN GEBELİKLERİN ANNE VE ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Betül KAPLAN, Sezer AVCI, Ömer YILDIRIM..... 233

Bölüm 15

NEFES VE MINDFULNESS (BİLİNÇLİ FARKINDALIK) PRATİKLERİNİN STRES AZALTMA VE GENEL SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN NİTEL BİR ARAŞTIRMA İLE İNCELENMESİ

Pınar AKPINAR..... 249

Bölüm 16

OVERİN GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL LİTERATÜR GELİŞMELERİ

Deniz Arık..... 269

Bölüm 17

ENDOMETRİUM KANSERİ

Sevgi Ayhan 285

Bölüm 18

KEMİK TÜMÖRLERİ

Şehmuz Kaya 299

Bölüm 1

ARI ZEHRİNDEN FOSFOLİPAZ A2'NİN ÇIKARILMASI SONUCUNDA FOTOTOKSİK VE CİLT HASSASLAŞTIRMA POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serap KORKMAZ¹



¹ Öğr. Gör., Kayseri University, Safiye Cıkrıkcıoğlu Vocational College, Kayseri/
Turkey, ORCID: 0000-0002-8119-8471
e-mail: serap.korkmaz@kayseri.edu.tr

Bal arısından (*Apis mellifera L.*) elde edilen arı zehri (AV), çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle doğu tıbbında ve kozmetik içeriklerinde kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, BV bileşenleri arasında fosfolipaz A2 (PLA2) , BV'nin neden olduğu alerjik reaksiyonda önemli bir oyuncu olarak bilinmektedir. Bu nedenle, ultrafiltrasyon kullanarak PLA2'yi AV'den çıkarılmak suretiyle PLA 2'nin *in vitro* fototoksitesini ve *in vivo* cilt hassaslaşmasını araştırılmaktadır. Normal AV ile karşılaştırıldığında fosfolipazsız AV (PAV), 3T3 nötr kırmızı alım fototoksitesite testi, test maddesinin ultraviyole A'ya maruz kalması üzerine fototoksik etkisini belirlemek için kullanılabilir. Pozitif bir kontrol olan klorpromazin, yüksek düzeyde foto tahriş faktörü ve ortalama foto etki değerleri gösterirken, AV ve PBV daha az bu değerlerin lokal lenf düğümü tahlili, kimyasalların cilt hassaslaştırma potansiyelini değerlendirmek için alternatif bir yöntemdir. *BALB/c fareleri*, *p* ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Fenilendiamin (PPD, pozitif kontrol), AV veya PAV ve tüm PPD konsantrasyonlarında, kimyasalların hassaslaştırma potansiyeli olarak uyarı indeksleri (SI) $\geq 1,6$ olup, hassaslaştırıcı olduğu belirlenirken, BV ve PBV'nin SI seviyeleri 1,6'nın altında olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla, bu bulgulara dayanarak, hem AV hem de PAV'nin fototoksik olmayan bileşikler ve duyarsızlaştırıcılar olduğu düşünülmektedir.

GİRİŞ

Bal arısından (*Apis mellifera L.*) elde edilen arı zehri (BV), aktif peptitlerin ve melittin, fosfolipaz A2 (PLA2) , apamin, adolapin proteaz inhibitörleri, biyoaktif aminler ve mast hücresi gibi çeşitli enzimlerin karmaşık bir karışımıdır. Degrantüle edici peptit (1 , 2) Bir çok uzak doğu ülkesinde akne, romatoid artrit ve idiopatik Parkinson hastalığı için geleneksel bir ilaç olarak kullanılmıştır (3 , 4). Son zamanlarda AV, farmakolojik etkilerinden dolayı antiaging, antiinflamatuvar ve antibakteriyel ürünlerde kozmetik bir bileşen olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, AV bazen anafilaktik şok, ödem ve alerji gibi yan etkilere neden olabilir. PLA2, AV'deki ana alerjenlerden biridir ve serbest yağ asitleri ve lizofosfolipidlerin membran fosfolipid konfigürasyonunda sn-2 ester bağına hidrolize etmektedir (5, 6). Bu enzimin, arakidonik asit salınımının ve güçlü inflamatuvar mediatörler olan eikosanoidlerin sentezinin modülatörü olduğu bilinmektedir (7). Bu nedenle, ultrafiltrasyon yöntemleri kullanarak AV'den (PAV) PLA 2'yi elimine ettik ve daha sonra AV ile karşılaştırıldığında PAV'nin *in vitro* fototoksitesite ve *in vivo* cilt hassaslaşmasının potansiyel etkisini araştırmıştır (8).

Son zamanlarda, hayvan refahı ile ilgili kurallar nedeniyle, hayvan deneylerini değiştirmeye yönelik aktif olarak çalışmalar yapılmıştır. Hayvanların deneylerde öldürülmesini en aza indirmek ve çok sayıda kimyasalın toksisitesini kısa sürede elde etmek için hayvan modellerine alternatif yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Özellikle 2009 yılından bu yana Avrupa Birliği

(AB), kozmetik ürünlerin ve bunların hammaddelerinin hayvanlar üzerinde test edilmesini ve ayrıca hayvanlar üzerinde test edilerek geliştirilen kozmetiklerin satışını yasaklamıştır.

Fototoksisite (fotoirritasyon), bir bileşiğin topikal uygulama veya sistemik uygulamasının neden olduğu enflamatuar bir reaksiyona ve ardından ışığa (özellikle ultraviyole A (UVA) ışığına) maruz kalma anlamına gelmektedir. Geçtiğimiz birkaç yılda birçok çalışmada fototoksik potansiyeli değerlendirmek ve uygun hücre hattını bulmaya çalışmak için yöntemler geliştirmeye çalışıldığı bilinmektedir. İlginç bir şekilde, insan keratinositlerinin BALB/c 3T3 fibroblast hücre dizisine kıyasla bariz bir avantajı olmadığı ortaya konulmuştur. Önceki çalışmalara göre, fibroblastlar UVA ışınlamasına maruz kaldıklarında keratinositlere göre daha düşük toksisiteye ve daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir (9, 10, 11). Bu nedenle, BALB/c 3T3 hücre dizisi kullanan nötr kırmızı alım (NRU) fototoksisite testi, 2004 yılında Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) tarafından bir Test Yönergesi (TG) (12) olarak benimsenmiştir. OECD, doğal sitotoksitesi nedeniyle UVB'nin ışık kaynağından zayıflatılmasıyla birlikte 3T3 NRU fototoksisite deneyinde 5 J/cm² UVA'nın kullanılmasını önerilir. 3T3 NRU tahlilinde, fototoksisite, BALB/c 3T3'ün harici bir test kimyasalına maruz kalması üzerine sitotoksitesinin ölçülmesi ve ardından UVA ışınlamasının varlığı veya yokluğu ile belirlenir.

Lokal lenf nodu tahlili (LLNA), kimyasalların cilt hassaslaştırma potansiyelini değerlendirir. Bu test, gine domuzu maksimizasyon testinin (GPMT) yerini almaktadır, böylece hayvan refahı yararları sağlarken aynı zamanda kantitatif veriler üretir ve test süresini azaltır olarak bildirilmiştir. (13). Bir maddenin cilt hassaslaştırma potansiyeli genellikle, maddenin kulak tedavisine yanıt olarak auriküler lenf düğümlerinin lenfosit proliferasyonunu gözlemleyerek değerlendirilmektedir. LLNA-ELISA yöntemi, radyoizotop 3 kullanımını gerektirmez. Bu nedenle, bu test Çevre Koruma Ajansı (EPA), OECD, Alternatif Yöntemlerin Validasyonuna İlişkin Kuruluşlar Arası Koordinasyon Komitesi (ICCVAM) ve Avrupa Alternatif Yöntemlerin Doğrulanması Merkezi (ECVAM) tarafından onaylanmıştır.

Bu çalışmada, BV ve/veya PBV'nin cilt bakım ürünlerinde kozmetik bir bileşen olarak uygulanıp uygulanamayacağını araştırmak için alternatif yöntemler kullanılmaktadır. PAV'nin fototoksik ve cilt hassaslaştırma potansiyellerini değerlendirmek için sırasıyla 3T3 NRU fototoksisite testi ve LLNA gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, PAV ve AV'nin kozmetik uygulama için geliştirilebileceğini ortaya çıkmıştır, bunların ne fototoksisite ne de duyarlılaştırıcı etkileri yok denilebilecek kadar düşük etkisi olduğu tespit edilmiştir (14)

2. MALZEMELER VE YÖNTEMLER;

2.1. Kimyasallar ve tepkimeler

BALB/c 3T3 hücre çizgisi, ATCC'den elde edilmiştir. Nötr Kırmızı, CPZ, PPD ve BrdU, Sigma-Aldrich'ten (San Diego, CA) temin edildi. PPD, aseton : zeytinyağı (AOO; 4 : 1) içinde çözöldürölerek ve AV ve PAV, damıtlımış su (DW) içinde çözöldürölmüştür. BrdU, 20 mg/mL'lik bir konsantrasyonda fosfat tamponlu salin (PBS) içinde çözöldürölmüştür. Aksi belirtilmedikçe diğler tüm kimyasallar ve reaktifler of PLA₂-Free Bee Venom temin edilmiştir (14).

2.2. PLA 2'nin Bee Venom'dan ayrılması

Laboratuvar koşulları altında steril bir şekilde arı zehiri toplayıcı kullanarak bal arısından hazırlanan AV ve PAV temin edilmiştir. BV toplayıcı kovana yerleştirildi ve arılara, daha sonra kurutulmuş BV'nin kazınacağı bir BV toplayıcı cam plakasına sokmaları için elektronik şok verilmek suretiyle toplanan AV, DW içinde çözöldü ve daha sonra toz ve polen gibi büyük kalınlıları gidermek için 3.0 µm filtrasyon membranı kullanılarak filtrelendiğil bildirilmiştir (13,14). Daha sonra, 0,45 ve 0,2 µm membran filtreler, varsa küçük birikintileri ortadan kaldırmak için kullanılmış ve filtrelenen BV liyofilize edilerek -20°C'de saklanmıştır. PBV, süzme, 10 kDa moleköler ağırlıklı bir kesme membranına (Ultracel PL rejenere selölöz, 76 mm, Millipore Corporation, Bedford, MA, ABD) sahip karıştırılmış bir ultrafiltrasyon (Millipore serisi 8400, Merck kGaA, Darmstadt, Almanya) kullanılarak gerçeleştirilmiştir (14).

2.3. In Vitro 3T3 NRU Fototoksisite Testi

2.3.1. Hücre költürü

2.3.2. 3T3 NRU Fototoksisite Testi

2.4. LLNA

2.5. Stimölasyon Endekslerinin Hesaplanması (SI)

Bir test maddesinin cildi hassaslaştırma potansiyeli, SI'daki bir artışla gösterilir. SI, her tedavi grubu için ortalama BrdU etiketleme indeksinin, eř zamanlı kontrol grubunun ortalama BrdU etiketleme indeksine oranıdır. 1,6'lık SI, tahlilde pozitif bir eşik yanıtı gösterilir (14).

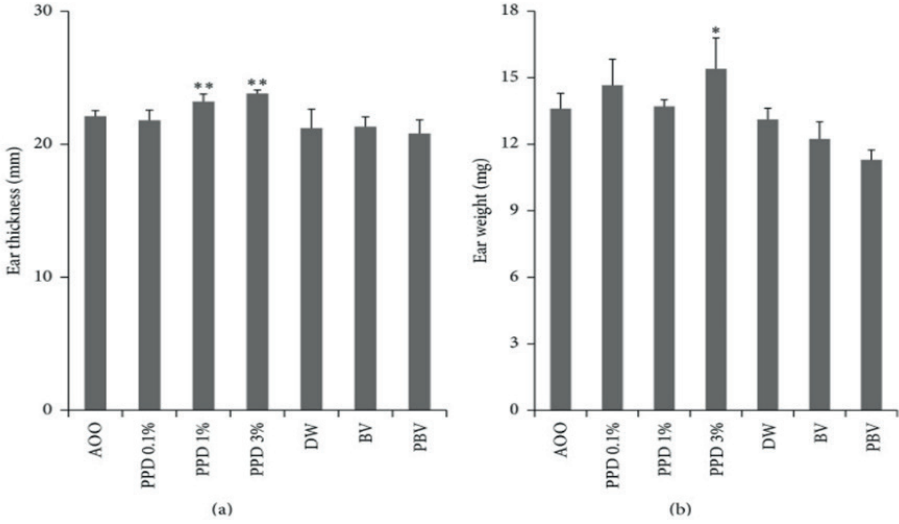
Tablo 1. PIF ve MPE'ye dayalı 3T3 NRU fototoksisite testi doğrulaama sınıflandırması.

Tercüme	MPE	PIF
Fototoksisite yok	MPE < 0,1	PIF < 2
Muhtemel fototoksisite	0,1 < MPE < 0,15	2 < PIF < 5
Fototoksisite	MPE > 0,15	PIF > 5

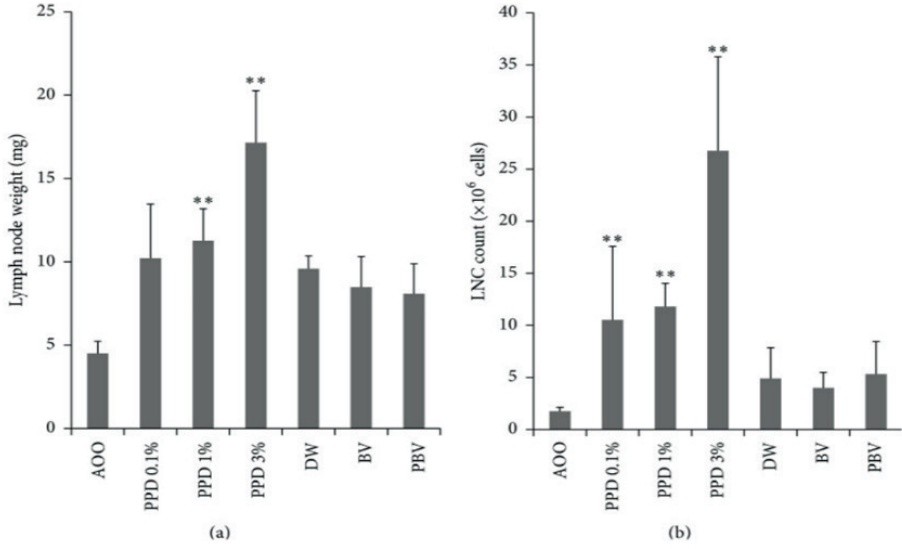
MPE, bir dizi bireysel fotoefekt değeri genelinde ağırlıklı bir ortalama olarak tanımlanır ve UVA maruz bırakıcı ile ve UVA maruz bırakıcı olmadan oluşturulan yanıt eğrilerinin karşılaştırılmasına dayanmaktadır (2, 14).

3. AV'NİN CİLT HASSASLAŞTIRMA ETKİSİ

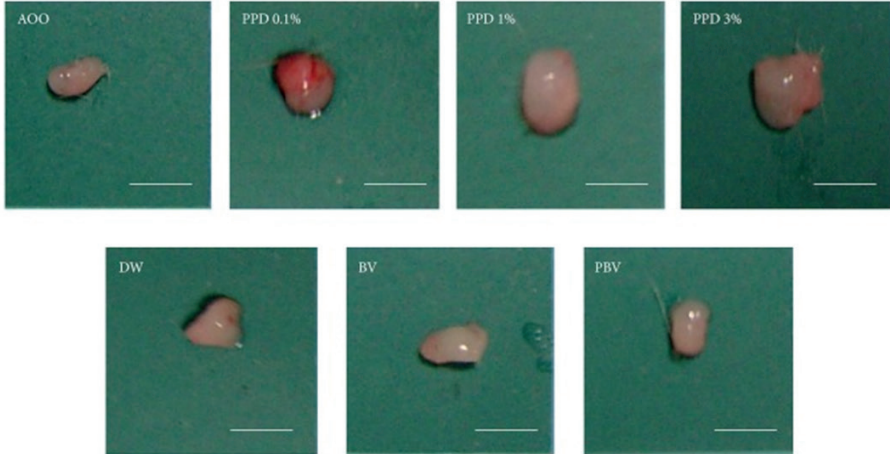
Her iki fare kulağının sırt yüzeyine PPD, AV veya PAV uygulanmak suretiyle ardışık 3 günlük uygulamadan sonra kulak kalınlığı ve kulak ağırlığı ölçülmüştür (DW ve AOO negatif kontrol olarak kullanılmıştır). PPD, kon-santrasyona bağlı bir artış gösterdi, ancak AV ve PAV, kulak kalınlığı ve ağırlığında herhangi bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir (Şekil 1.). Lenf düğümündeki değişiklikleri karşılaştırmak için, kulak lenf düğümleri izole edilerek bir hafta süreyle tartılmıştır (14). Kulak lenf düğümü ağırlıkları ve LNC sayıları PPD uygulamasıyla doza bağımlı bir şekilde artarken, AV ve PAV uygulamasında herhangi bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir (Şekil 2-3.) (14).



Şekil 1. Kulak kalınlığı ve kulak ağırlığındaki farklılıklar. (a) Fareler 3 gün boyunca %0.1, 1 ve %3 PPD, BV ve PBV ile tedavi edildikten sonra, 5. günde kulak kalınlığı ölçüldü ve tartıldı. (b) Farelerin kulak ağırlığı. 6 mm kulak çapı 5. günde izlendi. Veriler, kontrole kıyasla 5 fareden ortalama $\pm$ SD'yi, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 'i temsil eder (14).



Şekil 2. Auriküler lenf düğümü ağırlığı ve lenf düğümü hücrelerinin sayısı. (a) Lenf nodu ağırlığı, kontrol grubu ve uygulanan gruptan anlamlı farklılık göstermektedir. (b) LNC'ler (lenf düğümü hücreleri), sökme işleminden sonra bir hemasitometre kullanılarak ölçülmüştür. Veriler, araç grubuna kıyasla 5 fareden alınan ortalama $\pm$ SD'yi temsil eder, $P < 0.01$. (14)



Şekil 3. Tedavi edilen fareden temsili auriküler lenf düğümünün gerçek boyutları. Fareler, 3 gün boyunca %0.1, 1 ve %3 PPD, AV ve PAV ile tedavi edildi. Çubuklar 3 mm'yi göstermektedir (14, 15, 16).

4. TARTIŞMA

Daha önce AV, akne, romatoid artrit, kanser ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere geçmişte yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir (3, 4, 15). Günümüzde kozmetik içerik olarak da kullanılmaktadır. Bu kullanımlara rağmen AV, alerjenin ana bileşeni olan ve anafilaktik şok, inflamasyon ve ödem gibi yan etkilere neden olan PLA 2 içermektedir. Bu nedenle, PAV'nin fototoksik ve cilt hassaslaştırma potansiyellerini değerlendirmek için kozmetik ürünler için güvenliğini sağlamak üzere 3T3 NRU fototoksisite testi ve LLNA gerçekleştirilmiştir (14).

AV ve PAV'nin fototoksik maddeler olma potansiyeli, 3T3 NRU fototoksisite testi kullanılarak test edilmiştir. UV ile ilgili toksisite 3 bölüme ayrılmıştır, UVA (320~400 nm), UVB (280~320 nm) ve UVC (200~280 nm). UVC, stratosferin ozon tabakası tarafından emildiği için dünyaya zorlukla ulaşırken, UVA ve UVB yüzeye ulaşarak insan derisini etkilediği bilinmektedir. UVA radyasyonu, pigmentasyon ve erken yaşlanma üzerindeki etkilerini gösterdiği, elastik liflerin çökmesi nedeniyle dermis üzerindeki esnekliği azalttığı ve kılcal damarların genişlemesini ve yok edilmesini desteklediği bildirilmiştir. Bu nedenle, maddenin UVA'ya maruz kaldığında toksisitesini değerlendirmek için 3T3 NRU fototoksisite testi kullanılmıştır (14, 15, 16).

Testlerde, nötr kırmızıyı kullanarak fototoksisiteyi ve fotoalerjeniteyi belirlenir. 3T3 NRU fototoksisite testinin özgüllüğü, tekrar üretilebilirliği ve duyarlılığı diğer testlerden daha yüksek olduğu ayrıca, bir maddenin bu tahlilde belirtildiği gibi fototoksik potansiyeli, %95 hayvan deneylerinde fototoksisite sonucuyla eşleştiği tespit edilmiştir. Bozulmamış hücre lizozomlarında nötr boya birikimi için kullanıldığında; lizozomal membran, nötr kırmızının emilimini ve bağlanmasını azaltan fototoksik maddelerden etkilenmektedir. Maddeler belirli bir dalga boyundaki ışığı hücrede absorbe edemediğinde, ışık hücre içinden iletilir ve herhangi bir etki görülmediği tespit edilmiştir. Tersine, bir madde ışığı emdiğinde başka bir moleküle geçebilir ve malzeme kendini değiştirir. Serbest radikaller yapabilir, Hücre zarının lipid oksidasyonunu etkileyen, geçirgenliği veya taşınabilme kabiliyeti inaktive olan enzimlerden etkilenir, DNA transkripsiyon hataları nedeniyle metabolik fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir veya RNA'nın yanlış şifre çözülmesine neden olabilir. Birçok çalışma, CPZ'nin hücrede DNA, RNA, hücre zarı ve çözünür protein değişikliklerini indüklediğini göstermiştir (17, 18). Mevcut çalışmamız, CPZ'nin fototoksisiteyi indüklediğini, BV'nin ise düşük bir fototoksik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, fototoksisite düzeylerinde PAV'nin AV'den daha üstün olduğu bulunmuştur. Verilerimiz, PBV'nin kolayca erişilebilir ve kozmetik bir bileşen olarak kullanım için güvenli olabileceğini göstermiştir.

Ayrıca faregiller LLNA'sı tarafından AV ve PAV'nin deri hassaslaştırma gücünü de değerlendirilmiştir. Birçok kimyasal, ciddi sağlık sorunlarına yol açan kontakt alerjik dermatite neden olma potansiyeline sahiptir olduğu bilinmektedir. GPMT, kimyasallar arasındaki hassaslaştırma ve çapraz hassaslaştırma potansiyelini değerlendirmek için kullanılmıştır. Geleneksel 3H -timidin LLNA yönteminin GPMT'ye göre kantitatif veri üretimi, daha kısa test süresi, hayvan sayısında azalma ve refah dahil olmak üzere çeşitli avantajları vardır. Ancak, 3H-timidin LLNA'nın hayvanlara radyoaktif madde enjeksiyonu, çevresel kaygılar, havalandırma tesisi gereksinimleri ve radyoaktif maddeleri bertaraf etmek için gerekli masraflar gibi dezavantajları vardır. Öte yandan BrdU LLNA, basit olması ve radyoizotop kullanmaması nedeniyle kontakt alerjen için iyi bir alternatif tarama yöntemi sağlayabilir. Bu nedenle, bu çalışmada BV ve PBV'nin hassaslaştırıcı olup olmadığını göstermek için BrdU LLNA testini kullanılmıştır. OECD, CBA/JN fare türünün kullanılmasını önerir; ancak, başka çalışmalarda BALB/c ve CBA/JN arasında duyarlılık açısından bir fark olmadığını ortaya koymuştur (14, 15, 19). LLNA'mızın sonuçları, PPD ile duyarlılığın konsantrasyona bağlı olduğunu, AV veya PAV ile SI değerlerinde değişiklik olmadığını göstermektedir.

B lenfositlerinde bir artış görülmesine rağmen, kontakt sensitizasyonun genellikle T hücresi aracılığıyla bir bağışıklık tepkisi olarak meydana geldiği bilinmektedir. Sitokinler, T hücreleri tarafından aktive edilerek alerjik bir tepkiye neden olmaktadır. *Çalışmalar IL-2, IL-4, IL-5 ve IFN- γ* gibi sitokinlerin tahrişe bağlı olarak arttığını bildirmektedir (20). AV ve PAV aracılı sitokin seviyesi değişikliklerini test etmememize rağmen, hiçbir inflamatuvar yanıt gözlenmemiştir.

Enflamasyon ve alerjik kontakt dermatit, genellikle, inflamatuvar reaksiyon üretiminin ve inflamatuvar sitokinlerin sentezinin belirteçleri olan nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar araçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (21). NO, lipopolisakkaritler ve patojenler gibi inflamatuvar ortamlarla uyarıldığında hızla indüklenmektedir. Enflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir ve NO seviyesinin saptanması, bir test bileşiğinin potansiyel antiinflamatuvar etkisini değerlendirmek için çok önemlidir. PAV'nin birlikte tedavisi, NO oluşumunun önemli ölçüde baskılandığını göstermektedir. Sonuçlar, PAV'nin ayrıca anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (8). Ayrıca, insan maksimizasyon testinde (HMT) LLNA'nın önemli insan temas alerjenleri olan bu kimyasalları tanımladığı açıkça ortaya konulmuştur. Ek olarak, LLNA özgülüğü HMT'den daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (22).

Son zamanlarda, cilt hassaslaştırması için birkaç hücre bazlı *in vitro* yöntem önerilmektedir. Bir Japon kozmetik şirketi, insan hücre hattı aktivasyon testini (h-CLAT) geliştirmiştir (23). Şimdiye kadar bu *in vitro* tahlil formüle edilmemiştir. Gelecekte, hayvanların kullanımını sonlandırdığımızda, bu çalışma anlam kazanmış olacaktır.

5. SONUÇ

Çalışmalarımızda AV ve PAV'nin 3T3 NRU fototoksisitesini ve LLNA'sını değerlendirildiğinde AV ve PAV'nin BALB/c hücre dizisi ve farelerde tahriş potansiyeli göstermediğini söyleyenebilirken; AV'de PLA2 olmasına rağmen PAV ile aynı etkiyi göstermektedir. Yani, her iki bileşik de fototoksik ve hassaslaştırıcı olmadığı belirlenmiştir (14). Sonuçlarımız, hem AV hem de PAV'yi kozmetik bileşenlerde ve tıbbi uygulamalarda kullanmanın güvenli olacağını göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Kim K.-H., Lee W.-R., An H.-J., et al. Arı zehiri, bileşik 48/80'in neden olduğu atopik dermatite bağlı semptomları iyileştirir. *Uluslararası Klinik ve Deneysel Patoloji Dergisi* . 2013; 6 (12):2896–2903.
2. Kim C. *Arı Zehiri Tedavisi ve Arı Akupunktur Tedavisi* . 1992.
3. Doyle L. Arı zehirinin terapötik etkinliği. *NAAS İşlemleri* . 1980; 3 :50–51.
4. Lee MS, Pittler MH, Shin B.-C., Kong JC, Ernst E. Kas-iskelet ağrısı için arı zehiri akupunkturu: bir gözden geçirme. *Acı Dergisi* . 2008; 9 (4):289–297. doi: 10.1016/j.jpain.2007.11.012.
5. Sobotka AK, Franklin RM, Adkinson NF, Jr., Valentine M., Baer H., Lichtenstein LM Böcek sokmalarına karşı alerji. II. Fosfolipaz A: bal arısı zehirindeki ana alerjen. *Alerji ve Klinik İmmünoloji Dergisi* . 1976; 57 (1):29–40. doi: 10.1016/0091-6749(76)90076-2.
6. Fuly AL, Calil-Elias S., Zingali RB, Guimarães JA, Melo PA *Lachesis muta* (Bushmaster) yılan zehirinden izole edilen bir asidik fosfolipaz A2'nin miyotoksik aktivitesi. *Zehir* . 2000; 38 (7):961–972. doi: 10.1016/s0041-0101(99)00208-1.
7. de Turco EBR, Jackson FR, DeCoster MA, Kolko M., Bazan NG Glutamat sinyali ve salgı fosfolipaz A2, araşidonik asidin nöronal zarlardan salınmasını modüle eder. *Nörobilim Araştırmaları Dergisi* . 2002; 68 (5):558–567. doi: 10.1002/jnr.10239.
8. Lee H., Pyo M., Bae SK ve diğerleri. Ultrafiltrasyon yöntemiyle hazırlanan PLA2 içermeyen arı zehirinin iyileştirilmiş terapötik profilleri. *Toksikolojik Araştırma* . 2015; 31 (1):33–40. doi: 10.5487/TR.2015.31.1.033.
9. Api AM Fototoksitenin in vitro değerlendirmesi. *İn Vitro ve Moleküler Toksikoloji* . 1997; 10 (3):339–350.
10. Epstein JH İnsanda fototoksiste ve fotoalerji. *Amerikan Dermatoloji Akademisi Dergisi* . 1983; 8 (2):141–147. doi: 10.1016/s0190-9622(83)70016-2.
11. Maier K., Schmitt-Landgraf R., Siegemund B. Fototoksitenin değerlendirilmesi için insan derisi hücreleriyle bir in vitro test sisteminin geliştirilmesi. *Vitro Toksikoloji* . 1991; 5 (5-6):457–461. doi: 10.1016/0887-2333(91)90072-1.
12. OECD. *In Vitro 3T3 NRU Fototoksiste Testi. OECD Kimyasalların Test Edilmesine Yönelik Yönerge No. 432* . OECD; 2004.
13. Kimber I, Basketter DA Murin lokal lenf nodu tahlili: işbirlikçi çalışmalar ve yeni yönler üzerine bir yorum. *Gıda ve Kimyasal Toksikoloji*.1992; 30 (2):165–169. doi: 10.1016/0278-6915(92)90153-c.
14. Evaluation of Phototoxic and Skin Sensitization Potentials of PLA₂-Free Bee Venom Yunwi Heo, Min-Jung Pyo, Seong Kyeong Bae, Hyunkyoung Lee, Young Chul Kwon, Je Hein et. al. Volume 2015. Article ID 157367. <https://doi.org/10.1155/2015/157367>

15. OECD. Cilt Hassaslaşması: Yerel Lenf Düğümü Testi: BrdU-ELISA, 432, 2010.
16. Lee H., Bae SK, Pyo M., et al. PLA2 içermeyen arı zehrinin UVB ile ışınlanmış insan cilt hücrelerine karşı kırışık önleyici etkisi. *Tarım ve Yaşam Bilimleri Dergisi* . 2015; 49 (1):125–135. doi: 10.14397/jals.2015.49.1.125.
17. Frost P, Weinstein GD, Gomez EC Minosiklin ve doksisiklin fototoksik potansiyeli. *Dermatoloji Arşivleri* . 1972; 105 (5):681–683. doi: 10.1001/archderm.105.5.681.
18. Kochevar IE Fototoksisite mekanizmaları: klorpromazin, DNA ve hücre zarlarında ışığa duyarlı hale getirilmiş hasar. *Araştırmacı Dermatoloji Dergisi* . 1981; 77 (1):59–64. doi: 10.1111/1523-1747.ep12479244.
19. Woolhiser MR, Munson AE, Meade BJ Lokal lenf nodu tahlili kullanılarak fare suşlarının karşılaştırılması. *toksikoloji* _ 2000; 146 (2-3):221–227. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00152-9.
20. Ülker OC, Kaymak Y., Karakaya A. *Ex vivo* lokal lenf nodu tahlili-BrdU uç noktaları kullanılarak koku karışımı ve bileşenlerinin alerjenite değerlendirilmesi . *Gıda ve Kimyasal Toksikoloji* . 2014; 65 :162–167. doi: 10.1016/j.fct.2013.12.036.
21. Wallengren J., Larsson B. Nitrik oksit, insan derisinde delme testi ve tahriş edici yama testi reaksiyonlarına katılır. *Dermatolojik Araştırma Arşivleri* . 2001; 293 (3):121–125. doi: 10.1007/s004030000198.
22. Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I., Loveless SE Lokal lenf nodu tahlili: şu anda kabul edilen cilt hassaslaştırma testlerine uygulanabilir bir alternatif. *Gıda ve Kimyasal Toksikoloji* . 1996; 34 (10):985–997. doi: 10.1016/s0278-6915(96)00059-2.
23. Ashikaga T., Yoshida Y., Hirota M., et al. İnsan hücre hatları kullanılarak bir in vitro cilt hassaslaştırma testinin geliştirilmesi: insan Hücre Hattı Aktivasyon Testi (h-CLAT): I. h-CLAT protokolünün optimizasyonu. *Vitro Toksikoloji* . 2006; 20 (5):767–773. doi: 10.1016/j.tiv.2005.10.012.

Bölüm 2

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA FLAVONOİDLER

Şeyda SEÇGİN¹

Tahir KAHRAMAN²

1 Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Karabük, Türkiye, seydasecgin@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-4448-5129

2 Prof. Dr., Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Karabük, Türkiye, tahirkahraman@karabuk.edu.tr,
Orcid ID: 0000-0003-4238-8528



Flavonoidler

Organizmada bazal koşullarda bile prooksidanlar olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluştuğu bilinmektedir. Stres, radyasyon, UV, alkol, bazı hastalıklar (diyabet, kanser vb.) gibi faktörlerin aşırı ROS'un oluşması sonucu oksidatif stres meydana gelmektedir. Oksidatif stres DNA, protein ve lipidlerin yapısında hasara sebep olmaktadır. Dokulardaki oksidatif stres hasarını önlemek veya onarmaktan görevli bileşikler antioksidanlardır (1).

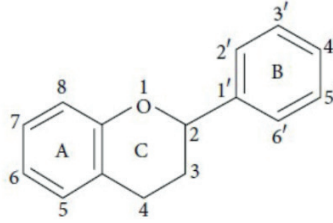
Eksojen olarak aldığımız sebze, meyve, soya, çay, kakao ve bitkilerde bulunan fenolik bileşikler antioksidan etkiye sahip düşük molekül ağırlığına sahip bileşiklerdir (2). Fenolik bileşik olan flavonoid ise bu gıda ürünlerine sarı, mavi, kırmızı rengi veren sekonder metabolitlerdir. 1936 yıllarında Rusznyak ve Szent-Györgyi tarafından skorbüt hastası kobaylarla yaptığı çalışmada limon kabuğundan elde edilen flavonoidi, *P vitamini* olarak adlandırılmıştır (3). Fakat sonraları araştırmacılar tarafından vitamin yapısında olmadığı belirlenince 1950' de Amerikan Biyokimya Birliği ve Amerikan Beslenme Enstitüsü bu adlandırmayı kaldırmıştır (4).

Diyetle vücuda alınan flavonoid miktarı da 2,6 mg/gün -1gr/gün şeklinde kaynaklarda yer almaktadır. Vücuda alınan flavonoidlerin işlem görmüş ve işlem görmemiş gıdalarla alınımı arasında içerdiği flavonoid miktarında farklılık olduğu tespit edilmiş, işlem görmüşlerde %20-50 oranında daha az flavonoid olduğu bildirilmiştir. Çoğu gıdanın kabuk ve çekirdeklerinin tüketilirken uzaklaştırılmasında da aynı kayıp söz konusudur (4).

Flavonoidlerin bitkilerde yaşamsal birçok işlevinin olmasının yanında insan-hayvanların diyetle vücuda alınmasından sonra metabolizmada oldukça önemli moleküler aktiviteleri vardır. Flavonoidlerin biyokimyasal ve farmakolojik olarak antioksidan, antiviral, antilipidemik, antienflamatuar, antikanserojenik özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Bu çoklu olumlu etkilerinin varoluşu Alternatif ve Geleneksel tıpta kullanımını oldukça yaygınlaştırmıştır(1).

Antioksidan kapasite organizmada O_2 konsantrasyonunun hasar verici düzeyin altında tutup oksidasyonun engellenmesi veya oluşan radikalleri tutmasına dayanan radikal süpürme etkisidir. Flavonoidler lipid alkoksilleri ($RO^\cdot$), lipid peroksitleri ($ROO^\cdot$), süperoksit ($O_2^\cdot$) ve nitrat türevlerini oksidasyon ürünlerine elektron veya hidrojen transferi yaparak ROS oluşumunu engelleyerek antioksidan özellik kazanır. Fenol bileşiklerin 4' ve 5' pozisyonundaki hidroksil (OH) grupları bileşiğin antioksidan kapasitesini arttırmaktadır. O_2^- anyonlarının oluşumun protein kinaz C, ksantin-ksantiz oksidaz enzimatik yollarda flavonoidler enzim inhibisyonu ile radikal sürücü etki göstermektedir. Yine mitokondriyel enzim olan NADPH oksidaz inhibisyonu ile fenol bileşikler aktif nötrofil hücrelerinde O_2 üretimi inhibe ettiği kaynaklarda yer almaktadır (5).

konfigürasyonunda) iki fenil halkası ve bir heterosiklik halkadan oluşan difenil benzo- α -piran olan polifenolik bileşiktir (8). Ekzojen alınan flavonoidlerin yapısı aglikon ve glikozit şeklinde olup daha çok glikozit yapılarıdır. Bağırsaklardan emilimi glikozit yapılarından şeker kısmı ayrılarak, aglikonlar ise hücre membranından direk geçebilmektedirler. Emilen flavonoidler önce hepatik organa alınır, burada konjugasyon-sülfatlama yapılarak kana verilir daha sonra da diğer organlara taşınırlar. Ayrıca vücuda alınan flavonoidler kan-beyin bariyerini geçebilen bileşiklerdir (6).



Şekil 2: Flavonodin C iskeleti

Yapısındaki aromatik halkalar A, B ve heterosiklik halkada C ile gösterilmiştir (Şekil 2). Benzen ve heterosiklik yapısına bağlı OH gruplarının yükseltgenmelerine göre flavonoid türevleri oluşmakta ayrıca OH'lere şeker, sülfat, metil gibi türevlerin bağlanmasıyla konjugasyon türevleri meydana gelmektedir. Bu farklılaşmalar flavonoidlerin alt sınıflarını oluşturmaktadır (7) (Tablo 1).

1. Flavonol

Flavonoller, 3-hidroksiflavon olarak bilinen flavonoidlerin en yaygın bulunan sınıfıdır. Brokoli, soğan, kuşkonmaz, lahana ve elma gibi sebze ve meyvelerde bulunurlar. Amorf ve kristalimsi özellikte, sarımsı/açık sarı rengi olan oksijenli ortamda bozulmaya eğilimli yapıya sahiptirler (1). Quersetin en fazla bulunan formu olmak üzere mirisetin, kaempferol, morin, fisetin şeklinde çeşitleri bulunmaktadır. Bunların enzimatik (SOD, CAT, GPx), nonenzimatik (GSH, glutatyon) antioksidan kapasite, proenflamatuar sitokinler, lipid profili belirteçleri, hücre sinyal yollarına etkileri üzerine deneysel ve klinik çalışmalar Tablo 2'de gösterilmektedir.

2. Flavon

Flavonoidlerin en basit yapısı 2-fenil kromon flavon grubudur ve C halkasının en çok yükseltgendiği alt sınıftır. Flavonlar hem aglikon hem de glikozitler şeklinde bitkilerde bulunurlar. İzole edilmiş halde 300' den fazla aglikon flavon vardır. Kereviz, kırmızı biber, çay ve nanede glikozit yapıda apigenin, luteolin, krisin ve galangin bileşiği şeklinde bulunurlar. Klinik, deneysel ve

hücre kültürü çalışmalarında flavonların hücre içi sinyal yolları, hücre proliferasyonu, apoptozis, enflamasyon üzerine etkileri Tablo 3'te yer almaktadır. Ayrıca flavonlar birçok kanser türünde (pankreas, akciğer) protein ekspresyonu, enzim inhibisyonu, otofajik ve immün sistem etkileri ile antikanser özellik göstermektedir. (7, 9)

3. Flavanon

Flavanonlar narenciye kabuklarının acı tada sahip olmasına sebep olan naringenin, hesperidin ve eriodiktyol bileşikleridir. (7) Flavononlar üzerine yapılan çalışmalarda antioksidan-oksidan kapasite, enflamasyon biyobelirteçleri, lipid profili ve apoptozis ile antineoplastik etkiler Tablo 4'te yer almaktadır.

4. İsoflavonoid

İsoflavonoidler daha çok baklagillerde bulunmakta, yapısı östrodiol-17- β ya benzemesinden dolayı bu bileşikler fitoöstrojenler olarak bilinmektedir. Genistein ve daidzein izoflavonları bu yapısal benzerlikten dolayı mekanizmada östrojen reseptörlerine bağlanabilmektedir (10). Klinik, deneysel ve hücre kültürü çalışmalarında kanser hücrelerinde apoptozis ve ROS oluşumunun önlenmesi, hasarlı dokularda antienflamatuar özellik göstererek koruyucu etki, damarlarda endotel büyüme faktörüne de etki ederek anti-anjiyojenik ve diyabette antidiyabetik etkileri Tablo 5'te gösterilmektedir.

5. Antosiyaninler

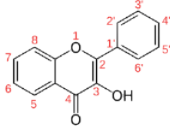
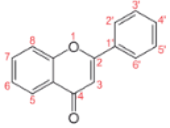
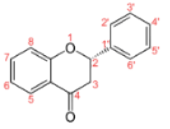
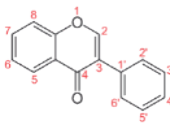
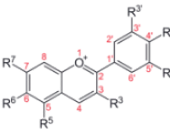
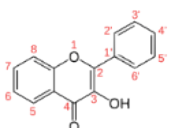
Antosiyaninler kararlı olup antosiyanadinlerden glikozilleşen 650'den fazla türevi olan bir bileşik grubudur. Asit ortamda kırmızı, bazik ortamda mavi renk veren gıda olarak tükettiğimiz yaban mersini, üzüm, sert çekirdekli meyve ve çilekte bol miktarda bulunurlar. Antosiyaninler tek elektron transferi (H^+ transferi), O_2^- oluşumunu engelleme, nitrat ve nitrit temizlemesi özellikleri ile ROS süpürücü olan güçlü antioksidan etkili bir flavonoidlerdir. Doğada en sık oluşan antosiyaninler, delfinidin, malvidin, pelargonidin ve siyanidin glikozitleridir (12). Klinik, deneysel ve hücre kültürü çalışmalarında immünosupresif, apoptotik, antienflamatuar ve antioksidan-oksidan etkileri Tablo 6'da verilmektedir.

6. Flavanoller

Elma, kiraz, erik gibi meyvelerin özellikle kabuklarında, şarap ve kakao da bulunan flavanoller oksidatif stres, enflamasyon, metabolik hastalıklardaki etkisi oldukça önemlidir. Kateşin, epigallokateşin-3-gallat flavanol türevleridir(6). Kakao tüketiminin vasküler endotelinde lipid oksidasyonunu önlemesi, trombosit kümeleşmesini engellemesi kardiyoprotektif etkisinin olduğunu göstermektedir. ABD' de erişkin yaşlılarla yürütülen randomize klinik bir ça-

alışmada kakao ektresinin takviyesiyle kardiyovasküler hastalığı olan bu bireylerin ölüm oranlarını %27 azalttığı kaydedilmiştir (13) (Tablo 7).

Tablo1: Flavonoidlerin sınıflandırılması

Flavonoid sınıfı	Kimyasal gösterim	Türleri	Kaynak	
1.Flavonol		Quersetin, mirisetin, kaemferol, morin, fisetin	Dutsu meyveler, kuşkonmaz, lahana, soğan	
2.Flavon		Apigenin, luteolin, krisin, galangin	Kereviz, kırmızı biber, kekik, biberiye, çay	
3.Flavanon		Naringin, hesperedin, eriodiktyol,	Turuncgil, limon	
4.İsoflavonoid		Genistein, daidzein	Soya fasulyesi, baklagiller	
5.Antosiyanodin		Delfinidin, malvidin, pelargonidin, siyanidin	Yaban mersini, kakao, lahana, dutsu meyveler, patlıcan	
6.Flavanol		Kateşin, epigallokateşin	Üzüm suyu, elma, kiraz, kakao, elma	

Tablo 2a : Flavonoller ve yapılan çalışmalar

Flavonol	Doz	Parametre-Model	Sonuç	Kaynak
Quersetin	20 µM (invitro)	MPO ve P65 antikorları (sinoviyosit) ↓, TNF-α ve IL-6 ↓, ayak bileği çapı, (C57BL/6 fare)	Romatoid artrit lökosit-nötrofil infiltrasyonu, plazma sitokinlerin ifadesini azaltarak antienflamatuar etki göstermiştir.	(14)
	150 -730mg/kg	LDL↓ (klinik) Kan basıncı↓ (klinik)	Obez bireylerde KVH riskini azaltmıştır. Prehipertansif kişilerde kan basıncında değişiklik olmayıp evre-1 hipertansiflerde kan basıncı azalmıştır.	(15) (16)
	500mg/kg	HDL↑, LDL↔, TG↔, VLDL↔, AST↔, ALT↔, Glukoz↓, hepatik dokunun histopatoloji sinde yağ birikimi↓ (C57BL/6J fare)	Hepatik lipid birikimini azalması ve serum total kolesterol seviyesinde iyileştici etki göstermiştir. Kan glukozunu dengelenmiştir.	(17)
Mirisetin	1 mg/kg	MDA↓, vit-C↑, vit-E↑, GSH↑, SOD↑, CAT↑, GPx, Glukoz↓, HgA1C↓, histopatolojik inceleme (diabetik sıçan)	Hepatorenal hasarda enzimatik ve nonenzimatik savunma belirteçlerini yukarı yönlü düzenleyerek ve dokudaki enflamasyonu düzelttiği için antioksidan ve antienflamatuar etki göstermiştir.	(18)
	50 - 100 - 200 mg/kg	NO↓, MPO↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑, IL-6↓, IL-1β↓ (fare)	Akut kolit durumunda oksidatif stres-antioksidan seviye ve proenflamatuar sitokin seviyelerinde azalma ve artış yaparak antienflamatuar ve antioksidan etki göstermiştir.	(19)
	25-50 mg/kg	Trombosit (Hücre kültürü), CRP↓ (fare)	30uM mirisetin ve 300uM gallik asit ile çalışılan çalışmada mirisetinin trombosit agregasyonunu güçlü şekilde inhibe ederken gallik asit hiç etki etmemiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar açısından antitrombolitik-antiplatelet özelliğine dikkat çekilmiştir.	(20)
Kaempferol	60 µmol/L, 20mg/kg, 200 uM	Bcl-2↓, COX-2↓, MAPK↑, kaspaz-9/8/3 ↑, ERK1/2 yolları↓ (fare-hücre kültürü)	Hücre döngüsünü G2/M fazında etki göstererek, kanser hücresinin büyümesine engel olan sinyal yollarına etki ederek hücrel apoptoza sebep olarak birçok kanser türünde antikanser özellik göstermiştir.	(21, 22, 23, 24)
	50mg/kg/gün	IL-6↓, IL-1β↓, TNF-α↓, fekal dışkı-mikrobal inceleme (C57BL/6J fare)	Kolit durumundaki enflamasyonla ilgili genlerin ifadesini aşağı yönlü düzenlemiş çalışmada birçok farklı ölçümler dahilinde antikolit özellik taşımaktadır şeklinde ifade edilmiştir.	(25)

Tablo 2b : Flavonoller ve yapılan çalışmalar

Kaempferol- devamı	25-50-100 mg/kg	MAPK, NFκ-B, ↓ MDA↓, NOX-4↓,(sıçan)	C5 laminektomi ile sekonder spinal sinir yaralanmasında mikrogli hücrelerindeki enflamasyon ve oksidatif hasar belirteçle- rinde aşağı yönlü regülasyon gerçekleş- miştir. (26)
Morin	30 mg/kg	SOD↑, CAT↑, GSH↑, MDA↓, PCR (GLUT-4 ün mRNA ekprasyonunu yukarı çekerek glikoz girişini ↑(sıçan)	Diyabetik sıçanlarda oksidatif hasar re- gülü edici yönde ilerlemiş, histopatolojik inceleme ile de pankreastaki enflamasyon ve fibrotik/nekroz dokuda iyileşme izlen- miştir. (27)
	20mg/kg	MDA↓, GSH↑, TAS↑, TG↓, HDL↑, NO↓, Glukoz↓(deney hayvanı- BALB/c fare)	Stres durumundaki istenilmeyen biyo- kimyasal parametrelerde, beyinin ilgili bölümlerindeki ve davranışsal anormal- liklerde tersine çevirme ile nöroprotektif etki göstermiştir. (28)
	20mg/kg	MDA↓, GSH↑, TAS↑, TOS↓, üre, ürik asit, kreatinin, histopatoljik- enflamasyon- nekroz- fibrozis (sıçan)	Böbrek toksisite durumunda antioksi- dan kapasiteyi arttırmış, oksidatif hasarı tersine çevirerek renoprotektif özelliği ifade edilmiştir. Fakat böbrek fonksiyon testinde önemli derecede düzenleme ol- mamıştır. (1)
Fisetin	2,5 mg/kg	Troponin I↓, CK-MB↓, LDH↓, HbA1C↓, MDA↓, GSH↑, SOD↑, CAT↑, kaspas-9/3↓(sıçan)	Diyabetik kardiyomiyopatide kalp doku- sunda ve belirteçlerinde olumlu etkiler göstermiştir. Ayrıca diyabetin biyobelir- teçlerinde de etki göstererek hem anti- diyabetik hem de kardiyoprotektif etki göstermiştir. (29)
	20 mg/kg	TNF-α↓, IL-1B↓, NFκB↓, NOS↓, Sinapatik proteinler↑ (SNAPS-25, PSD-95) (fare)	Nöroenflamasyonda ROS seviyesinin ar- tışıyla birlikte enflamatuvar-apoptotik sito- kinlere etkisiyle durumları tersine çevirip antienflamatuvar- antioksidan etki göste- rerek nöroprotektif işlev göstermiştir. (30)

Tablo:3 Flavonlar ve yapılan çalışmalar

Flavon	Doz	Parametre-Model	Sonuç	Kaynak
Apigenin	30 mg/kg	(IKK)-β/α (hücre içi sinyal yolu) (hücre kültürü)	Pankreas kanser hücresinde IKK-β aracılı NFκB'yı inhibe edilerek hücre proliferasyonu durdurulmuştur.	(31)
	0-10 uM	BAX ↑, Bcl-2 ↓ hücre kültürü)	Hepatoselüler karsinoma hücrede apoptoz	(32)
	200-300 mg/kg	MPO↓, COX-2↓, (fare)	Kolit hücrelerinde NFκB ve STAT3 sinyal yollarının inhibisyonu ile enflamasyon ve enflamasyonun sebebiyle meydana gelen karsinogenezi baskılanmıştır.	(33)
Luteolin	34,6 mg/kg	NFκB↓, IL-17↓, IL-23↓(sıçan)	Ülseratif kolitli sıçan modellerinde luteolin antienflamatuvar etki göstermiştir.	(34)
	20 mg/kg	IL-36γ, MAPK/IL-1β↓ (fare)	Nötrofilik astımlı farelerde nötrofil oranı düşürerek antienflamatuvar etki göstermiştir.	(35)

Krisin	10 mg/kg	HbA1C, ↓ kan glikozu↓, idrar hacmi↓, (db/db fare, hücre kültürü)	Serumda diyabet biyobelirteçleri ve diüretik etki ile antidiyabetik etki göstermiştir. Ayrıca retinopatide de stres aktivasyonunu engelleyerek iyileştirici/koruyucu etki göstermiştir.	(36)
	30 mg/kg	Karbonil redüktaz↓, MDA↓, Fe+2 (BALB/c çıplak fareler, hücre kültürü)	Pankreas kanserinde ferroptotik hücre ölümünü indüklemeye yolu ile gemstatinin duyarlılığını yukarı çekerek kemosenesivitesi düzeyini arttırmıştır	(37)
Galangin	20 mg/kg	AST, ↓ ALT↓, ALP↓, MDA ↓, TAS↑ (fare)	Karaciğerdeki doku hasarını önleyerek ve karaciğer fonksiyon testlerini düşürerek antioksidan özellik göstermiştir	(38)
	15 mg/kg	GSH↑, GPx↑, BUN↓, kreatinin↓, kaspaz-3↓, BAX↑, sitokrom-C↑	Böbrek dokusunda antioksidan, antiapoptotik etkileri ile nefroprotektif etki göstermiştir.	(39)
	10 mg/kg	MAPK↓, NFkB↓	Kemik iliği kaynaklı osteoklast hücrelerinde antioksidan ve antienflamatuar etki ile osteoklastogenezi baskılayarak osteoporozu düzeltici etki göstermiştir.	(40)

Tablo 4: Flavanonlar ve yapılan çalışmalar

Flavanon	Doz	Parametre-Model	Sonuç	Kaynak
Naringin	20 - 40 - 80 mg/kg	Konvülsiyon↓, MDA↓, GSH↑, TNF-α↓, (sıçan)	Status epileptikusta konvülsiyon görülme azalmış ve zamanını gecikme kaydedilmiştir. Ayrıca beyinde antioksidan-oksidan kapasite ve enflamasyon üzerine olumlu etki göstermiştir.	(41)
	25 mg/L	Histopatolojik inceleme-nil kırmızısı -yağ kırmızısı O boyama (transgenik zebra balığı larvası)	Alkolik yağlı karaciğer durumunda antilipidemik etki göstermiştir.	(42)
	% 9 5 s a f l ı k t a -%0,1-0,2-0,4	Yumurta kalitesi, GSH↑, CAT↑, MDA↓, H ₂ O ₂ ↓ (tavuk)	Tavukların geç yumurtlama döneminde etkili olup daha sık yumurtlama görülmüştür, serumdaki antioksidan-oksidan kapasite de değişiklik olmayıp yumurtlalıklarda istenilen şekilde regülasyon gerçekleşmiştir.	(43)
Hesperedin	100 mg/kg	SIRT1↑, CAT↑, SOD↑, NFkB↓, MDA↓ (sıçan)	Diabetik hepatorenal dokuda antioksidan aktivite ile hepatorenadektif özellik etki göstermiştir.	(44)
	100 mg/kg	Kilo, insülin, açlık glukoz↓, TG↓, kolesterol, GSH↑, MDA↓, PON-1↑, TNF-α↓, IL-6↓(sıçan)	Hiperlipidemik sıçanlarda antioksidan seviyeleri yukarı, lipid ve lipid peroksit düzeylerini aşağı çekmiştir. Bu sonuç kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz açısından koruyucu etkili olduğunu ifade etmektedir.	(45, 46)
	100 mg/kg	Kilo↓, amilaz, ↓ lipaz↓, total protein↑, SOD↑, CAT↑, GPx↑, GSH↑ MDA↓, insülin, NFkB-iNOS↓(sıçan)	Oksidatif stres kaynaklı pankreatitte oldukça güçlü bir antioksidan ajan görevini görmüştür.	(47)

	100 - 200 mg/kg	PI3K/Akt sinyal yolağı↓, Hücre döngüsü analizi (akış sitometre)(fare, hücre kültürü)	Mide, meme, retinoblastoma kanser hücrelerinde apoptotik etki göstere rek antineoplastik özellik göstermiştir.	(48, 49, 50)
Eriodiktyol	50 mg/kg	Morris bilişsel testi-kaçış gecikmesi↓, amiloid-β agregasyonu↓, tau hiperfosforilasyonu↓, Fe (doku), NFκB↓ (APP/PS1 fareleri-C57BL/6J Fare)	Alzheimer da beyindeki amiloid ve tau proteini birikimini azaltarak nörotoksi ve demirinde hücre içine alımını azaltıp hücre dışına atılımını arttırarak ferroptozu inhibe etmiştir.	(51, 52, 53)

Tablo 5: İsoflavonoidler ve yapılan çalışmalar

İsoflavonoid	Doz	Parametre-Model	Sonuç	Kaynak
	5-10-20 uM	Bcl-2↓, Bax↑, NFκB↓ (MAPK yolu-IGF-1R-PI3 K/Akt yolunu), (MCF-7- MDA-MB-231 meme kanseri hücresi)	Meme kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu etkileyerek apoptotik etki göstermiştir. Ayrıca birçok malignite durumunda yükselen Cu seviyesini azaltarak bakır şelatörü etkisiyle ROS oluşumunu engellemiştir.	(54, 55, 56)
Genistein	0.1-1 µg/ml (invitro)	M D A ↓, LDH↓, Bcl-2↑, kaspaz3↓(fare)	Hasarlı nöronlarda, toksik etkileri tersine çevirmiş, nöritlerde azalma meydana gelmiş ve oksidatif streside indirgediği için nöroprotektif etkisinin var olduğu belirtilmiştir.	(57, 58)
	50mg/kg	SOD↑, CAT↑, TNF-α↓, IL-A↓ GSH↑(fare)	Vasküler sistemde endotel duvarda bulunan CB1 reseptörüne antagonist olarak etki etmiş, enflamasyon belirteçleri, oksidatif stres-antioksidan kapasite de iyileştirici etki ile aterosklerotik plak oluşumunu azaltmıştır.	(11, 59)
	25-100 µM	Açlık glukoz seviyesi ↓, TNF-α↓, TG↓, total kolesterol↓, Hb A1c↓, insülin↓, GSH↑ (db/db fare, KK-Ay fare, C57BL/6J fare)	Obez-diyabetik farelerde Glut 4 ve AMP bağımlı protein kinaz aktivitesinde düzenleme yapmış, antioksidan savunmayı da güçlendirerek antioksidan etki yapmıştır. Ayrıca tip-2 diyabet modelleri ve obez diyabet modellerinde de kan glikozu, insülin, glikozillenmiş hemoglobin seviyelerinde regülasyon yaparak ve glikozüriyi azaltarak antidiyabetik etki göstermiştir.	(60, 61)
Daidzein	100mg/kg	Aldoz redüktaz↓, LDH ↓, sorbitol dehidrogenaz↓ (Diabetik sıçan)	Diyabetik sıçanlarda retinadaki biyokimyasal belirteçlerde düzelme, histopatolojik görüntülerde retina kalınlığının azalması ve elektroretinografideki olumlu ölçümün sağlanması diyabetik retinopatide koruyuculuğunu ortaya koymuştur.	(62)
	7,82 -15- 25 mg7kg/gün	599 diabetik insan ,40-65 yaş2 yıl (klinik çalışma)	Soya gıdası ve daizein, genistein, glisitin tüketiminin tip2 diyabette koruyucu özellik göstermiştir. Aynı beslenme yöntemiyle endometrium ve over kanseri yakalanma riskinin azaldığı belirtilmiştir.	(63, 64, 65)

Tablo 6a : Antosiyanodinler ve yapılan çalışmalar

Antosiyanodin	Doz	Parametre-Model	Sonuç	Kaynak
Delfinidin	1 µg mL - 50µg mL	Interferon -γ↓, IL-17↓	İnvitro psöriatik artrit insan hücre kültürü çalışmasında enflamatuvar sitokinlere etki ederek immünosupresif özellik gösterebileceği belirtilmiştir.	(66)
	0-120 uM	SOD↓, CAT↓, GSH↓, JAK2↓, STAT-3↓ (hücre kültürü)	Kolon kanser hücrelerinde hücrenin yapısını bozarak apoptotizisi artırıcı etki göstermiştir.	(67)
	15 mg/kg	ERK1/2↓, JNK1/2↓ ve P38↓, NO (C57BL/6 fare)	Kardiyak dokuda oksidatif stres azalmış, kardiyomyositlerde antienflamatuvar etkiyle beraber antioksidan etki göstermiş ve hipertrofiyi önlemiştir.	(68)
Malvidin	5 mg/kg	TNF-A↓, IL-1β↔, IL-6↓, IL-10↔, MPO↓, GSH↑, CAT↔, SOD↔ (fare)	NSAID, asetik asit, polifarmasinin sebep olduğu mide ve duodenal ülserlerde anti enflamatuvar ve antioksidan etki göstermiş iskemik reperfüzyon bölgelerinde de küçülme meydana gelmiştir.	(69)
	100 - 200 mg/kg	ACHe↓, MDA↓, CAT↑, GSH↑, MPO↓, SOD↑, IL-6↓, IL-B, ↓ TNF-α↓, NO ₃ ↓, davranış testi(sıçan)	Nörodejenerasyon durumunda enflamatuvar sitokinler, antioksidan- oksidan kapasitede regülasyon ve davranışsal iyileşmeler ile nöronların hasarı ve ilerlemesiyle karakterize hastalıklarda koruyucu terapötik ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.	(70)
	10-25-50-100 uM	MDA↓, Toplam Tiyo(T-SH) ↑, NO↓, FRAP↑, GPx↑, SOD↑, IL-10↑, IL-6↓, TNF-α↓, IL-1B↓, COX-2↓ (hücre kültürü)	İnsan periferik kan mononükleer hücrelerinde lipopolisakkarit (LPL) kaynaklı oksidatif stres ve enflamasyonda aşağı, yukarı yönlü iyileştirmeler yapmıştır. Fakat yapılan başka bir çalışmada yine LPL kaynaklı strese malvidinin MDA ve NO üzerine etkisi görülmemiştir. (100-200 uM)	(71, 72)
Pelargonidin	10-20 mg/kg	Morris su labirenti testi, MRG, koroner anjigrafi, MDA↓, SOD↑, TNF-↓, TGF-b↓, IL-6↓, IL-10↓, Nrf2/HO-1↑(sıçan)	Serebral arter oklüzyonunda iskeminin hacmini azalmış davranışlarda da düzenleyici rol oynamıştır. Ayrıca enflamasyonda iyileşme ve antioksidan etkisi rapor edilmiştir.	(73, 74)
	3 mg/kg	Morris su labirenti, FRAP↑ (fare)	Alzheimer modelinde davranış düzelmesi ve kaçışta gecikme azaltarak hafıza da iyileştirici etkisi ortaya koyulmuştur. Ayrıca hipokampal dokuda toplam tiyol miktarını artırarak antioksidan kapasite artmıştır.	(74, 75)
	3-9 mg/kg	AST↓, ALT↓, IL-1B↓, TNF-α↓, IL-6↓, p65/NF-kB↓, p38/ERK/MAPK↓, histopatoloji	Hepatoksisitede KCFT azalma, antienflamatuvar etki göstermiştir. Dokudaki histopatolojik görüntülemde nekroz, enflamasyon düzeyinin azalması ve antiapoptotik etkilerinin olduğu bildirilmiştir.	(76)

Tablo 6b: Antosiyanodinler ve yapılan çalışmalar

Siyanidin	20 mg/kg	EKG, SOD↑, MDA, Fe ⁺² ↓, histopatoloji, (sıçan)	Miyokart enfarktüsünde EKG de ST dalgasında regü- (77) lasyon elde edilmiş ve enfarktüs alanında lif dokusu enflamasyon ve ödemde azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca antioksidan kapasitede artış gözlemlenerek iskemik reperfüzyonu önleyebileceği söylenmiştir.
	1 0 0 - uM, 2g (karışım- y a ğ l ı diyet)	TG↓, insülin↓, glikoz↓, HOMA-IR↓, kaspaz-1↓, IL-1B↓, IL-18↓, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, H ₂ O ₂ ↓, MDA↓	Yağlı karaciğer dokusunda glikoz metabolizmasını (78) düzenlemiş, enflamatuvar sitokinleri azaltmış ve antioksidan özellik ile karaciğer dokusunu korumuştur.
	500uM	P21-p16↓ (yaşlanma belirteçleri), p38↓, N O X ↓ (h ü c r e kültürü)	Saç foliküllerinide dihidrotestosteron kaynaklı (79) dermal papilloma hücrelerindeki yaşlanmada da bazı sinyal yollarına, fosforilasyonlara ve ROS oluşumu engel olmuştur. Buda androgenetik alopesi denilen genetik hastalığındaki yavaş saç uzamasında hücre proliferasyonunu arttırabileceği sonucuna varılmıştır.

Tablo 7: Flavanol türleri ve gelişmeler

Flavanol	Doz	Parametre-Model	Sonuç	Kaynak
Kateşin	1 - 1 0 mg/L	Bcl-2↓, Bax↓, kaspas-3-8-↓(anlamli değil), p53↓, Mn-SOD↔, GSH:GSSG↑, GST↓, CAT↔,(zebra larva)	Pestisit (klorpirifos) kaynaklı (80) toksikitede antioksidan etki ve antiapoptotik etkileri raporlanmıştır.	
	-	Kaspas3-9, ↑ Bcl-2↓, Bcl-XL↓, Bax↑, Bcl-XS↑ (hücre kültürü)	Pankreas kanser hücrelerinde apop- (81) tozu uyarak ve hücre proliferasyonu durdurarak antikanser özellik göstermiştir.	
Epigallokateşin-3-gallat	2 0 m g / k g , 20uM	Fe ↓, LC3↑, P62↑ (C57BL/6 fare-yenidoğan fare-hücre kültürü)	Kardiyotoksitede de ferroptoz ile (82) adaptif otofajik özellik gösterip toksisiteyi hafifletmiştir.	
	300 mg/kg	Sistolik kan basıncı↓, Açlık insülin↔, glukoz↔, HDL-LDL↔, TG↓, kreatinin↔, BUN↔, direk-total bilirubin↔, AST↔, ALT↔, kisseptin↓, Gliserol salınım↔ (klinik-insan serumu, adiposit kültürü)	Obez kişilerde BKİ, KCFT, BFT (83) bozmayıp kan basıncını ve TG düşürmüştür fakat obezite üzerine etkisi yoktur. Ama kisseptin üzerine azaltıcı etkisine dikkat çekilmiştir.	

KAYNAKÇA

1. Seçgin Ş. Sıçanlarda Metotreksat Kaynaklı Böbrek Toksisitesi Üzerine Morinin Koruyucu Etkisi 2021. <http://acikerisim.karabuk.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/1535>
2. Karabulut G, Yemiş O. Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. Akademik Gıda. 2019;17(4):526-37.
3. Karakaya S, El SN. Flavonoidler ve sağlık. Beslenme ve Diyet Dergisi. 1997;26(2):54-60.
4. Atınç M, Kalkan İ. Flavonoidler ve sağlık üzerine etkileri. Aydın Gastronomy. 2018;2(1):31-8.
5. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. ScientificWorld Journal. 2013;2013:162750.
6. Dias MC, Pinto D, Silva AMS. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. Molecules. 2021;26(17).
7. Shen N, Wang T, Gan Q, Liu S, Wang L, Jin B. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. Food Chemistry. 2022;132531.
8. Kolaç T, Gürbüz P, Yetiş G. Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi. 2017;5(1):26-42.
9. Özcan Ö, Aldemir O, Karabulut B. Flavones (apigenin, luteolin, chrysin) and their importance for health. Mellifera. 2020;20(1):16-27.
10. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. In Vivo. 2022;36(2):556-62.
11. Wei TT, Chandy M, Nishiga M, Zhang A, Kumar KK, Thomas D, et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist genistein attenuates marijuana-induced vascular inflammation. Cell. 2022;185(10):1676-93 e23.
12. Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. Molecules. 2020;25(17).
13. Sesso HD, Manson JE, Aragaki AK, Rist PM, Johnson LG, Friedenberg G, et al. Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: The Cocoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) Randomized Clinical Trial. Am J Clin Nutr. 2022;115(6):1490-500.
14. Yuan K, Zhu Q, Lu Q, Jiang H, Zhu M, Li X, et al. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities. J Nutr Biochem. 2020;84:108454.
15. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kurbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et

- al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1065-74.
16. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr.* 2007;137(11):2405-11.
17. Snyder SM, Zhao B, Luo T, Kaiser C, Cavender G, Hamilton-Reeves J, et al. Consumption of Quercetin and Quercetin-Containing Apple and Cherry Extracts Affects Blood Glucose Concentration, Hepatic Metabolism, and Gene Expression Patterns in Obese C57BL/6J High Fat-Fed Mice. *J Nutr.* 2016;146(5):1001-7.
18. Kandasamy N, Ashokkumar N. Myricetin modulates streptozotocin-cadmium induced oxidative stress in long term experimental diabetic nephrotoxic rats. *Journal of Functional Foods.* 2013;5(3):1466-77.
19. Zhao J, Hong T, Dong M, Meng Y, Mu J. Protective effect of myricetin in dextran sulphate sodium-induced murine ulcerative colitis. *Mol Med Rep.* 2013;7(2):565-70.
20. Gaspar RS, da Silva SA, Stapleton J, Fontelles JLL, Sousa HR, Chagas VT, et al. Myricetin, the Main Flavonoid in *Syzygium cumini* Leaf, Is a Novel Inhibitor of Platelet Thiol Isomerases PDI and ERp5. *Front Pharmacol.* 2019;10:1678.
21. Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aslam Gondal T, Saeed F, Imran A, et al. Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential. *Molecules.* 2019;24(12).
22. Cho HJ, Park JH. Kaempferol Induces Cell Cycle Arrest in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *J Cancer Prev.* 2013;18(3):257-63.
23. Lee J, Kim JH. Kaempferol Inhibits Pancreatic Cancer Cell Growth and Migration through the Blockade of EGFR-Related Pathway In Vitro. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155264.
24. Song H, Bao J, Wei Y, Chen Y, Mao X, Li J, et al. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: An in vitro and in vivo study. *Oncol Rep.* 2015;33(2):868-74.
25. Qu Y, Li X, Xu F, Zhao S, Wu X, Wang Y, et al. Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF-kappaB Axis. *Front Immunol.* 2021;12:679897.
26. Liu Z, Yao X, Sun B, Jiang W, Liao C, Dai X, et al. Pretreatment with kaempferol attenuates microglia-mediate neuroinflammation by inhibiting MAPKs-NF-kappaB signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury. *Free Radic Biol Med.* 2021;168:142-54.
27. Lawal AO, Folorunso IM, Iwaloye O. Morin hydrate protects type-2-diabetic wistar rats exposed to diesel exhaust particles from inflammation and oxidative stress. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(1):805-16.
28. Akinluyi E, Aderibigbe A, Adeoluwa O, Adebessin A, Adeoluwa G. Ameliorating Effect of Morin Hydrate on Chronic Restraint Stress-induced Biochemi-

- cal Disruption, Neuronal, and Behavioral Dysfunctions in BALB/c Mice. *Basic Clin Neurosci.* 2022;13(3):393-406.
29. Althunibat OY, Al Hroob AM, Abukhalil MH, Germoush MO, Bin-Jumah M, Mahmoud AM. Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Life Sci.* 2019;221:83-92.
 30. Ahmad S, Khan A, Ali W, Jo MH, Park J, Ikram M, et al. Fisetin Rescues the Mice Brains Against D-Galactose-Induced Oxidative Stress, Neuroinflammation and Memory Impairment. *Front Pharmacol.* 2021;12:612078.
 31. Wu DG, Yu P, Li JW, Jiang P, Sun J, Wang HZ, et al. Apigenin potentiates the growth inhibitory effects by IKK-beta-mediated NF-kappaB activation in pancreatic cancer cells. *Toxicol Lett.* 2014;224(1):157-64.
 32. Yang J, Pi C, Wang G. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:699-707.
 33. Ai XY, Qin Y, Liu HJ, Cui ZH, Li M, Yang JH, et al. Apigenin inhibits colonic inflammation and tumorigenesis by suppressing STAT3-NF-kappaB signaling. *Oncotarget.* 2017;8(59):100216-26.
 34. Li B, Du P, Du Y, Zhao D, Cai Y, Yang Q, et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats. *Life Sci.* 2021;269:119008.
 35. Qiao XR, Feng T, Zhang D, Zhi LL, Zhang JT, Liu XF, et al. Luteolin alleviated neutrophilic asthma by inhibiting IL-36gamma secretion-mediated MAPK pathways. *Pharm Biol.* 2023;61(1):165-76.
 36. Kang MK, Lee EJ, Kim YH, Kim DY, Oh H, Kim SI, et al. Chrysin Ameliorates Malfunction of Retinoid Visual Cycle through Blocking Activation of AGE-RAGE-ER Stress in Glucose-Stimulated Retinal Pigment Epithelial Cells and Diabetic Eyes. *Nutrients.* 2018;10(8).
 37. Zhou L, Yang C, Zhong W, Wang Q, Zhang D, Zhang J, et al. Chrysin induces autophagy-dependent ferroptosis to increase chemosensitivity to gemcitabine by targeting CBR1 in pancreatic cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2021;193:114813.
 38. Mohammadi A, Kazemi S, Molayousefian I, Pirzadeh M, Moghadamnia AA. Galangin Nanoparticles Protect Acetaminophen-Induced Liver Injury: A Biochemical and Histopathological Approach. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:4619064.
 39. Arab HH, Ashour AM, Eid AH, Arafa EA, Al Khabbaz HJ, Abd El-Aal SA. Targeting oxidative stress, apoptosis, and autophagy by galangin mitigates cadmium-induced renal damage: Role of SIRT1/Nrf2 and AMPK/mTOR pathways. *Life Sci.* 2022;291:120300.
 40. Li X, Jiang J, Yang Z, Jin S, Lu X, Qian Y. Galangin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis via inhibiting MAPK and NF-kappaB signalling pathways. *J*

Cell Mol Med. 2021;25(11):4988-5000.

41. Golechha M, Chaudhry U, Bhatia J, Saluja D, Arya DS. Naringin protects against kainic acid-induced status epilepticus in rats: evidence for an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective intervention. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(3):360-5.
42. Zhou C, Lai Y, Huang P, Xie L, Lin H, Zhou Z, et al. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. *Life Sci.* 2019;216:305-12.
43. Li H, Hou Y, Chen J, Wu H, Huang L, Hu J, et al. Dietary naringin supplementation on laying performance and antioxidant capacity of Three-Yellow breeder hens during the late laying period. *Poult Sci.* 2022;101(9):102023.
44. Iskender H, Dokumacioglu E, Sen TM, Ince I, Kanbay Y, Saral S. The effect of hesperidin and quercetin on oxidative stress, NF-kappaB and SIRT1 levels in a STZ-induced experimental diabetes model. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:500-8.
45. Kumar R, Akhtar F, Rizvi SI. Hesperidin attenuates altered redox homeostasis in an experimental hyperlipidaemic model of rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(4):571-82.
46. Kumar R, Akhtar F, Rizvi SI. Protective effect of hesperidin in Poloxamer-407 induced hyperlipidemic experimental rats. *Biol Futur.* 2021;72(2):201-10.
47. Aja PM, Izekwe FI, Famurewa AC, Ekpono EU, Nwite FE, Igwenyi IO, et al. Hesperidin protects against cadmium-induced pancreatitis by modulating insulin secretion, redox imbalance and iNOS/NF-kB signaling in rats. *Life Sci.* 2020;259:118268.
48. Wen S, Hu M, Xiong Y. Effect of Eriodictyol on Retinoblastoma via the PI3K/Akt Pathway. *J Healthc Eng.* 2021;2021:6091585.
49. He J, Fu H, Li C, Deng Z, Chang H. Eriodictyol inhibits breast carcinogenesis by targeting circ_0007503 and repressing PI3K/Akt pathway. *Phytomedicine.* 2022;102:154159.
50. Shan H, Zhang X, Mi Y, Jia J, Wang B, Yang Q. Eriodictyol Suppresses Gastric Cancer Cells via Inhibition of PI3K/AKT Pathway. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12).
51. Li L, Li WJ, Zheng XR, Liu QL, Du Q, Lai YJ, et al. Eriodictyol ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by inhibiting ferroptosis via vitamin D receptor-mediated Nrf2 activation. *Mol Med.* 2022;28(1):11.
52. Jing X, Shi H, Zhu X, Wei X, Ren M, Han M, et al. Eriodictyol Attenuates beta-Amyloid 25-35 Peptide-Induced Oxidative Cell Death in Primary Cultured Neurons by Activation of Nrf2. *Neurochem Res.* 2015;40(7):1463-71.
53. He P, Yan S, Zheng J, Gao Y, Zhang S, Liu Z, et al. Eriodictyol Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Amyloidogenesis, and Cognitive Impairments via the Inhibition of NF-kappaB in Male C57BL/6J Mice and BV2 Microglial Cells.

- J Agric Food Chem. 2018;66(39):10205-14.
54. Li Z, Li J, Mo B, Hu C, Liu H, Qi H, et al. Genistein induces cell apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(7):1749-53.
 55. Chen J, Duan Y, Zhang X, Ye Y, Ge B, Chen J. Genistein induces apoptosis by the inactivation of the IGF-1R/p-Akt signaling pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Funct*. 2015;6(3):995-1000.
 56. Ullah MF, Ahmad A, Zubair H, Khan HY, Wang Z, Sarkar FH, et al. Soy isoflavone genistein induces cell death in breast cancer cells through mobilization of endogenous copper ions and generation of reactive oxygen species. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(4):553-9.
 57. Guo J, Yang G, He Y, Xu H, Fan H, An J, et al. Involvement of $\alpha 7nAChR$ in the Protective Effects of Genistein Against beta-Amyloid-Induced Oxidative Stress in Neurons via a PI3K/Akt/Nrf2 Pathway-Related Mechanism. *Cell Mol Neurobiol*. 2021;41(2):377-93.
 58. Bang OY, Hong HS, Kim DH, Kim H, Boo JH, Huh K, et al. Neuroprotective effect of genistein against beta amyloid-induced neurotoxicity. *Neurobiol Dis*. 2004;16(1):21-8.
 59. Jia Z, Babu PV, Si H, Nallasamy P, Zhu H, Zhen W, et al. Genistein inhibits TNF-alpha-induced endothelial inflammation through the protein kinase pathway A and improves vascular inflammation in C57BL/6 mice. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2637-45.
 60. Cheong SH, Furuhashi K, Ito K, Nagaoka M, Yonezawa T, Miura Y, et al. Daidzein promotes glucose uptake through glucose transporter 4 translocation to plasma membrane in L6 myocytes and improves glucose homeostasis in Type 2 diabetic model mice. *J Nutr Biochem*. 2014;25(2):136-43.
 61. Zang Y, Igarashi K, Yu C. Anti-obese and anti-diabetic effects of a mixture of daidzin and glycitin on C57BL/6J mice fed with a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;79(1):117-23.
 62. Laddha AP, Kulkarni YA. Daidzein ameliorates diabetic retinopathy in experimental animals. *Life Sci*. 2021;265:118779.
 63. Nguyen CT, Pham NM, Do VV, Binns CW, Hoang VM, Dang DA, et al. Soyfood and isoflavone intake and risk of type 2 diabetes in Vietnamese adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(10):1186-92.
 64. Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, Setiawan VW, Shvetsov YB, Henderson BE, et al. Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(1):67-76.
 65. Budhathoki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, et al. Soy food and isoflavone intake and endometrial cancer risk: the Japan Public Health Center-based prospective study. *BJOG*. 2015;122(3):304-11.

66. Jongkees LB. [Hearing disorders and surgery]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1974;118(2):64-6.
67. Zhang Z, Pan Y, Zhao Y, Ren M, Li Y, Lu G, et al. Delphinidin modulates JAK/STAT3 and MAPKinase signaling to induce apoptosis in HCT116 cells. *Environ Toxicol.* 2021;36(8):1557-66.
68. Chen Y, Ge Z, Huang S, Zhou L, Zhai C, Chen Y, et al. Delphinidin attenuates pathological cardiac hypertrophy via the AMPK/NOX/MAPK signaling pathway. *Aging (Albany NY).* 2020;12(6):5362-83.
69. Fagundes FL, Pereira QC, Zarricueta ML, Dos Santos RC. Malvidin Protects against and Repairs Peptic Ulcers in Mice by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients.* 2021;13(10).
70. Gilani SJ, Bin-Jumah MN, Al-Abbasi FA, Imam SS, Alshehri S, Ghoneim MM, et al. Antiamnesic Potential of Malvidin on Aluminum Chloride Activated by the Free Radical Scavenging Property. *ACS Omega.* 2022;7(28):24231-40.
71. Bastin AR, Sadeghi A, Abolhassani M, Doustimotlagh AH, Mohammadi A. Malvidin prevents lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammation in human peripheral blood mononuclear cells. *IUBMB Life.* 2020;72(7):1504-14.
72. Bastin A, Sadeghi A, Nematollahi MH, Abolhassani M, Mohammadi A, Akbari H. The effects of malvidin on oxidative stress parameters and inflammatory cytokines in LPS-induced human THP-1 cells. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2790-9.
73. Fu K, Chen M, Zheng H, Li C, Yang F, Niu Q. Pelargonidin ameliorates MCAO-induced cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by the action on the Nrf2/HO-1 pathway. *Transl Neurosci.* 2021;12(1):20-31.
74. Alisavari N, Soleimani-Asl S, Zarei M, Hashemi-Firouzi N, Shahidi S. Protective effect of chronic administration of pelargonidin on neuronal apoptosis and memory process in amyloid-beta-treated rats. *Avicenna J Phytomed.* 2021;11(4):407-16.
75. Soleimani Asl S, Bergen H, Ashtari N, Amiri S, Los MJ, Mehdizadeh M. Pelargonidin exhibits restoring effects against amyloid beta-induced deficits in the hippocampus of male rats. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:135.
76. Seo M, Kim H, Lee JH, Park JW. Pelargonidin ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice by inhibiting the ROS-induced inflammatory apoptotic response. *Biochimie.* 2020;168:10-6.
77. Shan X, Lv ZY, Yin MJ, Chen J, Wang J, Wu QN. The Protective Effect of Cyanidin-3-Glucoside on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury through Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8880141.
78. Li X, Shi Z, Zhu Y, Shen T, Wang H, Shui G, et al. Cyanidin-3-O-glucoside improves non-alcoholic fatty liver disease by promoting PINK1-mediated mitophagy in mice. *Br J Pharmacol.* 2020;177(15):3591-607.
79. Jung YH, Chae CW, Choi GE, Shin HC, Lim JR, Chang HS, et al. Cyanidin

- 3-O-arabinoside suppresses DHT-induced dermal papilla cell senescence by modulating p38-dependent ER-mitochondria contacts. *J Biomed Sci.* 2022;29(1):17.
80. Zhao Y, Fang C, Jin C, Bao Z, Yang G, Jin Y. Catechin from green tea had the potential to decrease the chlorpyrifos induced oxidative stress in larval zebrafish (*Danio rerio*). *Pestic Biochem Physiol.* 2022;182:105028.
 81. Shankar S, Suthakar G, Srivastava RK. Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell cycle and induces apoptosis in pancreatic cancer. *Front Biosci.* 2007;12:5039-51.
 82. He H, Wang L, Qiao Y, Yang B, Yin D, He M. Epigallocatechin-3-gallate pretreatment alleviates doxorubicin-induced ferroptosis and cardiotoxicity by upregulating AMPK α 2 and activating adaptive autophagy. *Redox Biol.* 2021;48:102185.
 83. Chatree S, Sitticharoon C, Maikaew P, Pongwattanapakin K, Keadkraichaiwat I, Churintaraphan M, et al. Epigallocatechin gallate decreases plasma triglyceride, blood pressure, and serum kisspeptin in obese human subjects. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(2):163-76.

Bölüm 3

YAYGIN KULLANILAN BAZI BİTKİLERİN SERBEST RADİKALLERE KARŞI KORUYUCU ETKİLERİ

Zehra GÖKÇE¹

Nebahat DURMAZ²



1 Doç. Dr., Beslenme Diyetetik Bölümü, Yusuf Şerefoğlu Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Karataş Kampüsü, Kilis, Türkiye

2 Öğr. Gör., Eczane Hizmetleri Bölümü, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
İbn-i Sina Kampüsü, Zonguldak, Türkiye

1. Giriş

Ortaklanmamış elektronları olan kararsız atomların bazı grupları veya molekülleri serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller, bağ yapmamış elektronları nedeniyle güçlü reaktif özellikte olup etrafındaki atomlara ve molekül yapılarına saldırırlar. Serbest radikaller, radikal özellik göstermeyen maddelerle reaksiyona girerek yeni serbest radikal oluşumları ile zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olmaktadır [1, 2]. Biyolojik sistemler açısından bakıldığında, serbest radikaller en fazla elektron taşıma reaksiyonuyla oluşmaktadır. En önemli serbest radikal, oksijenden kaynaklanan radikaldır [3]. Serbest radikaller beslenme ile alınan gıdaların vücudumuzda enerjiye dönüşümü sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu serbest radikallerin önemli bir kısmı böbrekler, bağırsaklar, ter bezi ve akciğer aracılığıyla dış ortama atılmaktadır. Fakat bu serbest radikallerin bir kısmı içeride kalabilmektedir ve hücre membranına bağlanarak, membranın yaşlanmasına ve hücre hasarına yol açarak, kansere neden olmaktadır. Bu bağlamda serbest radikaller oksidasyonun artışıyla bağışıklık sistemini zayıflatıp, vücut direncini düşürmektedir. Örneğin, oksidasyona maruz kalan yağlar, damar sertliğinin oluşmasında önemli bir unsurdur. Aynı zamanda, oksidasyonla yaşlanma arasında da mühim bir bağ vardır. Serbest radikal denilen zararlı maddeleri vücudumuzdan atmak için metabolizmamız savunma sistemlerine ilave olarak antioksidanlara ihtiyaç duymaktadır. Doğal olarak bitkilerde, sebzelerde ve meyvelerde önemli oranda bulunan mineraller, vitaminler, flavonoller, polifenoller, en etkili doğal antioksidanlardandır. Günlük diyetle aldığımız sebze ve meyveler, sahip oldukları bileşenlerden dolayı bazı hastalıklara karşı önleyici etkide olduğu tespit edilmiştir. Bu önleyici etkinin gıda içeriğindeki askorbik asit, tokoferoller, karotenoidler, glutatyon, fitosteroller, flavonoidler, kumarinler, fenolik asitler, gibi antioksidan özellikteki çeşitli bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bu antioksidan bileşenler, detoksifikasyonu indükleyerek, nitrozamin inhibisyonunu sağlayıp karsinojen yapıları da bağlama mekanizmalarında görev almaktadır [4].

2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış atom orbitallerinde bir ya da birkaç çift eşleşmemiş elektronları içeren yüksek enerji yapısında, sürekli hareketli olan bileşiklere denir. Serbest radikaller eşlenmemiş elektronlarından dolayı kolayca reaksiyona girme eğilimindedir. Elektronları çift halinde olan atom ya da moleküller ise kararlı bir yapıda olduğundan farklı moleküllerle reaksiyona girme eğilimi göstermezler. Dolayısıyla, kararlı yapıdaki, eşlenmemiş elektronu bulunmayan ve başka moleküllerle radikallerden daha az reaksiyona giren moleküllere nonradikaller denilmektedir. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilmektedir (Çizelge 1) [3, 5]. Bu serbest radikaller, organizmada normal metabolik olayların işleyişi sürecinde meydana gelebileceği gibi dış etkenlerle de oluşabilmektedir. Örneğin, endüstrinin gelişmesiyle beraber

herbisit ve pestisit, çözücü maddeler, petrokimya ürünleri de bağışıklığı zayıflatarak, serbest radikallerin oluşumunu artırarak önemli sağlık problemlerine sebep olmaktadır [5]. Bunlarla beraber;

- sigara ve alkol tüketimi,
- elektromanyetik radyasyonlar,
- ultraviyole ışınları (UV),
- kronik inflamasyon,
- aşırı miktarda demir yüklenmesi,
- fazla yapılan fiziksel egzersiz,
- yaşlılık,
- doğum kontrol hapları, diğer serbest formdaki radikal kaynaklarıdır.

Organizmalarda normal metabolik yolların işleyişi esnasında ortaya çıkan ya da çevresel ajanların neden olduğu radikaller oluşmaktadır. Bu serbest radikaller, çeşitli dış faktörlerin etkisiyle daha fazla sayıda serbest radikalleri meydana getirmektedir. Serbest radikaller, dış orbitallerinde eşleşmemiş elektron içeren, kısa ömürlü, reaktif yapılıdır ve farklı gruplara ayrılmaktadır. Serbest radikallerin reaktif oksijen ve nitrojen olarak 2 büyük çeşidi vardır [6]. Moleküler oksijen, aerobik canlıların enerji metabolizmalarındaki görevi nedeniyle oldukça önemlidir. Oksijene, hem solunum hem de karbon ve hidrojen zengin besinlerin oksidasyonunda ihtiyaç duyulmaktadır [7]. Solunumdaki moleküler oksijenin toksik bir etkisi bulunmamaktadır. Fakat moleküler haldeki O_2 ’den reaktif diğer oksijen türlerinin meydana gelmesi ve organizmada hasara yol açması metabolizma açısından önemlidir [8].

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri de aralarında farklı çeşitlere ayrılmaktadır. Çizelge 1’de bu gruplar halinde görülmektedir. Radikal olmayan reaktif oksijen türleri arasındaki hidrojen peroksit (H_2O_2) önem arz etmektedir. Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından serbest radikal grubunda yer almamaktadır. Fakat önemli bir oksidan molekülü olması sebebiyle önemlidir[9]. Reaktif nitrojen türlerinden olan nitrik oksit en önemli reaktif nitrojen türleri arasındandır. NO ve O_2^- radikalleri yüksek derecede reaktiftir ve reaksiyona hızlıca girerek nitrat, nitrit ve peroksinitrit anyonunu meydana getirmektedir [10]. En önemli serbest radikaller, süperoksit radikali ($O_2^{\bullet}$), hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$), singlet oksijen (O_2) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) olup “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler. ROT’lar organizmalarda lipidlerin, nükleik asitlerin, proteinlerin ve karbonhidratların yapısını bozarak reaksiyon oluşturmaktadırlar. Bu nedenle kanser, yaşlılık, kalp damar hastalıkları, bağışıklık sistemi hastalıkları, şeker hastalığı, böbrek ve akciğer hastalığı gibi birçok rahatsızlıktan sorumludur [3].

Çizelge 1. *Reaktif oksijen ve nitrojenler [11].*

Reaktif Oksijen Türleri	
Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit, $O_2^{\cdot-}$	Hidrojenperoksit H_2O_2
Hidroksil, $HO\cdot$	Hipoklorozasit, $HOCl$
Peroksil, $RO_2^{\cdot}$	Ozon, O_3
Alkoksil, $RO\cdot$	Singleksijen, $^1\Delta_g$
Hidroperoksil, $HOO\cdot$	Peroksinitrit, $ONOO^-$
Reaktif Nitrojen Türleri	
Radikaller	Radikal olmayanlar
Nitrikoksit, $NO\cdot$	Nitrosil, NO^+
Nitroendioksit, NO^2	Nitrikoksit, NO^-
	Nitrozasit, HNO_2
	Peroksinitrit, $ONOO^-$

3. Antioksidanlar ve Denge

Oksidasyon, bir atomun ya da molekülün bir alıcıya elektronunu vermesiyle oluşan bir yükseltgenme olayıdır. Yükseltgenme potansiyeli fazla olan maddenin yükseltgenmesinde diğer madde, indirgenme durumuna geçer. Canlının hem metabolizmasında hem de diyetle aldığı gıdalardaki lipit, protein, karbonhidrat ve nükleik asit oksidasyona uğrayabilmektedir. Dolayısıyla organizma için zararlı olan oksidasyon ürünleri oluşmaktadır[12]. Bu olaya oksidatif stres denilmektedir.

Reaktif oksijen türlerindeki artma ve antioksidan savunma sistemi arasında oluşan dengesizlik, antioksidan yetersizliği ya/ya da reaktif oksijen türlerinin artması oksidatif stresle sonuçlanır. Antioksidanlar, genellikle serbest radikal oluşumlarını engelleyici maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımı daha genişletirsek antioksidan madde, radikallerin meydana gelişini

sınırlandıran, radikal reaksiyonlarını durduran, serbest radikalleri etkisiz hale getiren ve hasarlı moleküllerin ortadan kaldırılmasında görevli olan moleküllere denilmektedir. Bitkilerin çoğunda çeşitli sayıda ve oranda antioksidan bileşikler bulunmaktadır. Bu biyoaktif bileşiklerin güçlü antioksidan özellikler göstererek oksidatif stres kaynaklı hastalıklara karşı koruyucu ya da tedavi edici özellikler sergiledikleri birçok çalışma ile ortaya konulmuştur [13]. Tıbbi bitkiler birçok aktif fitokimyasal bileşikler içermesi nedeniyle birçok hastalıkta olduğu gibi viral kaynaklı hastalıklarda da konakçının bağışıklık sistemini destekleyerek antiviral etki göstermektedir. Virüslerinde metabolizmamızda ROS miktarı artışını hızlandırdığı ve hatta bunların bazısının farklı çeşit koronavirüsten kaynaklı hastalarda da fito-antiviral olarak etkili olduğu tespit edilmiştir. Yaygın kullanılan birkaç yenilebilir yabani bitkinin, baharatın ve bitki çaylarının farklı virüslere karşı güçlü antiviral etki gösterdiği çalışmalar mevcuttur [14].

Doğal antioksidanlar bitkinin yapraklarında, gövdesinde ve tohumlarında başta olmak üzere tüm dokularında da bulunmaktadır. Doğal antioksidanlar başlıca karetenoid, vitamin, fenoller, flavonoid, glutatyon ve endojen metabolitler olarak bilinmektedir. Bitki türevli antioksidanlar, serbest radikal süpürücü, peroksitleri parçalayıcı, enzim inhibitörü ve sinerjist olarak görevlidir [15].

Antioksidan kapasitesi yüksek bir madde de bulunması gereken özellikler;

- Vücut tarafından emilimi ve kullanılabilirliği,
- Toksik dozu ve güvenli, etkin miktarı,
- Hücrelere ve dokulara dağılımı,
- Serbest radikalleri engelleyebilmesi,
- Reaktif metabolit toplama kapasitesi,
- Mevcut oksidatif hasarı onarabilmesi,
- Metal bağlama kapasitesi,
- Gen ekspresyonuna etkisi,
- Antioksidan enzimleriyle olan ilişkisi,

Oksidan ve kanserojen metabolitleri detoksifiye özelliği, belirlemektedir[15].

3.1. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar serbest radikallere karşı çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Antioksidanların, oksidatif stresi ve oksidanların zararları etkilerini Wang ve arkadaşlarının (2006) araştırmasına göre;

1. Temizleme: Enzimler ile oksidan molekülleri zayıflatılıp oksijen ile reaksiyona girerler veya mevcut oksijen konsantrasyonunda azaltma sağlar.

2. Baskılama: Oksidanlara bir H molekülü verilip hidroksil radikali yapısındaki yer alan H atomları ile bağ oluşturabilecek molekülleri uzaklaştırır. Böylece, oksidasyon ve peroksidasyon reaksiyonlarının başlamasını durdurmaktadır. Bu etkiye fitokimyasalların dominant etkisi de denilebilir. Vitamin, flavanoid, mannitol gibi birçok fitokimyasallar antioksidan etkilerini bu şekilde göstermektedir.

3. Onarma: Bu mekanizmada serbest radikallerden kaynaklanan hücre ve doku hasarı onarılmaktadır. Böylece, radikal ürünler ve oksidatif ortam tamponlanır.

4. Zincir koparma: Oksidasyonun basamaklarını, ortamdaki oksidanları ve reaktif ürünleri bağlar ya da fonksiyonlarını engelleyip serbest radikallerin üretilme sürecini kırar. Antioksidanların bu etkisi seruplazmin, hemoglobin ve E vitamini çeşitlerinde görülmektedir. Fitokimyasalların diğer bir önemli antioksidan etkisi de zincir kırma mekanizmasıdır. Zincir koparma antioksidanlarının arasında aromatik aminler, fenoller ve α -tokoferol bulunmaktadır.

3.2. Antioksidan Çeşitleri

Canlı sistemler açısından son derece önemli olan antioksidanlar, kendi aralarında enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki kısma ayrılmaktadır:

i. Enzimatik Antioksidanlar: Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimlerdir. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını oluşturur. Bunlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve sitokrom oksidazdır [16].

ii. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar: Lipofilik ve suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar, Lipofilik enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak E vitamini, karotenoidler, ubikinon, melatonin verilebilirken; suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlara, C vitamini, glutatyon, ürik asit, seroplasmin ve transferrin verilebilir. Bunlar içerisinde, alfa-tokoferol, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip aktif bir E vitamini biçimidir. E vitamini, hücre zarındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyen güçlü bir serbest radikal temizleyici olarak görev yapmaktadır. A vitamini, büyüme, farklılaşma, görme ve üreme dâhil olmak üzere farklı hücresel süreçlerde önemli roller oynamaktadır. A vitamininin en aktif formu olan all-trans retinoik asit (AtRA) anti-kanser, anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkiler sergilemektedir [17].

4. Doğal Antioksidanlar

Antioksidan maddeler, otokside olabilen moleküllerin oksidasyon başlangıcını geciktirici ve oksidasyon hızını sınırlayan moleküllerdir. Doğal ya

da sentetik olan çoğu maddenin antioksidan madde özelliğinde olduğu düşünülmektedir. Fakat, antioksidan madde bakımından kullanılan kimyasalların olası toksik etkileri sebebiyle, son zamanlarda ilgi doğal antioksidanlar üzerindedir [18]. Çünkü, doğal antioksidanlar, insanoğlunun yüzyıllardır tükettikleri veya besinlerine güvenerek karıştırdıkları maddelerdir. Bu sebeplerle daha çok tercih edilmektedir.

4.1. Bitkilerin Serbest Radikallere Karşı Koruyucu Etkileri

İnsanoğlu var oluşundan itibaren karşılaştığı sağlık problemlerin tedavisinde bitkilerden faydalanmıştır. Günümüzde kullanılan ilaçların birçoğunun etken maddesi tıbbi ve aromatik bitkilerden karşılanmaktadır. Bu bitkiler, sahip oldukları çeşitli kimyasal bileşikler nedeniyle, oksidatif stres ve dejeneratif hastalıklara karşı korunma da dâhil olmak üzere, yararlı etkileri ile büyük ilgi görmüşlerdir. Bu bitkilerin sahip olduğu aktif bileşiklerin birçoğu güçlü antioksidan özellik göstererek reaktif oksijen türlerini azalttığı, canlı sistemin antioksidan aktivitesini artırarak antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri arasındaki dengeyi yeniden sağladığı bilinmektedir [19].

Bu bitkilerden ilki *Hypericum perforatum*, bazı kaynaklarda St. John's Wort ismi ile geçmekte olup aynı isimli preparatlar piyasada da mevcuttur. Halk arasında sarı kantaron ismi ile bilinmekte ve özellikle sakinleştirici özellikleri sebebiyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Standardizasyonu içeriğindeki hiperisin maddesine göre yapılmakta olup prosiyanidinler ve flavonoidler bu etkili bileşiğin biyoyararlanımını artırmaktadır. Hiperforin saf halde havadaki oksijen ile hızla dekompoze olmaktadır. Bitkide bulunan antioksidan etkili prosiyanidinlerde kompozisyonu önler. Tedavide ekstre hali kullanılmakta ve formülasyonlara askorbik asit ilave edilmektedir. Antioksidanlar etkin maddenin oksidatif parçalanmasını önlemektedir. Yapılan bir çalışmada gümüş nitrat ve *H. perforatum* çözeltisi kullanılarak nanopartiküller hazırlanmış ve hazırlanan nanopartiküllerin 2-2'-azino-bis-(3-etil-benzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonu, süper oksit anyon radikali ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil üzerinde yüksek antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir [20]. Başka bir çalışmada oksidatif stres ve hipoksik mikro ortamın cilt kanseri üzerine etkisi bilindiğinden *H. perforatum* ekstratının radikal süpürme aktivitesi ve hücre canlılığı, apoptoz, ROS üretimi ve oksidatif stres ile ilgili önemli faktörler olan NRF2 ve HO-1'in ekspresyonu 24 saatlik hücre uyarımından sonra analiz edilmiştir. Sitotoksik, proapoptotik ve antioksidan etkilerin ekstrat bileşimine, melanom ilerleme aşamasına ve oksijen seviyesine bağlı olduğu tespit edilmiştir [21].

Birçok tahıl, kabuklu yemiş, baklagil ve tohumda bulunan fitik asit bitkilerde fosforun depo formu olup besinlerdeki demir, magnezyum, mangan, çinko, kalsiyum, bakır gibi mineraller ile fitat kompleksi oluşturur ve emilimi azaltır. Hemik demiri ise bağlamaz. D vitamini fitat emilimini artırır. Antioksidan etkisinin yanı sıra immün stimülan, böbrek taşı oluşumu inhibisyo-

nu, osteoporozdan koruma, kanser gelişimini inhibe etme gibi yararları mevcuttur. Fitik asit zararlı olarak görüldüğünden besinler içerisindeki fitikasiti azaltmak için bu besinler suda bekletilmektedir. Ceviz 4 saat kadar suda bekletilerek fitik asit uzaklaştırılabilmektedir. Ancak bu süreçte antioksidan ve kolesterol düşürücü etkilere sahip polifenoller de uzaklaştırılabileceğinden, bu etkiler için kullanılan cevizden istenen düzeyde fayda görülemeyecektir. Gıdalara eklenmesi lipid peroksidasyonu, renk değişikliği, çürüme ve sinerez gibi oksidatif bozulmaları engellediği bildirilmiştir [22]. Yapılan bir çalışmada hidrojel hazırlamak için karboksi metil selüloz ve çapraz bağlayıcı olarak fitik asit kullanılmış ve salımda fitik asitin etkisini de incelemek için prokain ile yüklenmiştir. Salım açısından çapraz bağlayıcı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Gram negatif ve gram pozitif antibakteriyel ve antioksidan etki sağlanmıştır. Fibroblast hücrelerine karşı %96 üzerinde in vitro hücre canlılığı tespit edildiğinden sito uyumlu olduğu da kanıtlanmıştır [23].

Petroselinum crispum yani maydonoz uçucu yağındaki apiolden kaynaklı olarak abortifasient ve yüksek miktarda uzun süreli kullanımda hepatokarsinogen etki sağlamanın yanı sıra içerisindeki miristisin (metoksisafrol) 8-9 g kullanımda; halüsinasyon, görüş bozukluğu, taşikardi, 5-6 g kullanımda; ateş, baş ağrısı ve bulantı gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Miristisinin sitotoksik etkileri sitokrom C ile kaspaz yolağını uyarmakta ve erken apoptoza neden olmaktadır. Miristisin vücutta stimulan, halüsinogen ve psikoaktif etkilere sahip 3,4-metilen dioksimetamfetamine dönüşebilmektedir. Yapılan bir çalışmada birçok familyadan bitkinin antioksidan etkisi karşılaştırılmış ve α -bisabolol oksit A ve α -bisabolol oksit B'nin yüksek olduğu seskiterpen içeriği nedeniyle Asteraceae familyasından örneklerin (*P. crispum* dahil) etkili 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal temizleyiciler oldukları bildirilmiştir [24]. Başka bir çalışmada maydonozun antienflamatuar, antiproliferatif, antioksidan ve diğer farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Diğer farmakolojik etkiler yanında DPPH, ABTS+, OH radikali, demir II şelasyon ve FRAP deneyleri, metanol ekstratının modüle bir antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmiştir [25].

Nitrik oksit sinyal molekülü vazodilatör, antioksidan, antiaterosklerotik, antitrombotik ve antiproliferatif etkilere sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda antienflamatuar etkili olup patofizyolojik koşullarda proenflamatuar etkilidir. Kırmızı pancar, arjinin gibi nitrik oksit oranını yükselten ajanlar, kurkumin gibi nitrik oksit inhibitörü ürünlerin antienflamatuar etkisini olumsuz etkileyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada platin nanoantioksidan ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz entegre edilmiş nanoreaktör kullanılarak platin nanoantioksidanın yaralanma bölgesindeki aşırı reaktif oksijen türlerini temizleyebildiği ve nitrik oksit sentezi sonucu oksijen üretebildiği tespit edilmiştir. Bu kademeli reaksiyon oksidatif stresin azalmasına, makrofaj inaktivasyonu ve proinflamatuar sitokinlerin baskılanmasını sağlayan reaktif oksijen klirensi ve nitrik oksit regülasyonu yoluyla karaciğer için koruma sağ-

ladıkları bildirilmiştir [26]. Yapılan bir çalışmada *Althea officinalis* bitkisinin toprak üstü kısımlarının antioksidan özellikleri, enzim inhibe edici etkileri ve nitrik oksit üretimini inhibe edici aktiviteleri değerlendirilmiştir. DPPH, ABTS, CUPRAC, FRAP ve β -karoten ağartmada en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur. RAW 264.7 hücrelerine yönelik nitrik oksit üretimi üzerinde güçlü inhibe edici aktivitelere sahip olup fenolik ve flavonoit kaynağından dolayı antioksidan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir [27].

Mübarek diken ya da deve diken i isimleri ile de bilinen *Silybum marianum* bitkisinin meyvelerinden elde edilen silimarin içerisinde silibin gibi flavolignanlar mevcuttur, silimarin ribozomal RNA miktarını artırarak karaciğerin rejenerasyon kapasitesini artırmaktadır. RNA polimeraz I aktiviteyi uyurarak ribozomal RNA sentezi için model olarak kullanılmaktadır. Silimarin antioksidan olarak karaciğerde hasara yol açan serbest radikalleri de süpürmektedir. Ayrıca yapısında flavonoidler de ihtiva etmektedir. Hepatoprotektör, antihepatotoksik etkileri mevcuttur. Ayrıca *Amanita muscaria* mantarının zehirlenmelerinde de kullanımı mevcuttur. Yapılan bir çalışmada silimarin biyosentezi ve birikimi antioksidan savunma sistemi açısından kuraklık testi altında incelenmiştir. Klorofil, askorbik asit ve glutatyon içeriğinde azalış olduğu, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), peroksidaz (POD), askorbatperoksidaz (APX) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde artış olduğu bildirilmiştir. APX, SOD, CAT ve peroksiredoksinlerin (1-CYS-PRX ve PrxQ) transkripsiyon seviyelerindeki artış reaktif oksijen türlerinde ve peroksidasyon reaksiyonlarına karşı korunmanın enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından sağlandığını göstermektedir. *Silybum marianum* kuraklık testine karşı tolerans göstermiş ve kuraklık testine maruz kalan bitkilerden elde edilen tohumların daha yüksek silimarin seviyelerine sahip olduğu belirtilmiştir [28].

Pinus pinaster kabuklarından elde edilen pikno genolün standardize hidro alkollü ekstresi kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak antioksidan enzim sentezini artırması, serbest radikal süpürücü etkisinin yanı sıra antienflamatuar ve uzun süreli kullanımda antialerjik etkileri de bildirilmiştir. Ayrıca immunostimulan, kapiller permeabiliteyi azaltma ve uzun süreli kullanımda mikro dolaşım üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. *P. pinaster* ekstratı lipit peroksidasyonuna, tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri oluşumuna neden olduğu ve oksidatif hemolize karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir [29]. Diyabetik sıçanlara piknogenol uygulanarak oksidatif stres için biyokimyasal belirteçler karaciğerde değerlendirilmiştir. Yükselmiş hepatik katalaz aktivitesi piknogenol tedavisinden sonra normal seviyelere dönmüştür [30]. Başka bir çalışmada oksidatif hasara sahip farelerde piknogenol uygulaması yapılmış ve CCl₄'ün neden olduğu hepatik hasar iyileştirilmiştir [31]. Başka bir çalışma ile *P. pinaster* ekstratının makrofajlardaki reaktif oksijen moleküllerine karşı süpürücü aktiviteye sahip olduğu ve

NF-kappa B ve aktivator protein1'in aktivasyonunu bloke ettiği, proenflamatuar sitokin IL-1 ve vasküler hücre ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [32].

Allium sativum halk arasında sarımsak olarak bilinmekte ve bulbus kısmından elde edilen allisin değeri en az %0.45 olan ürünler standardize olarak kabul edilmektedir. İçerisinde sülfürlü bileşenler, enzimler, vitamin ve aminoasit gibi bileşenler barındırmaktadır. Sarımsağın karakteristik kokusunu veren allisin bu antihipertansif, lipit seviyesi düşürücü, ateroskleroz profilaksisi gibi etkilerden sorumlu olup antioksidan, antimikrobiyal ve antihiperglisemik etkilere sahiptir. *Allium sativum*' dan polisakkarit ekstraksiyonu ve antioksidan aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada fruktoz, glikoz ve galaktoz olmak üzere üç monosakkaritten oluştuğu, polisakkaritlerin süperoksit anyonları ve hidroksil radikallerini temizleme potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır [33]. Yapılan bir çalışmada *Allium sativumun* lipit peroksidasyonu, nitrik oksit sentaz aktivitesi, epidermal büyüme faktörü reseptörünü, NF-kappaB ve protein kinaz C'yi ortadan kaldırdığı, kanserin çeşitli aşamalarını engellediği bildirilmiştir [34].

Ölmez çiçek olarak bilinen *Helichry sumarenarium* ve *Helicry simplicatum* bitkilerinin çiçekleri uçucu yağ, apigenin-7-glukozit, kemferol ve kersetin glikozitleri şeklinde flavonoidler ve fenolik asit türevi olan klorojenik asit içermektedir. Böbrek taşı düşürme, böbrek iltihabı, ülser ve diyabette infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Safra salımını artırma potansiyeli (kolagog etki) nedeniyle safra yolları tıkanıklığı, safra taşı ve karaciğer rahatsızlığında ve gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir. Yapılan in vitro çalışmalar antimikrobiyal, hipoglisemik ve antioksidan etkileri olduğunu bildirmektedir. Sıçanlarda ekstrelerinin kullanımı sonucunda böbrektaşı oluşumunda koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada *H. arenarium* (Moench) ve *H. italicum* (Roth) bitkilerinin çiçek ve yapraklarından elde edilen uçucu yağ GC-MS ile analiz edilmiştir. Antioksidan aktivite DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS+ (2,2-azabinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfat) testleri ile incelenmiştir. Bir E vitamini analogunun eşdeğeri olduğu bildirilmiştir[35]. Başka bir çalışmada ise yine bu iki bitkiden elde edilen infüzyonların in vitro antioksidan aktivitesi karşılaştırılmış ve *H. italicum* bitkisinin *H. arenarium* bitkisine göre daha yüksek radikal süpürme aktivitesi gösterdiği belirtilmiştir [36]. *H. plicatum* ekstraktlarının antioksidan aktivitesinin incelendiği bir çalışmada etanolik, diklorometan ve asetonitril ile çalışılmış ve en yüksek radikal yakalama kapasitesine sahip olanların etanolik ve diklorometan kullanılan örneklerde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca dikloro metan kullanılan örneklerde daha güçlü antimikrobiyal aktivite tespit edilmiştir [37].

Kekik olarak bilinen *Thymus vulgaris* ve *T. serpyllum* bitkilerinin toprak üstü kısımları timol, karvakrol gibi uçucu yağlar içermenin yanı sıra flavono-

itler ve saponinler de içermektedir. Uçucu yağı bronşiyoller üzerine spazmolitik etki sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada *T. serpyllum* uçucu yağının biyolojik aktivitesinin incelendiği bir çalışmada karvakrol, o-simen ve geraniol içeriğine sahip olduğu ve bu içeriğin serbest radikal yakalama aktivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir [38]. *T. vulgaris* ile hazırlanmış selenyum nanopartiküllerinin antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinin incelendiği bir çalışmada piyasada alternatif olarak kullanılabilecek antienflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [39].

Kırmızı reishi mantarı olarak bilinen *Ganoderma lucidum* geleneksel Çin tıbbında antitümör, immunomodülatör, hepatit tedavisi, antioksidan, kemoterapi ve radyoterapinin zararlı etkilerini azaltmak için kullanılmaktadır. *Ganoderma lucidum* UVB kaynaklı fibroblast foto yaşlanmasını antagoneze edebilen, toksik yan etkisi olmayan doğal bir antioksidandır. Yapılan bir çalışmada *Ganoderma lucidum*'un UVB kaynaklı melanogenezi ve olası mekanizmasını incelenmiştir. Mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü (MITF), tirozin (TYR), tirozinaz ile ilişkili protein 1 (TYRP1), tirozinaz ile ilişkili protein 2 (TYR2), Rab-27A ve miyosin gibi melanogenez genlerinin ifadesi B16F10 ve PIG1 hücrelerinin UVB ışınlamasına maruz kalmasından sonra artış eğilimi göstermiş, ancak *Ganoderma lucidum*, UVB kaynaklı melanogenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu azaltabileceğinden söz edilmiştir. UVB ile aktive olan protein kinaz A (PKA) ve mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yollarını inhibe edebilme potansiyeline sahip olabileceği, ayrıca mitokondriyi UVB hasarından koruduğu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini engellediği, UVB kaynaklı siklik adenosinmonofosfat (cAMP) inhibe edebileceği belirtilmiştir. Zebra balığında UVB ile indüklenen cilt pigmentasyonu deneylerinde UVB ile indüklenen cilt pigmentasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Kobay derisinde yüksek doz UVB ışınlamasının neden olduğu eritem reaksiyonunu büyük ölçüde rahatlatılabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak güvenli bir güneş koruyucu katkı maddesi olabileceği bildirilmiştir [40].

Çarkıfelek olarak bilinen *Passiflora incarnata* flavon-C-glikozitleri, fenolik asitler, β -karbolin alkaloidleri ve umbelliferon isimli kumarinleri içermektedir. Standardizasyonu toplam flavonoid miktarı %0.17 vitesin içermesi üzerinden hesaplanmaktadır. ESCOP monograflarında sinir sistemi yatıştırıcı olarak sıkıntı, stres ve uykuya dalma güçlüğüne tedavisinde kullanılır. Alman E komisyonunca sinirsel huzursuzluğa karşı kullanımı onaylanmıştır. Etkisini GABA_A reseptör modülasyonu yaparak göstermektedir. Anksiyolitik ilaçlarla sinerjik etkisinden dolayı, kumarin içeriğinden dolayı antikoagülanlar ile birlikte kullanılmamalıdır. Yapılan bir çalışmada *P. incarnata* yapraklarının etanol ekstratının katyon renk giderme testi, süperoksit ve hidrojen peroksit radikal yakalama deneyleri yapılmıştır. Bulgular *P. incarnata*'nın bilimsel araştırma ve ilaç endüstrisinde antioksidan ilaç olarak kullanılacak bir kaynak olabileceğini belirtmektedir [41]. Başka bir çalışmada tatlı çarkı-

felek meyvesinin düşük C vitamini içeriğine sahipken Gulupa yüksek oranda C vitamini içeriğine sahip olduğu ve yapısındaki polifenollerin antioksidan kapasiteyi etkileyen ana bileşen olduğu belirtilmiştir [42].

Şerbetçiotu olarak bilinen *Humulus lupulus* bitkisinin dişi çiçek (strobil) kısmından oleorezin, floroglusinol türevleri, flavonoidler, uçucu yağ, fenolik asit, aminoasit ve karbonhidratlar içermektedir. Alman E komisyonunca sedatif, yatıştırıcı ve uyku bozukluklarını giderici etkisi sebebiyle kullanılmaktadır. Bu etkiden humulon ve lupulon bileşenlerinin parçalanma ürünü olan 2-metil-3-büten-2-ol olduğu ve etkisini GABA_A reseptör modülasyonu yaparak gösterdiği varsayılmaktadır. Yapılan bir çalışmada lipozom şeklinde formüle edilmiş *H. lupulus* ekstratının antioksidan etkileri incelenmiştir. Yapılan in vitro deneyler lipozomal formülasyondaki ekstratın antioksidan aktivitesinin değişmediği hatta artırdığını göstermiştir [43].

Isırganotu olarak bilinen *Urtica dioica* bitkisinin kökleri lektinler, polisakkaritler, lignanlar ve steroller içermektedir. Bening prostat hiperplazisinde idrara çıkma sıkıntılarının semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır. 31 erkekte yapılan çalışmadan günlük 1200 mg kuru ısırgan otu ekstresi 20 hafta kullanılmış ve 4 hafta aralıklarla ince iğne aspirasyonu biyopsisi yapılmıştır. Prostatik adenomda olumlu değişiklikler görülmüştür. Yapılan bir çalışmada *Urtica dioica* toplam fenolik içerik ve ABTS+ serbest radikal yakalama değerleri bakımından ultrason ekstratının etkili bir yöntem olduğu ve DPPH testinin oranı %91.08 olduğu ve sentetik antioksidanlara potansiyel bir alternatif olduğu bildirilmiştir [44].

Cranberry olarak bilinen *Vaccinium macrocarpon* bitkisinin meyveleri organik asitler, karbonhidratlar ve ayrıca antosiyanin, proantosiyandinler ve flavonoidler gibi fenolik bileşenler içermektedir. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Bakterilerin idrar yolu mukoz membranına tutunmalarının engellenmesinden proantosiyandin ve polifenolik bileşik aktivitesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Gilaburu olarak bilinen *Viburnum opulus* meyveleri bileşiminde monoterpen glikozitler, organik asitler ve antosiyanin, proantosiyandin ve flavonoidler gibi fenolik bileşenler ihtiva eder. Böbrek taşlarına karşı kullanımı mevcuttur. Ayı üzümü olarak bilinen *Arctostaphylos* yaprakları arbutin ve metil arbutin gibi fenolik bileşenler in yanı sıra gallik tanenler, flavonoidler ve triterpenler taşımaktadır. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada *V. macrocarpon* radikal yakalama aktivitesinin en iyi örneklerinin 'Woolman' meyve numunelerinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca antosiyanin içeriğinin in vitro antiradikal ve indirgeyici aktivitesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir [45].

5. Sonuç

Organizmalar oksidatif strese karşı antioksidan mekanizma ve moleküllerle korunmaktadır. Antioksidan mekanizmasını güçlendiren en önemli etken günlük diyetle alınan gıdalardır. Beslenmenin büyük bir kısmını oluşturan meyve ve sebzeler ile doğal antioksidan etkili bileşikler, metabolizmaya katılır ve çeşitli hastalıklara karşı koruyucu etki gösterirler. Antioksidan madde bakımından önemli olan gıdaların tüketimi metabolizmada oksidantlara karşı direnç göstermede etkilidir. Bu bağlamda yeterli ve dengeli miktarlarda antioksidan alınmasıyla ile serbest radikallerin olumsuz etkileri ortadan kaldırılarak daha kaliteli ve sağlıklı bir yaşam sürdürülebilir. Çalışmamızda da antioksidan içerikli bazı bitkilerden ve bunların bazı hastalıklar üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bitkilerin bu özellikleri büyük önem teşkil ettiğinden çalışmamızda bazı bitkiler tercih edilmiştir. Elbette ki antioksidan özellikteki birçok bitki bulunmaktadır fakat genellikle günlük hayatımızda tükettiğimiz bitkilerin antioksidan etki mekanizmaları üzerine değinilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Akkuş, İ., *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. MimozaYayınevi, Konya. 1995.
2. Gülçin, İ., Oktay, M., Kireççi, E. ve Küfrevioğlu, Ö.İ. (2003). Screening of anti-oxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*, 83: 371- 382.
3. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. , *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 10-121. 1999.
4. Gokce, Z., *The protective effect of pistacia vera L.(Pistachio) against to carbon tetrachloride (CCl4)-induced damage in Saccharomyces cerevisiae*. *Progress In Nutrition*, 22(4). 2020.
5. Gülçin, İ., Elias, R., Gepdiremen, A., Boyer, L. ve Köksal, E. (2007). A comparative study on the antioxidant activity of fringe tree (*Chionanthus virginicus* L.) extracts. *African Journal of and - . Biotechnology*.
6. Hu, J., *Oxidative stress and aging, free radicals in biology and medicine, an assignment in the graduate course, Free Radical and Radiation Biology Program B-180 Med Labs, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242-1181*, 77:222. 2001.
7. Yanbeyi, S., *Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Doktora Tezi, Samsun. 1999.
8. Sies, H., *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. *Experimental Physiology*, . 1997: p. 82: 291-295.
9. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J. , *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007: p. 39, 44-84.
10. Singh, R.P., Sharad, S., Kapur, S. , *Free radicals and oxidative stress neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants*. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 5 (3) 218-225. 2004.
11. Darley-Usmar, V., Halliwell, B. , *Blood radicals. Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system*. *Pharmaceutical Research*, 13 (5), 649-662. 1996.
12. Papas, A.M., Determinants of antioxidant status in humans. *Lipids*, 1996; 31, 77- 82.
13. Hamid, M., Liu, D., Abdulrahim, Y., Liu, Y., Qian, G., Khan, A., Gan, F., Huang, K. , *Amelioration of CCl 4 -induced liver injury in rats by selenizing Astragalus polysaccharides: Role of proinflammatory cytokines, oxidative stress and hepatic stellate cells*. *Res Vet Sci.*: 2017: p. 114:202-211. .
14. Gökçe, Z., *Nutritional Recommendations in Health Management During the Epidemic*. In: Bozkurt, İ. (ed.), *Health Management Theoretical Studies in the*

Light of Current Developments. . Özgür Publications., 2023.

15. Bagchi D, B.M., Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. 2000 *Toxicology*;148:187-97.
16. Ighodaro, O.M., Akinloye, O.A. , *First line defence antioxidants-superoxidedis-mutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their funda-mental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medici-ne*, 54:287–293. 2018.
17. Moradi, A., Ziamajidi, N., Ghafourikhosroshahi, A., Abbasalipourkabir, R., *Effects of vitamin A and vitamin E on attenuation of titanium dioxide nanoparticles-induced toxicity in the liver of male Wistar rats. Mol Biol Rep*, **46**(3), 2919-2932. 2019.
18. Vareltzis K, K.D., Gavriilidou E, Papavergou E, Vasiliadou S. 1997. Effectiveness of natural rosemary (*Rosmarinus offi cinalis*) extract on the stability of filleted and minced fish during frozen storage. *Z Lebensm Unters Fors ch A*, 205: 93- 96.
19. Al-Sayed, E., Abdel-Daim, M.M., Kilany, O.E., Karonen, M., Sinkkonen, J. , *Protective role of polyphenols from Bauhinia hookeri against carbon tetrachlori-de-induced hepato- and nephrotoxicity in mice. Ren Fail.*, **37**(7):1198-207. 2015.
20. Alahmad, A., et al., *Hypericum perforatum L.-Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles Exhibiting Antioxidant and Anticancer Activities. Nanomaterials (Basel)*, 2021. **11**(2).
21. Brankiewicz, A., et al., *Cytotoxic and Antioxidant Activity of Hypericum perfo-ratum L. Extracts against Human Melanoma Cells from Different Stages of Can-cer Progression, Cultured under Normoxia and Hypoxia. Molecules*, 2023. **28**(3).
22. Graf, E. and J.W. Eaton, *Antioxidant functions of phytic acid. Free Radic Biol Med*, 1990. **8**(1): p. 61-9.
23. Ghilan, A., et al., *One-Step Preparation of Carboxymethyl Cellulose-Phytic Acid Hydrogels with Potential for Biomedical Applications. Gels*, 2022. **8**(10).
24. Gladikostić, N., et al., *Essential Oils from Apiaceae, Asteraceae, Cupressaceae and Lamiaceae Families Grown in Serbia: Comparative Chemical Profiling with In Vitro Antioxidant Activity. Plants (Basel)*, 2023. **12**(4).
25. Aissani, N., F. Albouchi, and H. Sebai, *Anticancer Effect in Human Glioblasto-ma and Antioxidant Activity of Petroselinum crispum L. Methanol Extract. Nutr Cancer*, 2021. **73**(11-12): p. 2605-2613.
26. Mu, J., et al., *Protective effect of platinum nano-antioxidant and nitric oxide aga-inst hepatic ischemia-reperfusion injury. Nat Commun*, 2022. **13**(1): p. 2513.
27. Xue, T.T., et al., *Evaluation of antioxidant, enzyme inhibition, nitric oxide produ-ction inhibitory activities and chemical profiles of the active extracts from the me-dicinal and edible plant: Althaea officinalis. Food Res Int*, 2022. **156**: p. 111166.
28. ElSayed, A.I., et al., *The Impact of Drought Stress on Antioxidant Responses and Accumulation of Flavonolignans in Milk Thistle (Silybum marianum (L.) Ga-ertn). Plants (Basel)*, 2019. **8**(12).

29. Sivonová, M., et al., *The effect of Pycnogenol on the erythrocyte membrane fluidity*. Gen Physiol Biophys, 2004. **23**(1): p. 39-51.
30. Maritim, A., et al., *Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats*. J Biochem Mol Toxicol, 2003. **17**(3): p. 193-9.
31. Ahn, T.H., et al., *Ameliorative effects of pycnogenol on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage in rats*. Phytother Res, 2007. **21**(11): p. 1015-9.
32. Cho, K.J., et al., *Effect of bioflavonoids extracted from the bark of Pinus maritima on proinflammatory cytokine interleukin-1 production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7*. Toxicol Appl Pharmacol, 2000. **168**(1): p. 64-71.
33. Cheng, H. and G. Huang, *Extraction, characterisation and antioxidant activity of Allium sativum polysaccharide*. Int J Biol Macromol, 2018. **114**: p. 415-419.
34. Rauf, A., et al., *Garlic (Allium sativum L.): Its Chemistry, Nutritional Composition, Toxicity, and Anticancer Properties*. Curr Top Med Chem, 2022. **22**(11): p. 957-972.
35. Judzentiene, A., et al., *Antioxidant and Toxic Activity of Helichrysum arenarium (L.) Moench and Helichrysum italicum (Roth) G. Don Essential Oils and Extracts*. Molecules, 2022. **27**(4).
36. Kramberger, K., et al., *A Comparative Study of the Antioxidative Effects of Helichrysum italicum and Helichrysum arenarium Infusions*. Antioxidants (Basel), 2021. **10**(3).
37. Vujić, B., et al., *Composition, Antioxidant Potential, and Antimicrobial Activity of Helichrysum plicatum DC. Various Extracts*. Plants (Basel), 2020. **9**(3).
38. Galovičová, L., et al., *Thymus serpyllum Essential Oil and Its Biological Activity as a Modern Food Preserver*. Plants (Basel), 2021. **10**(7).
39. Pandiyan, I., et al., *Antioxidant, anti-inflammatory activity of Thymus vulgaris-mediated selenium nanoparticles: An in vitro study*. J Conserv Dent, 2022. **25**(3): p. 241-245.
40. Hu, S., et al., *Ganoderma lucidum polysaccharide inhibits UVB-induced melanogenesis by antagonizing cAMP/PKA and ROS/MAPK signaling pathways*. J Cell Physiol, 2019. **234**(5): p. 7330-7340.
41. Michael, H.S.R., et al., *A Folk Medicine: Passiflora incarnata L. Phytochemical Profile with Antioxidant Potency*. Turk J Pharm Sci, 2022. **19**(3): p. 287-292.
42. Viera, W., et al., *Phytochemical Composition and Antioxidant Activity of Passiflora spp. Germplasm Grown in Ecuador*. Plants (Basel), 2022. **11**(3).
43. Lela, L., et al., *Nanotechnological exploitation of the antioxidant potential of Humulus lupulus L. extract*. Food Chem, 2022. **393**: p. 133401.
44. Flórez, M., P. Cazón, and M. Vázquez, *Antioxidant Extracts of Nettle (Urtica dioica) Leaves: Evaluation of Extraction Techniques and Solvents*. Molecules, 2022. **27**(18).
45. Urbstaite, R., L. Raudone, and V. Janulis, *Phytogenotypic Anthocyanin Profiles and Antioxidant Activity Variation in Fruit Samples of the American Cranberry (Vaccinium macrocarpon Aiton)*. Antioxidants (Basel), 2022. **11**(2).

Bölüm 4

MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU VE REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI ¹

Şeyda CANDENİZ²

¹ Bu kitap bölümü doktora tezinden üretilmiştir.

Tezin adı: Miyofasiyal Ağrı Sendromunda Enstrüman Yardımlı
Yumuşak Doku Mobilizasyonu Ve Ekstrakorporeal Şok Dalga
Tedavisinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Yazar: Şeyda CANDENİZ

Danışman: Prof. Dr. Seyit ÇITAKER

² Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi, Kızılcahamam Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye. ORCID: 0000-0003-1318-6580,
Email: scuma@ankara.edu.tr



GENEL BİLGİLER

1.Tanım

Miyofasiyal ağrı, iritabl tetik noktalarla karakterize; ağrı, güçsüzlük, hareket limitasyonları ve tutukluk bulgularıyla seyreden kas ve fasyayı etkileyen bir kas iskelet sistemi rahatsızlığıdır [1]. Ayrıca gergin bantlar, lokal sıçrama reaksiyonu, lokal kas seğirmesi ve yansıyan ağrının saptanması MAS'ın patognomonik bulgularıdır [1]. Mevcut literatürde tetik noktalar ağrıların ana kaynağı olarak belirtilmektedir. Tetik noktalar; kas veya fasyasında palpe edilebilen gergin bant içerisinde yer alan aşırı hassas hiperirritabl noktalar olarak tanımlanır. Bu noktalar kompresyonda ağrılıdır ve yansıyan ağrı, yansıyan hassasiyet, motor fonksiyon bozukluğu ve otonomik sorunlar üretebilirler [2].

Bu kişilerde yaygın semptomlar olarak kaslarda gerginlik ve ağrı, gerilim tipi baş ağrısı, boyun ağrısı, baş dönmesi veya vertigo, sınırlı boyun eklem hareket açıklığı (EHA) görülebilmektedir [3].

2. Tarihçe

MAS; daha önceleri miyalji, miyozit, miyofasiit, fibromiyozit, kas strini ve yumuşak doku romatizması olarak adlandırılmıştır. Miyofasiyal ağrı ve tetik nokta tanımlaması ilk olarak 1942'de Travell ve Simons tarafından yapılmıştır.

Travell ve arkadaşı David Simons, birlikte yazdıkları "Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual" kitabında, miyofasiyal ağrı ve tetik noktalar hakkında yıllar süren gözlem ve çalışmalarını sunmuşlardır [4].

"Miyofasiyal" terimi, hem kasın hem de fasyanın semptomlara katkıda bulunabileceği görüşünden gelişmiştir. Geçmişten gelen adlandırma, kronik kas ağrısı ile birlikte bağ dokusunu kaplayan kasın inflamasyonunu ima eden "fibrosit"i içermektedir. Ancak güncel literatürde bu terimlerin yerini "miyofasiyal ağrı" terimi almıştır [5].

3.Epidemiyoloji

Mevcut literatüre baktığımızda genel popülasyonda MAS'ın kesin prevalansı hakkında net sonuçlara ulaşılamamaktadır. MAS için diagnostik kesin kriterlerin olmaması ve tanısının konulması ile ilgili yaşanan zorluklar nedeniyle benzer bulgulu hastalıklarla da karıştırılması epidemiyolojisinin hesaplanmasında sıkıntılara neden olmaktadır [6].

Çalışmalar MAS'ın kas-iskelet ağrısı vakalarında %30 ila % 93 arasında geniş yelpazede yer alabileceğini bildirmektedir. Bu epidemiyolojik geniş yelpazeyi doğru bir şekilde ele almak için, aktif ve latent tetik noktaları ayırt etmek önemli olabilir. Kas ağrısı şikâyeti bulunmayan erişkin popülasyonun

bile yaklaşık yarısında latent tetik nokta tespit edilmiştir [7-8].

Ayrıca MAS için genel popülasyonda büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Mevcut veriler küçük, seçilmiş gruplardandır ve araştırılan en büyük örnek, bir algoloji merkezine yapılan 283 ardışık başvuru-ruyu inceleyen bir çalışmadan alınmıştır [9]. Ek olarak bazı epidemiyolojik çalışmalarda, MAS tanısı için tanı kriterleri net olarak bildirilmemiştir ve değerlendiricilere tetik noktaların manuel palpasyonu için yeterli bir eğitim de verilmemiştir. MAS'ı teşhis etmek için kullanılan kriterlerin değişkenliği ve tetik noktaların tanı kriterleri için düşük güvenilirliği göz önüne alındığında, bu karmaşık ve zorlu durum belirsizliğin nedeni olarak düşünülebilir [3].

MAS için 27-50 yaş arası erişkinlerde etkilenimin daha fazla olduğu bildirilmiştir [10]. Başka bir epidemiyolojik çalışmada ise 20-40 yaş arası erişkinlerde bu görülme sıklığının %30 olduğu ve % 6'sında şiddetli semptomlar gösterdiği, dolayısıyla tedavi gerektirecek düzeyde olduğuna vurgu yapılmaktadır [11].

Prevalans konusunda olduğu gibi cinsiyetler açısından da MAS'dan etkilenim hakkında bir kesinlik bulunmamaktadır [8,12]. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda kadınların erkeklerden daha fazla etkilendiği bildirilmektedir. Giamberardino ve arkadaşlarının çalışmasında orta yaş düzeyindeki kadınlar da MAS prevelansı %65 olarak bildirilmektedir [6]. Bunu destekler nitelikte Drewes ve arkadaşlarının çalışmasındaki katılımcıların %65'i, Ga ve arkadaşlarının çalışmasındakilerin %92'si, Hong ve arkadaşlarının çalışmasının da %72,4'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır [13-15]. Cinsiyetler açısından bir farklılık olmadığını belirten çalışmalar da vardır [16]. Rollman ve arkadaşları ise cinsiyetler açısından farklılık olmadığına ancak kadınlarda ağrı, kısıtlılık yönünden erkeklere oranla etkilenim derecesinin daha fazla olduğuna vurgu yapmıştır [17].

4. Etiyoloji

MAS'ın etyolojisini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır [18]. Postür ve postüral paternler MAS gelişiminde önemli bir role sahiptir. Kısılan kaslar sonucu bozulan vücut dizilimi, kasların yanlış çekiş açısı ve gerimindeki değişiklikler gibi biyomekanik problemler kronik ağrı semptomlarını tetiklemektedir [19]. Uzun süren immobilitate, yanlış postür, ekstremitte eşitsizlikleri ve skolyoz gibi yapısal asimetri, başın anteriora tilti ve ergonomik olmayan koşullar mekanik predispozan faktörler arasındadır. Vitamin ve mineral eksikliği ile ilgili olarak magnezyum, selenyum, B12, folik asit ve çinko eksikliklerinin, ağrı ve diğer klinik nöropatilerin ve radikülopatilerin de ilgili spinal seviyede sensitizasyona ve bu segmentin inerve ettiği kaslarda MAS bulgusuna neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [20-23]. Kadınlar, tetik noktalarının aktivasyonuna karşı erkeklerden daha savunmasızdır. Bu durumun kadınlarda adet döngüsü sırasında meydana gelen hormonal de-ği-

şikliklerden ve menopoz ve dismenore gibi hormonal bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir [24]. Hipotiroidizm, obezite, hipoglisemi ve hiperürisemi dâhil metabolik bozukluklar ve ayrıca uyku yoksunluğu, kronik enfeksiyonlar ve romatizmal rahatsızlıkların (romatoid artrit ve osteoartrit), tetik noktaları etkinleştirdiği de gözlemlenmiştir [1].

Ayrıca umutsuzluk, depresyon, kaygı, stres gibi psikolojik faktörlerin de etkisiyle tetik noktaların aktivasyonu ve kronik ağrının devam etmesi biyopsikososyal model ile yakın bir ilişkiyi işaret etmektedir [25].

5. Patofizyoloji

Miyofasiyal tetik noktaların patofizyolojisi ile ilgili temel unsurlar ilk olarak 1990'ların ortalarında tanımlanmaya başlanmıştır. Daha sonraları yapılan çalışmalar MAS'ın patofizyolojisinin çok daha iyi anlaşılmasını sağlayacak kas içiği kavramı, radikülopatik model, enerji krizi teorisi ve motor son plak teorisi gibi çeşitli hipotezler sunmuşlardır. Her biri, MAS'ın semptom ve belirtilerinin bir kısmını açıklayabilecek unsurlar sağlamaktadır. Kas patofizyolojisinin ek yönlerini açıklayan yeni deneysel verilerin dahil edilmesiyle ortaya atılan bir diğer hipotez ise entegre tetik nokta hipotezidir. Entegre hipotez, birkaç önemli elektrofizyolojik ve histopatolojik araştırma bulgularını birleştirmekte ve bu hipotezleri içinde barındırmaktadır [26].

Motor son plak teorisinde tetik noktanın bulunduğu nöromusküler kavşaktaki motor son plakların disfonksiyonu sonucu artan asetilkolin (ACh) salınımının mekanizmadan sorumlu olduğunu ileri sürülmektedir. Bu konuda yapılan elektromiyografik çalışmalar, ACh reseptörü ve asetilkolinesteraz aktivitesindeki dalgalanmalarla ilişkili olduğu düşünülen spontan elektriksel aktiviteyi ortaya çıkarmıştır [5]. Artan ACh salınımı sonucu oluşan aksiyon potansiyelinin sarkolemmada kısa bir mesafede yayılım göstererek, az sayıda kontraktıl elemanda aktivasyona neden olabilmesi nedeniyle kas kısalmasından sorumlu tutulabileceği belirtilmiştir [12,27].

Enerji krizi teorisinde ise mekanizma dokular arasında biriken kalsiyum (Ca) ve yetersiz ATP varlığıyla açıklanmaktadır. Dokuya yönelik bir travma sonucu sarkoplazmik retikulumda biriken Ca serbestleşerek kontraktıl yapılarda kasılmaya neden olmaktadır. Bu kontrolsüz kasılma yetersiz ATP sebebiyle Ca pompalarının çalışmasını ve sarkoplazmik retikuluma taşınmasını engellemektedir. Bu durum kasın gevşeyememesine ve kontrolsüz kasılmanın sürekliliğine sebep olmaktadır. Bu sürekli kasılma bölgede refleks vazokonstriksiyona neden olarak lokal kan damarlarını komprese etmekte ve oksijen akışını engelleyerek bir enerji krizini ortaya çıkarmaktadır [26, 28, 29].

Kas ağrısı için tanımlanan radikulopatik model teorisi ise asıl uyarının nörolojik sebepler olduğunu; tetik noktaların ise bu sebeplere sekonder oluştuğunu savunmaktadır. Gunn tarafından geliştirilen bu modelde tetik nokta

oluşumu daima periferik nöropatiden veya radikülopatiden kaynaklanmaktadır [30]. Bununla birlikte MAS'da görülen duyuşal, motor ve otonomik bulguların da kas dışı bir patolojiden kaynakladığı ileri sürülmektedir [29,31]. Bu teoride nöropatinin segmental seviyede yoğun olduğu ve spinal yolun ağırlı uyaranlarla devamlı uyarılması ile ağrı eşikinin düştüğü belirtilmektedir. Eşik değerin düşmesiyle nosiseptif nörotransmitterler daha fazla salınmaktadır. Bu olay spinal segmental sensitizasyon olarak adlandırılmaktadır. Buna bağılı olarak motor ve duyuşal semptomlar meydana gelmektedir [32].

Kas içiği hipotezinin temelinde ise tetik nokta oluşumuna kas içiklerindeki intrafuzal liflerin uzaması veya bu liflerin kronik geriliminin neden olduğu yatmaktadır. Kas içikler, ağrı ve basınca duyarlı olduklarından meydana gelen bir kas travması bu içiklerde sempatik hiperaktiviteye neden olur. İntrafuzal liflerin sempatik innervasyonu, tetik noktalar ile ilişkili otonomik semptomların bir açıklaması olarak öne sürülmüştür. Kas ağrıları tekrarlı yaralanmalar veya travmalar sonucu oluşan tetik noktalar ve kas içiğindeki sempatik aktivite artışına bağlanmaktadır. Ayrıca emosyonel durumlar ve stresin de tetik noktalardaki EMG potansiyellerini arttırdığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, tetik noktaların çevresindeki bu EMG aktivitesinin kaynağının, işlevsiz kas içikler olduğu sonucuna varmışlardır [33-34].

Son olarak entegre tetik nokta hipotezinden de bahsedecek olursak bu teori motor son plaklarda aşırı miktarda nörotransmitter ACh salınımının sonucu görülen sarkomer kasılmalarına neden olan ve enerji krizini de içinde barındıran elektrofizyolojik ve histopatolojik araştırma bulgularını birleştirmektedir. İşlev bozukluğu olan sinir ucunun mekanik veya kimyasal uyarımı artmış sarkomer kontraksiyonuna neden olmaktadır. Bu kontrolsüz kasılmanın lokal metabolik bir aktiviteyi başlatarak bölgeye histamin, bradikinin, serotonin, potasyum, substans P, prostaglandin ve lökotrien gibi maddelerin serbestleşmesine neden olduğu belirtilmektedir. Bu metabolik aktiviteyi durdurmak için refleks vazokonstriksiyon meydana gelmesi ile dokuya gelen kan akımı azalmaktadır. Böylece ATP miktarı azalarak kasın enerji ihtiyacı karşılanamamakta ve bir enerji krizi meydana gelmektedir. Bu kriz, lokal hipoksiye ve sarkomerlerden gelen artan talebe bağılı olarak azalan oksijen arzı ile körüklenmektedir. Azalan oksijen saturasyonu sebebiyle görülen hipoksik durum doku pH'ında düşüşe ve asidik bir ortamın oluşmasına neden olmaktadır. Asidik ortamlar asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe etmekte ve bu aktiviteyi daha da aşağı regüle eden Kalsitonin Geniyle İlgili Peptidin (CGRP) dağıtımını arttırmaktadır. Ayrıca aktif tetik noktalardan CGRP ile birlikte bradikinin ve P maddesi gibi birçok nosiseptif kimyasalın salınımı da hızlanmaktadır. Böylece uzun süreli bu doku asitliği tetik nokta bölgelerinde daha yüksek P maddesi ve CGRP seviyelerine neden olur. Dorsal kök ganglionunda üretilen P maddesi ve CGRP nosiseptör terminallerine taşınmaktadır. P maddesi ve CGRP'nin kas içine salınması biyokimyasal ortamı etkilemekte

ve anormal ACh salınımının uzamasına neden olmaktadır. Arttırılmış nosiseptif girdinin ve bununla ilişkili uzamış nörokimyasal sürecin sonucu olarak dorsal boynuz nöronlarındaki nöroplastik değişiklikler merkezi ve spinal segmental duyarlılığa neden olabilmektedir. Böylece mekanizmayı kısır döngüye sokan bir süreç meydana gelmektedir [26].

Özetle artan ACh salınımı, azalan oksijen seviyesi, artan pH ve salınan inflamatuvar kimyasallar ve meydana gelen enerji krizine yanıt olarak Ca sarkoplazmik retiküluma geri pompalanamamakta ve kas kontrakte kalmaya devam ederek gergin bantları oluşturmaktadır. Bu durum kas nosiseptörlerinin uyarılmasına da neden olduğu için hassasiyet ve yansıyan ağrının da sebebini açıklamaktadır [35-36].

Bu sendromun patofizyolojisini açıklamaya yönelik yapılan sonografik ve elektrofizyolojik çalışmaları incelediğimizde kan akışı, ortamın asiditesi ve metabolik progresyon konusunda yukarıda bahsedilen hipotezlerin desteklendiğini görmekteyiz.

Yapılan sonografik çalışmalarla yumuşak doku ortamının kan damarları ve akış hızları incelendiğinde sağlıklı doku ve tetik noktaların kan akışı formlarında farklılıklar gözlemlenmiştir. Aktif ve latent bölgelerin komşuluğundaki arterlerin, normal dokudan daha sık retrograd diyastolik akış ile yüksek oranda pulsatil kan akışına sahip olduğu bildirilmiştir [37]. Yazarlar, akış formlarında varyasyonlara yol açabilecek iki faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. İlk olarak, kastaki inflamasyon nedeniyle kılcal damarların lokal vazokonstriksiyonundan kaynaklanan akış direncinde bir artış olması ihtimalinden bahsetmektedirler. İkinci olarak ise vasküler kompartmanda hacim artışı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Artan çıkış direncinin, kapiller/venöz yatağı sıkıştıran tetik noktadaki kas kontraktüründen, kompresif basınç uygulayan üst trapez kasının apeksinin geometrisi gibi anatomik faktörlerden, inflamasyona bağlı lokal vazokonstriksiyondan ve görüntüleme sırasında ultrason dönüştürücüsünün uyguladığı basınçtan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Vasküler kompartmandaki artış ve kan damarlarının genişlemesi ve anjiyogenezisin ise vasküler endotelial büyüme faktörü, kemotaktik ajanlar ve kemokinlerin seviyelerindeki artışla birlikte görülen doku hipoksisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bir nosiseptör ve bir kasın motor son plakları çakıştığında bir tetik noktanın meydana geldiğini öne süren elektrofizyolojik analizler de yayınlanmıştır [38-40]. 2015 yılında yapılan bir çalışma, tetik noktaların kas innervasyonu ile ilgili olabileceğini öne sürmüştür. Araştırmacılar, spinal sinirden ayrılan ve trapezius kasını innerve eden dorsal primer ramileri incelemek için 12 insan kadavrası kullanarak sinir ve kas liflerinin diseksiyon ve muayenesinden sonra, sinirin kasa ulaştığı innervasyon noktasının daha önce tanımlanmış tetik noktalarla aynı lokasyonda olduğunu bildirmişlerdir

[40]. Yapılan bir diğer çalışmada da yüzeyel EMG ölçümlerinde tetik noktalardaki elektriksel aktivitenin amplitüdü normal kasa kıyasla %20 oranında daha yüksek bulunmuştur [12].

Buraya kadar bahsettiğimiz tüm hipotezler ve çalışmalar MAS'ın semptom ve belirtilerinin bir kısmını açıklayabilecek unsurlar sağlasa da miyofasiyal ağrının mekanizmasının tam olarak çözüldüğünden bahsedemeyiz. Belirtilen hipotezlerin bazıları birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir. Sonuç olarak bu sendromun bir kaç hipotezin sentezlenmesi sonucu oluşuyor olması muhtemeldir.

6.Tanı Kriterleri

MAS tanısı, uygun bir öykü ve fizik muayeneye dayanır. MAS tanısında en sık kullanılan kriterler ise Simons ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve 1999'da revize edilen kriterlerdir. Buna göre, beş majör kriter ve en az bir minör kriter bulunması MAS tanısı için yeterlidir [3].

Major kriterler;

1. Lokalize spontan ağrı
2. Tetik noktadan yansıyan bölgede ağrı ve hassasiyet
3. Palpe edilebilen gergin bant
4. Gergin bantta bir noktada lokal hassasiyet
5. Hareket açıklığının kısıtlanması

Minör kriterler;

1. Tetik noktanın üzerine basmakla spontan ağrı ve değişen hassasiyet
2. Tetik nokta içine iğne yerleştirilmesiyle veya palpasyonla lokal seğirme yanıtı oluşması
3. Kas germe veya tetik nokta enjeksiyonu ile ağrının azalması

MAS'ta laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri MAS için tanısal olmayıp diğer hastalıkları ekarte etmede ayırıcı tanı olarak kullanılabilir [2,41].

Tetik noktanın ve çevre dokusunun özelliklerini ultrason görüntülemesi, vibrasyon sonoelektrografi ve doppler USG ile inceleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda tetik noktaların eliptik çevre dokuya göre daha hipoekoik alanlar olduğunu ve düşük amplitüdde titreştiğini, bu durumun da doku sertliğine bağlı olduğu belirtilmiş ancak aktif ve latent tetik nokta arasında belirgin fark izlenmemiştir. Doppler USG değerlendirmelerde ise aktif tetik noktaların yakınındaki küçük arterlerde oldukça dirençli vaskülarizasyon olduğu ve aktif tetik noktalarda latentlere oranla daha yüksek retrograd akış izlenmiştir [37,42].

Tetik noktaları anlamaya yönelik yapılan EMG çalışmalarında ise tetik noktanın bulunduğu kasta normal dokuya kıyasla farklı elektro fizyolojik değerler gözlemlenmiştir. Gergin bantta yer alan tetik noktalarda motor ünite elektriksel aktivitesinde artış bildirilmiştir [43].

Asemptomatik bireyler ile tetik noktası bulunan hastaların kasları yüzeysel elektromiyografi ölçümü yapılarak karşılaştırılmış, tetik noktalı kasta, normal kasa kıyasla amplitüd %20 kadar yüksek bulunmuştur [12].

Tanı detaylı bir öykü ve muayeneye dayandığından tetik noktaların teşhisi ve yerleşimi sırasında dikkate alınması gereken özellikler belirlenmiştir. İlk özellik, hastanın ağrının başlangıcına ilişkin öznel tanımlamasını dinlemeyi, ardından ağrı dağılımını nesnel olarak incelemeyi ve en yoğun ağrılı noktayı belirlemeyi içerir. Daha sonra, tetik noktaların palpasyonunu takiben yansıyan ağrı modelleri tanımlanır ve tetik noktaların mekanik olarak uyandırılmasıyla yansıyan ağrının tekrarlanabilir olup olmadığı not edilir [12].

7. Klinik Bulgular ve Semptomlar

7.1.Klinik Bulgular

Gergin bant

Kas içerisinde yer alan kısalmış, ağrılı ve sert bir grup kas lifidir. Gergin banttaki liflerde artmış gerilim ve kısalmış sarkomer varlığı kasın uzun eksenine dik açıda yapılan palpasyonda normal kas liflerinden ayırt edilebilir bir sertlikte hissedilir [44]. Gergin bandın palpasyonu yansıyan ağrıyı ortaya çıkartabilir. Gergin bandın ve tetik noktaların palpasyonu için düz, kısa ve derin palpasyon olmak üzere üç yöntem tanımlanmıştır. Düz palpasyon tekniği, klinisyenin etkilenen kas lifi boyunca parmağını kaydırarak cildi bir tarafa itmesidir. Varsa, klinisyen parmaklarının altından geçen gergin kas bandını hissedecektir. İkinci tekniğe kısa palpasyonu denir. Bu yöntem, klinisyenin, gergin bandı bulurken kas liflerini yuvarlayarak başparmak ve işaret parmağını kullanarak kası sıkıca kavramasını gerektirir. Üçüncü yöntemde derin palpasyon denir ve tetik noktanın yerini tespit etmek için kullanılır. Bu teknikte klinisyen, parmağını tetik noktayı içerdiği düşünülen kas alanı üzerine yerleştirir. Bu bölgeye basınç uygulandığında ağrı ve semptomlar yeniden oluşuyorsa tetik noktasının var olduğu varsayılır [12,45].

Tetik nokta

Tetik nokta, bir iskelet kasındaki gergin bant içerisinde yer alan, kompresyonla ağrılı ve palpasyon sırasında lokal seğirme yanıtı oluşturan fokal hassas noktalar olarak tanımlanmaktadır [4,41]. Bu noktaların basınç veya iğne ile stimülasyonunun başka bölgelerde etkiler oluşturmaları sebebiyle “tetik nokta” tanımlaması kullanılmaktadır [1,46]. Tetik noktalar vücudun herhangi bir yerinde bulunabilir, ancak genellikle bir iskelet kasının motor uç

plaklarının yakınlarında bulunurlar ve en yoğun bulunduğu kas ise trapezius kası olarak belirtilmektedir [47-48]. Klinik olarak trapezius kasında 6 adet tetik nokta alanı tespit edilmiş olup en sık olarak da üst trapez etkilenimi bildirilmektedir. Ayrıca bu tetik noktalar boyun, omuz, kolların proksimal kısmı ile dorsal bölgede de yerleşim gösterebilirler. Yaygın servikal tetik noktaların m. trapezius, m. levator skapula, m. infraspinatus, m. splenius kapitis, m. skalenius anterior ve m. skalenius medialis kaslarında bulunduğu çalışmalarla gösterilmiştir [49-50]. Bu kasların bir tanesinde bulanabileceği gibi birden fazla bölge ve kasta da yer alabilirler [46].

Travel ve Simons tetik noktalara özel kriterler belirlemişlerdir:

- Gergin bandı palpe ederken hissedilen sert alanın olması
- Gergin bant içinde hassas noktaların olması
- Gergin bant içinde yer alan bu hassas noktaya basınç uygulanması ile ağrı, parestezi oluşması
- Gergin banta uygulanan pincer palpasyon ile lokal seğirme yanıtının görülmesi

Tetik noktalar yapı, yerleşim ve özellik bakımından farklı isimlendirilirler;

Aktif tetik nokta: Gergin bant içindeki spontan ve sürekli ağrıya neden olan hassas noktalar aktif tetik nokta olarak isimlendirilir. Hastaların ana şikâyeti olan ağrının birincil sorumlusu olan yapılardır. Hem istirahatte hem aktivite de ağrı mevcuttur ve uyarıldıklarında yansıyan ağrıya neden olabilirler. Bu aktif noktalar kasın optimal boyuna dönmesine ve dizilimini korumasına engel olur ve kasın boyu kısalır. Bu biyomekanik problemler de kuvvet kayıplarına neden olabilirler [11-12].

Latent tetik nokta: Spontan ağrı oluşturmeyen fakat manuel veya iğne ile uyarılması sonucu ağrı görülen tetik noktalardır. Latent tetik noktalar bu sendromun prelinik sürecini oluştururlar. Postural bozukluklar, tekrarlı ve zorlayıcı kullanım ve travmalar gibi farklı uyaranlar sonucu aktif tetik noktalara dönüşebilirler [31,51].

Merkezi tetik nokta: Kasın motor son plak noktasında yer alan tetik noktalardır. Bu noktalar genellikle aktif formdadırlar ve bulundukları bölgedeki nosiseptörleri uyarak kasta gerilim ve enerji krizi oluşmasına neden olurlar [4].

Anahtar ve uydu tetik nokta: Yansıyan ağrı bölgesinde ortaya çıkan tetik noktaya uydu tetik nokta denir. Uydu tetik noktanın oluşmasına sebep olan birincil tetik nokta ise anahtar tetik nokta olarak isimlendirilir. Anahtar tetik noktalar inaktif hale geldiklerinde uydu tetik noktalar da pasif duruma geçebilirler [31].

Aksesuar tetik nokta: Kasların kemiğe yapışma noktalarında görülen tetik noktalar. Merkezi tetik noktaların oluşturduğu gerilim myotendinöz bölgelerde tetik noktalarla ilişkili entezopati oluşumuna neden olabilmektedir [4].

Lokal seğirme yanıtı

Lokal seğirme yanıtı fenomeni, tetik noktada gergin bandın palpasyonu veya iğnelenmesini takiben gergin bir bantta kasılmış kas liflerinin istemsiz omurilik refleksi kasılması olarak tanımlanabilir [4, 52]. Normal kaslarda görülmeyen bu istemsiz ve geçici kontraksiyon bulgusu MAS'a özgüdür [53]. Elle hissedilen gergin bir kas bandının yeri ve iğne girişinin neden olduğu lokal seğirme yanıtı, hastanın yaşadığı ağrının tetik noktalarla ilişkili olduğunu gösterir. Tetik noktada bu seğirme cevabının oluşturulması klinisyenin tecrübesine, ilgili kasın boyut ve derinliğine bağlıdır [54].

Sıçrama cevabı

Hastanın tetik noktaya uygulanan şiddetli palpasyon karşısında göstermiş olduğu yüzde asıklık, vücudu geriye çekme ve hatta bulunduğu yerden sıçrama şeklinde göstermiş olduğu davranışsal cevaptır [54].

7.2.Semptomlar

Ağrı

MAS'ta ağrı en sık görülen en önemli yakınmadır. Hastaların tanımladığı boyun ve sırt ağrıları radikülopatiyi taklit edebilir. Ağrının süresi, şiddeti, tipi ve lokalizasyonu farklılık gösterebilir. Hasta ani başlangıçlı ağrı tarif edebileceği gibi uzun süreli yüklenme ve zorlanma sonrası kronik bir ağrı da tanımlayabilir. Genellikle künt, bölgesel ve sızı şeklinde ağrı oluşturur. Tetik noktanın bulunduğu alanda yoğunlaşmış ağrı palpasyon ile daha uzaktaki bir bölgeye de yayılım gösterebilir. Bu bölgeler yansıma alanı olarak isimlendirilir. Ağrının derecesi ve yayılımı tetik noktanın hassasiyeti ile yakından ilişkilidir. Tetik noktaların kendine özgü ağrı desenleri vardır ve bu ağrı haritası dermatomal ya da sinir kökü yayılımı ile uyuşmaz. Örneğin Trapez kasının üst parçasında yer alan tetik noktalar mastoid çıkıntı, temporal alan, orbita bölgesi ve mandibulada yansıyan alanlar oluştururken; Sternokleido-mastoideus kasındaki tetik noktaların üst çene, yanaklar, gözün üst kenarı ve oksipital bölgede yansıyan ağrılar oluşturdukları gözlemlenmiştir [2].

Hareket limitasyonu

Gergin bant ve kas spazmına bağlı olarak EHA'da limitasyonlar görülür. Tetik noktanın bulunduğu kasta kısaltmalar oluşturması hareketin doğal sürecini etkilemektedir. Bu hareket kısıtlılığı ve tutukluk sıklıkla sabah saatlerinde belirgin olmakla birlikte aşırı fiziksel aktivite sonrası da hastalar tutukluk hissedebilirler [2].

Kas güçsüzlüğü

Tetik noktalar bulunduğu kas liflerinde kısılmaya neden olurlar ve kas atrofisi oluşturmaksızın kas gücünü de etkileyebilirler. Hareket sırasında oluşabilecek ağrılı kasılmadan kası korumak amacıyla görülen santral inhibisyon kasta görülen bu güçsüzlüğün nedenidir [2].

Uyku bozukluğu

Tetik nokta aktivasyonu nedeniyle görülen kronik ağrı durumu hastaların uyku düzenini bozmaktadır. Ağrı nedeniyle sık uyanma ve pozisyon değiştirmek uyku kalitesini etkileyebileceği gibi uyku problemleri de tetik nokta aktivasyonuna neden olabilir [55].

Anksiyete ve depresyon

MAS'ta görülen kronik ağrı bireyleri fiziksel, davranışsal ve emosyonel açıdan etkileyerek psikiyatrik problemlere neden olmaktadır. Uzayan ağrı nedeniyle ağrı eşliğinin düşmesi, aktivitelere ve günlük yaşama katılımda kısıtlanmaların görülmesi bireylerde stres, çaresizlik, üzüntü, anksiyete ve depresyona yatkınlık oluşturmaktadır. Servikal MAS'lı bireylerde depresyon eğilim düzeylerinin sağlıklı kontrollere oranla yüksek olduğu bildirilmektedir [56].

Yaşam Kalitesi

MAS'ta görülen uzamış ve şiddetli ağrı, fonksiyonel yetersizlik ve yorgunluk bireylerin günlük yaşamını olumsuz etkilemektedir [57]. Hastalık süresinin bireylerde fiziksel yetersizlik için en güçlü belirleyici olduğu ve bu yetersizliklerin hastanın günlük yaşam ve boş zaman aktivitelerini sınırlayıcı etkiye sahip olduğu bildirilmektedir [58].

8. Tedavi Yöntemleri

MAS tedavisinde oldukça geniş ve farklı tedavi yelpazesini içeren invaziv ve non-invaziv birçok tedavi uygulanmaktadır. Yüzeysel ısı ajanları, TENS, ultrason, lazer, ESWT, balneoterapi, masaj, yumuşak doku mobilizasyonu, kuru iğneleme, iskemik kompresyon, tetik nokta enjeksiyonu, sprej ve germe, akupunktur, egzersiz ve farmakolojik ajanlar uygulanan tedaviler arasında yer almaktadır. Tedavi planlanmadan önce varsa travma, postür bozukluğu, kas dengesizlikleri gibi biyomekanik problemler, uyku bozuklukları, kronik enfeksiyon varlığı, stres, hormonal ve metabolik bozukluklar gibi sistemik durumlar detaylıca değerlendirilmeli ve ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Tedavide amaç tetik noktaların inaktivasyonunun sağlanması, ağrı döngüsünün kırılması ve eklem hareket açıklığının restorasyonudur. Tetik noktaların oluşumuna neden olan faktörleri belirlemek, yeniden oluşumunu önlemek, gerekiyorsa hastayı yaşam tarzını değişikliğine teşvik etmek ve bütüncül tedavi yaklaşımları planlamak önemlidir [59-63].

8.1. Farmakolojik tedavi

MAS' lı hastalarda ağrıyı azaltmak, kasların gevşetilmesi ve antiinflamatuvar etkilerinden yararlanmak amacıyla tedaviye yardımcı olarak medikal tedavilerden yararlanılabilir. Antiinflamatuvarlar, miyorelaksanlar, opioidler, non opioid analjezikler bu amaçlarla tercih edilmektedir. Ayrıca uyku problemleri ve varsa depresyonu düzeltmek için antidepresanlar tedaviye eklenebilir [35,64]. Kas gevşeticilerin kullanımının korse görevi gören koruyucu kasları gevşetebileceği, tetik noktalara binen yükün arttırılmasını ve ağrıyı agreve edebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir [2].

8.2. Yüzeysel ısı uygulaması (Hot Pack)

Ağrının ve spazmın azaltılması, dokunun gevşetilmesi ve dolaşımın arttırılması amacıyla yüzeysel ısı ajanlarına tedavide yer verilmektedir. Hot pack (HP) en çok tercih edilen yüzeysel ısı ajanıdır. Kondüksiyon yoluyla subkuten dokuya sınırlı yüzeysel ısınma sağlayan HP' ler 60-70 dereceye kadar ısıtılarak havluya sarılıp tetik nokta bulunan kas üzerine yerleştirilir. Isının fizyolojik etkilerinden yararlanılarak kanın sirkülasyonunun arttırılması, ağrıya neden olan kimyasalların dolaşıma katılması, tetik noktaların hassasiyetinin azaltılması ve gergin bantların gevşetilmesi amaçlanır [65-66].

8.3. Derin ısı uygulaması (Ultrason)

Ultrason termal ve biyofiziksel etkileri nedeniyle konvansiyonel fizyoterapide sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek frekanslı elektrik akımlarının piezoelektrik kristalleri vasıtasıyla ses dalgalarına dönüştürülmesinden elde edilen tedavi edici bir ajandır. Derin ısıtıcı özelliği en bilenen etkisi olmakla birlikte, dokuların birleşim yerlerinde ısı artışı, sıkışma ve genleşme hareketlerinin oluşturduğu mikromasaj etkisi de bulunmaktadır [67]. Ultrasonun MAS hastalarında doku metabolizmasını ve viskoelastisitesini arttırdığı, ağrıyı, kas spazmını ve eklem hareket açıklığını limitasyonlarını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı çalışmalarda bildirilmiştir [60, 68-70].

8.4. Transkutanöz nöromüsküler elektrik stimülasyonu

Akut ve kronik ağrıda kullanılan Transkutanöz nöromüsküler elektrik stimülasyonunun (TENS) etki mekanizması için en kabul gören teori kapı kontrol teorisidir. TENS, spinal kordun dorsal boynuzuna sinaps yapan geniş çaplı afferent sinirleri uyarak ve küçük çaplı afferent sinirlerden gelen nosiseptif sinyalleri azaltan inhibitör sinirleri aktive ederek çalışır [71-72]. Ayrıca endojen opioid salınımını aktive ederek, lokal vazodilatasyon oluşturarak metabolitlerin uzaklaştırılması yoluyla da ağrı üzerinde etki sağladığı kabul edilen görüşler arasındadır [73-74]. Tetik noktalara ve yansıyan alanlara uygulama yapılarak hassasiyetin ve ağrının azaltılması amaçlanır [75].

8.5. Lazer

Yoğunlaştırılmış ışık anlamına gelen lazer ‘Light amplification by stimulated emission of radiation’ kelimelerinin kısaltmasıdır. Lazer ışınlarının analjezik, anti-inflamatuar, doku uyarıcı ve yenileyici etkileri nedeniyle fizyoterapi ve rehabilitasyonda kullanımı yaygındır [76]. Lazer ışınları dalga boyları ile uyumlu derinlik ve özellikle dokuya enerji taşıyarak hücrenin metabolizmasını ve hücre zarının iyonlara geçirgenliğini artırarak dokuyu stimüle ederler. Lazer ışınları doku ısısında belirgin farklılığa yol açmazlar. Bu sayede hem akut hem de kronik ağrıyı azaltmak amacıyla kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanılırlar [77-78]. MAS tedavisinde kısa dönem ağrı üzerine etkileri oldu ğunu bildiren çalışmalar olsa da kanıt düzeyi yüksek değildir [31].

8.6. Egzersiz

MAS rehabilitasyonunda ağrının ortadan kaldırılması, kasın optimal uzunluğuna döndürülmesi ve biyomekanik dizilimin düzenlenmesi amaçlanır. Rehabilitasyonda öncelikle ağrının ana kaynağı olan tetik noktalara yoğunlaştırılması gerekmektedir. Tetik noktaların etkisiz hale getirilmesi ve altta yatan faktörlerin ortadan kaldırılması, vücut diziliminin yeniden sağlanması programın ana amacı olmalıdır. Tetik noktaların aktif oldu ğu akut dönemlerde pasif germe egzersizleri ile başlamanın uygun oldu ğu belirtilmektedir. Germe egzersizlerinin aktin-miyozin kompleksindeki moleküler mesafeyi arttırdığı ve sarkomer boyunda uzamaya yol açtığı, aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerde azalma ve mitokondrial biyogeneziste artış sağladığı ve dolaşımı arttırarak tetik noktadaki enerji krizini kesintiye uğrattığı bildirilmektedir [79-81]. Bu sebeple MAS tedavisinde kasın optimal uzunluğ a ulaştırılması ve tetik noktanın elimine edilerek ağrı döngüsünün kırılması ve varsa eklem hareket açıklığındaki limitasyonların giderilmesi amacıyla germe egzersizlerinden yararlanılır [41]. Tetik noktanın bulundu ğu kas aktif ya da pasif olarak mevcut hareket açıklığı boyunca ağrı sınırına kadar hafifçe gerilir. Dokudaki yapışıklıkları giderip gerginlikleri azaltmak amacıyla düşük şiddette uzun süreli yapılan bu germe ve gevşetmeler miyofasiyal kompartmandaki basıncı azaltıp dokuyu rahatlatmaktadır [82]. Kas ağrılıyken yapılan germeler ağrı ve spazmda artışla da sonuçlanabileceğinden öncesinde sıcak paket uygulamaları ya da soğuk spreyley ile ağrının baskılanmasının daha etkili gerilme ve gevşeme sağlayabileceğ i araştırmacılar tarafından önerilmektedir [83-84].

Tetik nokta hassasiyeti giderildikten sonra verilecek egzersizler sadece bölgesel olmamalı ve gövde stabilizasyonunu ve postural egzersizleri de içermelidir [85-86]. Tedavinin başlangıcında yapılacak olan kuvvetlendirme egzersizlerinin ağrıyı ağırlaştıracağı belirtilmektedir. Ağrı rahatlatılıp eklem hareket açıklığı tekrar kazandırıldıktan sonra tedavide kuvvetlendirme egzersizlerine de yer verilmesi gerekmektedir. Vücut farkındalığı ve gevşeme

egzersizlerinin de ağrıda azalma sağlayıp psikososyal iyilik hali oluşturduğu ve motivasyonu arttırdığı bildirilmiştir [87-88]. Ayrıca aerobik egzersizlerin de tedavi protokolüne eklenmesinin önemi vurgulanmıştır [32,36]. Uygulanan germenin tetik noktada ve yansıyan bölgelerdeki ağrıda rahatlama sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur [1-2].

8.7. İskemik kompresyon

Tetik nokta kompresyonu, parmak basıncı, shiatsu ve akupressure olarak da bilinen iskemik kompresyon tekniği yüzeysel yerleşimli tetik noktalar üzerine bası uygulaması esasına dayanır. Özel bir cihaz gerektirmez ve uygulama kolaydır. Bu teknikte uygulanan basınçla önce bölgeye gelen kan akımı bloke edilerek iske mi oluşturulur sonrasında ise basıncın ortadan kalkmasıyla kan akımı hızlandırılarak dokunun iyileşmesi stimüle edilir [89]. Kompresyonun tetik noktadaki intersitisyel sıvıdan laktatın salınımını aktive ettiği ve ortamın biyokimyasal yapısını değiştirerek ağrıda azalma ve eşik değ erinde artış sağladığı ö ne sürülmüştür [90]. Yapılan bir çalışmada germe egzersizi ile kombine iskemik kompresyon uygulamasının aktif hareket iç eren egzersizden daha etkili olduğu bildirilmiştir [91]. Fryer ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da iskemik kompresyonun sham uygulamadan anlamlı düzeyde etkin olduğu bulunmuştur [92].

8.8. Kuru iğ ne

Kuru iğ neleme yönt emi akupunktur iğ neleri veya ince uç lu enjektörler yardımıyla tetik noktaların iğ nelenmesi yoluyla uygulanan lokal bir tedavi yöntemidir. Tetik noktaya batırılan iğ nenin dorsal mekanoreseptif sistem yoluyla A delta liflerini aktive ettiği ve dorsal boynuzda inhibitör internöronlarda opioid peptid salınımı ile ağ rının blokajını sağladığı belirtilmektedir [93-94]. Ayrıca kasın gevş etilmesi ve dolaş ımın arttırılması yoluyla dokuda biriken ağ rıya ve inflamasyona neden olan maddelerin dolaşı ma katılarak bölgeden uzaklaştırılması sağlanır [5]. Tetik noktaya yüzeysel ve derin olmak üzere iki şekilde uygulama yapılabilir. Yapılan çalışmalarda uygulama sonrası lokal ve yansıyan ağ rıda ve gerginlikte azalma, eklem hareket açıklığında artış bildirilmektedir [95-96].

8.9. Akupunktur

Vücutta belirli meridyenler üzerindeki akan enerjilerin bozulması sonucu meydana gelen rahatsızlıkların anatomik bazı noktaların uyarılması yoluyla tedavi edilmesi olarak tanımlanmaktadır [97]. Tetik noktanın stimülasyonu ile endojen opioidlerin salınımının arttırdığı ve doku, sinir ve dolaş ım üzerine de olumlu etkileri olduğu çalışmalarda bildirilmiştir [98-100]. Ayrıca yapılan bir çalışma tetik noktaların yansıyan alanları ve enerji meridyenleri arasında %76 oranında benzerlik olduğunu bildirmiştir [101].

8.10. Tetik nokta enjeksiyonu

Tetik noktaların inaktive edilmesi ve semptomların düzeltilmesi amacıyla kas içine izotonik salin, lokal anestezi, steroidler ve botulinum toksin gibi maddeler verilerek yapılan enjeksiyon uygulamasıdır [6,102]. Enjeksiyon yoluyla kısalmış gergin banttaki hassas kontraktıl elemanların anormal yapısının hasarlanarak ortadan kaldırılması ve hiperirritabl sinir liflerinin sensitizasyonunun azaltılması ve vazodilatasyon yoluyla dolaşımın artırılması amaçlanır [14]. En sık lidokain gibi lokal anestezi, düşük dozlarda tetik noktaya enjekte edilir. Bu işlem sırasında lokal ve yansıyan ağrı, lokal seğirme yanıtı gergin banttaki tetik noktanın doğru tespitinin yapıldığını gösterir. Enjeksiyon yapıldıktan sonra ağrıda ve spazmda azalma beklenir. Ağrının azalmaması da enjeksiyonun tetik noktaya ulaşmadığını gösterir [2].

8.11. Masaj

Masaj kas spazmının azaltılması, adezyonların ortadan kaldırılması, dolaşımın artırılması ve ağrının azaltılması amacıyla MAS tedavisinde kullanılabilir. Mekanik ve fizyolojik etkileri sayesinde dokunun mobilize edilerek miyofasyal kompartmadaki basıncın azaltılması ve bu sayede kan ve lenf dolaşımının düzenlenmesi, mekanoreseptörlerin stimülasyonu ile kapı kontrol mekanizmasının aktive edilmesi ve endojen opioidlerin salınımının artırılması yoluyla kas tonusu ve ağrıda önemli faydalar sağlar [103-104]. Çalışmalar masajın germe egzersizleri ile birlikte uygulandığında tetik nokta sayısını ve kas spazmını azalttığı ve basınç ağrı eşikliğini yükselttiği yönünde veriler sunmuştur [105-106].

8.12. Balneoterapi

Balneoterapi, termomineral suların, banyo, içme ve inhalasyon yoluyla tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Kas iskelet sistemi hastalıklarında balneoterapi ağrının, eklem limitasyonlarının ve doku spazmının azaltılması amacıyla kullanılır [107]. Endojen antinositif reaksiyonların aktivasyonu, kimyasal maddeler yoluyla, ağrı nedenini azaltarak veya ortadan kaldırarak ve psikolojik etki yoluyla ağrı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Termal etki gama liflerinin aktivasyonunu azaltarak ve dolaşımı artırarak, opioid peptitlerin salınımını artırarak ağrıyı ve kas spazmı üzerinde etki eder ve gevşeme sağlar [108].

8.13. Enstrüman yardımıyla yumuşak doku mobilizasyonu

EYYDM, kas-iskelet sistemi ve miyofasiyal sorunlar ile ilişkili ağrı ve işlev bozukluklarını gidermek amacıyla ergonomik olarak tasarlanmış aletler yardımıyla yapılan bir tür miyofasiyal gevşetme tekniğidir [109]. Terapötik mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte bu yöntemin kontrollü mikro travma oluşturarak ve fibroblastik aktiviteyi artırarak kollajen onarımı ve sentezi yoluyla bağ dokusunun yeniden şekillendirilebildiğini ve eks-

traselüler matrikste bulunan adezyonları çözerek uzayabilirliği arttırdığı belirtilmektedir [110-111].

Teknik miyofasiyal ağrı, fasyal kısıtlılıklar, limitli eklem hareketleri, akut ya da kronik yumuşak doku disfonksiyonlarında, yara iyileşmesinde tedavi amaçlı kullanılabileceği gibi doku elastikiyetini arttırdığı için yaralanmalara karşı koruyucu bir yöntem olarak da tercih edilebilir [112-113]. Miyofasiyal bozuklukların tedavisinde fasyal kısıtlanmalar sonucu besin ve oksijen akışı kısıtlanan dokuyu mobilize edici uyarılar kullanılır [114]. Bu sayede fasya kısıtlamalarını ve kas gerginliğini azaltarak, skar dokusunu parçalayarak, yumuşak dokudaki travmatik hasarı hafifleterek doku rejenerasyonunu, işlevselliği veya eklem hareket açıklığını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir [112,115,116]. Tedavi edilen yumuşak dokularda bulunan mekanik duyarlı nöronları uyarak ağrının kontrolünde nöromodülatör bir rol oynadığı varsayılmıştır [111]. Ayrıca, 3. Uluslararası Konnektif Dokular (CONNECT) Konferansı'ndan gelen fikir birliği bildirisi, EYYDM'nin kısa vadeli esnekliği geliştirebileceğini, iyileşmeyi artırabileceğini ve kas ağrısını azaltabileceğini öne sürmüştür [117].

8.14. Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi

ESWT yüksek amplitüdlü ses dalgalarını vücudun istenilen bölgesine ileterek mekanik uyarıyı biyolojik bir tepkiye dönüştüren non invaziv bir tedavi yöntemidir. ESWT'de kullanılan şok dalgaları, enerjiye sahip olan ve üç boyutlu bir uzayda hareket eden kısa dalga boyuna ve yüksek amplitüde sahip basınçlı sonik darbelerdir [118-119]. Etki mekanizması ani basınç değişikliklerinin doku üzerinde mekanik etkiler oluşurmasıyla gerçekleşmektedir. Şok dalgalarının iskemik kasta anjiyogenezis yoluyla kanlanmayı arttırdığı, iyon kanallarının fonksiyonlarını, kalsifik depoların rezorbsiyonunu, ağrıda hafifletmeyi ve P maddesinin üretimini modüle ettiği bildirilmiştir [120]. ESWT uygulamasının MAS'lı bireylerde tetik nokta sayısını ve hassasiyetini azalttığı; basınç ağrı eşiği, eklem hareket açıklığı ve yaşam kalitesini arttırdığını belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır [121].

KAYNAKÇA

1. Uyar, M. (2000). Miyofasyal ağrı sendromu ve diğer muskuloskeletal kökenli ağrılar. Ağrı. Erdine S (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 387-396.
2. Simons, D. G., Travell, J. G., and Simons, L. S. (1999). Travell and Simons' myofascial pain and dysfunction: upper half of body (Vol. 1). USA: Lippincott Williams and Wilkins, 81-88.
3. Lucas, N., Macaskill, P., Irwig, L., Moran, R., and Bogduk, N. (2009). Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. The Clinical Journal of Pain, 25(1), 80-89.
4. Travell, J. G., and Simons, D. G. (1992). Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual (Vol. 2). USA: Lippincott Williams and Wilkins, 165-183.
5. Shah, J. P., Thaker, N., Heimur, J., Aredo, J. V., Sikdar, S., and Gerber, L. (2015). Myofascial trigger points then and now: a historical and scientific perspective. Journal of Physical Medicine Rehabilitation, 7(7), 746-761.
6. Giamberardino, M. A., Affaitati, G., Fabrizio, A., and Costantini, R. (2011). Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 25(2), 185-198.
7. Hubbard, J. E. (2010). Myofascial trigger points. What physicians should know about these neurological imitators. Minnesota Medicine, 93(5), 42-45.
8. Robinson, J. P., and Arendt-Nielsen, L. (2007). Muscle pain syndromes. In Physical Medicine and Rehabilitation, USA: WB Saunders Company, 989-1020.
9. Fishbain, D. A., Goldberg, M., Meagher, B. R., Steele, R., and Rosomoff, H. (1986). Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. Pain, 26(2), 181-197.
10. Tantanatip A, Chang KV. (2022). Myofascial Pain Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
11. Travell, J. G., and Simons, D. G. (1992). *Myofascial pain and dysfunction: The Trigger Point Manual* (Vol. 2). USA: Lippincott Williams and Wilkins, 26-27.
12. Cummings, M., and Baldry, P. (2007). Regional myofascial pain: diagnosis and management. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 21(2), 367-387.
13. Ga, H., Choi, J. H., Park, C. H., and Yoon, H. J. (2007). Acupuncture needling versus lidocaine injection of trigger points in myofascial pain syndrome in elderly patients a randomised trial. *Acupuncture in Medicine*, 25(4), 130-136.
14. Hong, C. Z. (1994). Lidocaine injection versus dry needling to myofascial trigger point. The importance of the local twitch response. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 73(4), 256-263.
15. Drewes, A. M., and Jennum, P. (1995). Epidemiology of myofascial pain, low back pain, morning stiffness and sleep-related complaints in the general population.

Journal Musculoskeletal Pain, 3(1), 68.

16. Ramon, S., Gleitz, M., Hernandez, L., and Romero, L. D. (2015). Update on the efficacy of extracorporeal shockwave treatment for myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *International Journal of Surgery*, 24(1), 201-206.
17. Rollman, G. B., and Lautenbacher, S. (2001). Sex differences in musculoskeletal pain. *The Clinical Journal of Pain*, 17(1), 20-24
18. Şendur, Ö., ve Kahvecioğlu F.(2015) *Ağrılı kas sendromları*: Editör: Oğuz H. Tıbbi Rehabilitasyon. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1011-24.
19. Pesco, M. S., Chosa, E., and Tajima, N. (2006). Comparative study of hands-on therapy with active exercises vs education with active exercises for the management of upper back pain. *Journal of Manipulative and Physiological therapeutics*, 29(3), 228-235.
20. Letchuman, R., Gay, R. E., Shelerud, R. A., & VanOstrand, L. A. (2005). Are tender points associated with cervical radiculopathy? *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(7), 1333-1337.
21. Chu, J. (1997). Does EMG (dry needling) reduce myofascial pain symptoms due to cervical nerve root irritation? *Electromyography and clinical neurophysiology*, 37(5), 259-272.
22. Turki, K.M., M.H. Al-Osami, and R.I. Naji (2012). Zinc and selenium status in iraqi patients with fibromyalgia syndrome. *I Jour Adv Eng Tech*, 3, 105-107.
23. Barros-Neto, J.A., et al.(2016). Selenium and zinc status in chronic myofascial pain: serum and erythrocyte concentrations and food intake. *PLoS One*, 11(10), e0164302.
24. Gregory, N. S., & Sluka, K. A. (2014). *Anatomical and physiological factors contributing to chronic muscle pain. In Behavioral Neurobiology of Chronic Pain*. Springer, Berlin, Heidelberg, 327-348.
25. Crofford, L. J. (2015). Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 29(1), 147-155.
26. Simons, D. G. (1996). Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *Journal of musculoskeletal pain*, 4(1-2), 93-122.
27. Malanga, G. A., & Colon, E. J. C. (2010). Myofascial low back pain: a review. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 21(4), 711-724.
28. Thompson JM.(1996). *The diagnosis and treatment of muscle pain syndromes. Physical Medicine Rehabilitation*. Braddom RL, Buschbacher RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews DJ, Sinaki M (editors). Philadelphia: WB. Saunders Company, 893-914.
29. Sola, A., *Myofascial pain syndromes*. Bonica's management of pain, 2001.
30. Gunn, C.C. and P.D. Wall (1996). *The Gunn approach to the treatment of chronic pain: intramuscular stimulation for myofascial pain of radiculopathic origin*. London: Churchill Livingstone, 218-221.

31. Huguenin, L. K. (2004). Myofascial trigger points: the current evidence. *Physical therapy in sport*, 5(1), 2-12.
32. Yap, E. C. (2007). Myofascial pain-an overview. *Annals-Academy of Medicine Singapore*, 36(1), 43.
33. Hubbard, D. R., & Berkoff, G. M. (1993). Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine*, 18(13), 1803-1807.
34. Rachlin, E. S., and Rachlin, I. S. (2002). *Myofascial pain and fibromyalgia*. St. Louis: Mosby, 234-44.
35. Yap, E. C. (2007). Myofascial pain-an overview. *Annals-Academy of Medicine Singapore*, 36(1), 43.
36. Borg, S. J., and Simons, D. (2002). Focused review: myofascial pain. *Archives Physical Medicine Rehabilitation*, 83, 40-9.
37. Ballyns, J. J., Shah, J. P., Hammond, J., Gebreab, T., Gerber, L. H., and Sikdar, S. (2011). Objective sonographic measures for characterizing myofascial trigger points associated with cervical pain. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30(10), 1331-1340.
38. Edwards, J., and Knowles, N. (2003). Superficial dry needling and active stretching in the treatment of myofascial pain—a randomised controlled trial. *Acupuncture in Medicine*, 21(3), 80-86.
39. Hsieh, Y. L., Kao, M. J., Kuan, T. S., Chen, S. M., Chen, J. T., and Hong, C. Z. (2007). Dry needling to a key myofascial trigger point may reduce the irritability of satellite MTrPs. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(5), 397-403.
40. Tough, E. A., White, A. R., Cummings, T. M., Richards, S. H., and Campbell, J. L. (2009). Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Pain*, 13(1), 3-10.
41. Aydın, R., N. Şen, ve Ellialtıoğlu, A. (2000). *Eklem dışı romatizmal hastalıklar. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 299-320.
42. Sikdar, S., Shah, J. P., Gilliams, E., Gebreab, T., and Gerber, L. H. (2008). Assessment of myofascial trigger points (MTrPs): a new application of ultrasound imaging and vibration sonoelastography. In *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 5585-5588.
43. Hubbard, D. R., & Berkoff, G. M. (1993). Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine*, 18(13), 1803-1807.
44. Aydın, R., N. Şen, ve Ellialtıoğlu, A. (2000). *Eklem dışı romatizmal hastalıklar. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 299-320.
45. Lavelle, E. D., Lavelle, W., and Smith, H. S. (2007). Myofascial trigger points. *Anesthesiology Clinics*, 25(4), 841-851.
46. Friction, J. R., Kroening, R., Haley, D., and Siegert, R. (1985). Myofascial pain synd-

- rome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surgery, oral Medicine, oral Pathology*, 60(6), 615-623.
47. T. Y. Lin, M. J. Teixeira, and H. H. S. Kaziyama, (2008) *DorSndrome dolorosa mi-ofascial e dor músculo-esquelética*, ROCA, 1st edition, Brazil: São Paulo, 659.
 48. Dommerholt, J. (2004). Dry needling in orthopedic physical therapy practice. *Orthop Phys Ther Pract*, 16(3), 15-20.
 49. Sarrafzadeh, J., Ahmadi, A., and Yassin, M. (2012). The effects of pressure release, phonophoresis of hydrocortisone, and ultrasound on upper trapezius latent myofascial trigger point. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(1), 72-77.
 50. Akamatsu, F. E., Ayres, B. R., Saleh, S. O., Hojaij, F., Andrade, M., Hsing, W. T., and Jacomo, A. L. (2015). Trigger points: an anatomical substratum. *BioMed Research International*, 2015(1), 5.
 51. Gerwin, R. D. (2001). Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. *Current Pain and Headache Reports*, 5(5), 412-420.
 52. Hong, C. Z. (1994). Persistence of local twitch response with loss of conduction to and from the spinal cord. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 75(1), 12-16.
 53. Saxena, A., Chansoria, M., Tomar, G., and Kumar, A. (2015). Myofascial pain syndrome: an overview. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 29(1), 16-21.
 54. Dexter, J., and Simons, D. G. (1981). Local twitch response evoked by palpation and needle penetration of a trigger point in human muscle. *PAIN*, 11, 279.
 55. Sayar, K., Arikan, M., and Yontem, T. (2002). Sleep quality in chronic pain patients. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(9), 844-848.
 56. Dündar, Ü., Güven, A. A., Kocaoğlu, A. S., Kale, H., & Kartal, S. (2015). Pain, Depression and Quality of Life in Patients with Chronic Cervical Miyofascial Pain Syndrome. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(6), 766-770.
 57. Çeliker, R., Atalay, A., and Guven, Z. (2010). Health-related quality of life in patients with myofascial pain syndrome. *Current Pain and Headache Reports*, 14(5), 361-366.
 58. Duyur Çakıt, B., Genç, H., Altuntaş, V., and Erdem, H. R. (2009). Disability and related factors in patients with chronic cervical myofascial pain. *Clinical Rheumatology*, 28(6), 647-654.
 59. Renan-Ordine, R., Alburquerque-Sendín, F., Rodrigues De Souza, D. P., Cleland, J. A., and Fernández-De-Las-Penas, C. (2011). Effectiveness of myofascial trigger point manual therapy combined with a self-stretching protocol for the management of plantar heel pain: a randomized controlled trial. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 41(2), 43-50.
 60. Aktürk, S., Kaya, A., Çetintaş, D., Akgöl, G., Gülkesen, A., Kal, G. A., ve Güçer, T. (2018). Comparison of the effectiveness of ESWT and ultrasound treatments

- in myofascial pain syndrome: randomized, sham-controlled study. *Journal of Physical Therapy Science*, 30(3), 448-453.
61. Liu, L., Huang, Q. M., Liu, Q. G., Ye, G., Bo, C. Z., Chen, M. J., and Li, P. (2015). Effectiveness of dry needling for myofascial trigger points associated with neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(5), 944-955.
 62. Cagnie, B., Castelein, B., Pollie, F., Steelant, L., Verhoeven, H., and Cools, A. (2015). Evidence for the use of ischemic compression and dry needling in the management of trigger points of the upper trapezius in patients with neck pain: a systematic review. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(7), 573-583.
 63. Luan, S., Zhu, Z. M., Ruan, J. L., Lin, C. N., Ke, S. J., Xin, W. J., and Ma, C. (2019). Randomized trial on comparison of the efficacy of extracorporeal shock wave therapy and dry needling in myofascial trigger points. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(8), 677-684.
 64. FC, C. (2003). Kronik ağrı, depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar. *Dahiliye ve Psikiyatri*, 1, 7-44.
 65. Hou, C. R., Tsai, L. C., Cheng, K. F., Chung, K. C., and Hong, C. Z. (2002). Immediate effects of various physical therapeutic modalities on cervical myofascial pain and trigger-point sensitivity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(10), 1406-1414.
 66. Srbely, J. Z. (2010). New trends in the treatment and management of myofascial pain syndrome. *Current Pain and Headache Reports*, 14(5), 346-352.
 67. Kalyon, T.(2001). *Elektroterapi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 129-140.
 68. Aridici, R., Yetisgin, A., Boyaci, A., Tutoglu, A., Bozdogan, E., Dokumaci, D. S., and Boyaci, N. (2016). Comparison of the efficacy of dry needling and high-power pain threshold ultrasound therapy with clinical status and sonoelastography in myofascial pain syndrome. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(10), 149-158.
 69. Kısaoğlu, S., Erdem, H. R., Göncü, G., and Yorgancıoğlu, Z. R. (2000). Myofasial ağrı sendromunda ultrason tedavisinin etkinliği. *Romatizma Dergisi*, 15(2), 123-127.
 70. Draper, D. O., Mahaffey, C., Kaiser, D., Eggett, D., and Jarmin, J. (2010). Thermal ultrasound decreases tissue stiffness of trigger points in upper trapezius muscles. *Physiotherapy Theory and Practice*, 26(3), 167-172.
 71. Johnson, M. I., and Jones, G. (2017). Transcutaneous electrical nerve stimulation: current status of evidence. *Pain Management*, 7(1), 1-4.
 72. Urits, I., Charipova, K., Gress, K., Schaaf, A. L., Gupta, S., Kiernan, H. C., and Viswanath, O. (2020). Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 34(3), 427-448.
 73. Walsh, D. M., Howe, T. E., Johnson, M. I., Moran, F., and Sluka, K. A. (2009).

Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 1465-1858.

74. Azatcam, G., Atalay, N. S., Akkaya, N., Sahin, F., Aksoy, S., Zincir, O., and Topuz, O. (2017). Comparison of effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Kinesio Taping added to exercises in patients with myofascial pain syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 30(2), 291-298.
75. Vázquez Delgado, E., Cascos-Romero, J., and Gay Escoda, C. (2009). Myofascial pain syndrome associated with trigger points: a literature review.(I): Epidemiology, clinical treatment and etiopathogeny. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 14(10) 494-498.
76. Beyazova M ve Kutsal G. (2011) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2533-63.
77. Peplow, P. V., Chung, T. Y., and Baxter, G. D. (2010). Application of low level laser technologies for pain relief and wound healing: overview of scientific bases. *Physical Therapy Reviews*, 15(4), 253-285.
78. Özdemir, F., Birtane, M., and Kokino, S. (2001). The clinical efficacy of low-power laser therapy on pain and function in cervical osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 20(3), 181-184.
79. Prosser, B. L., Khairallah, R. J., Ziman, A. P., Ward, C. W., and Lederer, W. J. (2013). X-ROS signaling in the heart and skeletal muscle: Stretch-dependent local ROS regulates [Ca²⁺] i. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 58, 172-181.
80. Nakao, M. I. K. I. O., and Segal, S. S. (1995). Muscle length alters geometry of arterioles and venules in hamster retractor. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 268(1), 336-344.
81. Russell, A. P., Foletta, V. C., Snow, R. J., and Wadley, G. D. (2014). Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(4), 1276-1284.
82. Ajimsha, M. S., Chithra, S., and Thulasayammal, R. P. (2012). Effectiveness of myofascial release in the management of lateral epicondylitis in computer professionals. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(4), 604-609.
83. Hong, C. Z., and Simons, D. G. (1998). Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79(7), 863-872.
84. Gökşen, U. (1996). *Miyofasyal ağrıya bağlı servikobrakialjide aktif ve pasif fizik tedavi programların etkinliği*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 60-70.
85. Colby, L.A. (2007) *Therapeutic exercise: foundations and techniques*. USA: FA, Davis Company, 491.
86. Zeybek, A. (2013). *Keman ve piyano çalan müzisyenlerde gövde stabilite ve endüransının ağrı ve yorgunluk üzerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 75.

87. Baer, R. A. (2003). Mindfulness training as a clinical intervention: A conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 10(2), 125.
88. Teixeira, M. E. (2008). Meditation as an intervention for chronic pain: an integrative review. *Holistic Nursing Practice*, 22(4), 225-234.
89. Behrangrad, S., and Kamali, F. (2017). Comparison of ischemic compression and lumbopelvic manipulation as trigger point therapy for patellofemoral pain syndrome in young adults: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 21(3), 554-564.
90. Goats, G. C., and Keir, K. A. (1991). Connective tissue massage. *British journal of Sports Medicine*, 25(3), 131-133.
91. Hanten, W. P., Olson, S. L., Butts, N. L., and Nowicki, A. L. (2000). Effectiveness of a home program of ischemic pressure followed by sustained stretch for treatment of myofascial trigger points. *Physical Therapy*, 80(10), 997-1003.
92. Fryer, G., and Hodgson, L. (2005). The effect of manual pressure release on myofascial trigger points in the upper trapezius muscle. *Journal of Bodywork and movement therapies*, 9(4), 248-255.
93. Ziaieifar, M., Arab, A. M., Karimi, N., and Nourbakhsh, M. R. (2014). The effect of dry needling on pain, pressure pain threshold and disability in patients with a myofascial trigger point in the upper trapezius muscle. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 18(2), 298-305.
94. Baldry, P. (2002). Management of myofascial trigger point pain. *Acupuncture in medicine*, 20(1), 2-10.
95. Çağlar, A. (2019). *Miyofasiyal Ağrı Sendromlu Bireylerde Egzersiz Programına Ek Olarak Uygulanan Manuel Tedavi Yöntemlerinin Etkisi*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 70-72.
96. Öztürk, N., 2020. *Fizyoterapide Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 97-109.
97. Robertshawe, P. and Helms, JM. (2009). Acupuncture Energetics: A Clinical Approach for Physicians. *Journal of the Australian Traditional-Medicine Society*, 15(4), 245-246.
98. Nakagoshi, A., Fukunaga, M., Umeda, M., Mori, Y., Higuchi, T., and Tanaka, C. (2005). Somatotopic representation of acupoints in human primary somatosensory cortex: an fMRI study. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 4(4), 187-189.
99. Goddard, G., Shen, Y., Steele, B., and Springer, N. (2005). A controlled trial of placebo versus real acupuncture. *The Journal of Pain*, 6(4), 237-242.
100. Moffet, H. H. (2006). How might acupuncture work? A systematic review of physiologic rationales from clinical trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 1-8.
101. Dorsher, P. (2006). Trigger points and acupuncture points: anatomic and clinical correlations. *Medicine Acupuncture*, 17(3), 21-25.

102. Weller JL, Comeau D, and Otis JAD. (2018). Myofascial Pain. *Seminars Neurology*, 38(6), 640-643.
103. Atchison, J. W., Tolchin, R. B., Ross, B. S., and Eubanks, J. E. (2021). Manipulation, traction, and massage. In *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*, Elsevier, 316-337.
104. Tappan, F. (1988). *Healing massage techniques: Holistic, classic, and emerging methods*. Conn, USA: Appleton and Lange, East Norwalk, 80-90.
105. Bethers, A. H., Swanson, D. C., Sponbeck, J. K., Mitchell, U. H., Draper, D. O., Feland, J. B., and Johnson, A. W. (2021). Positional release therapy and therapeutic massage reduce muscle trigger and tender points. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 28, 264-270.
106. Gam, A. N., Warming, S., Larsen, L. H., Jensen, B., Høydalsmo, O., Allon, I., and Mathiesen, B. (1998). Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise—a randomised controlled trial. *Pain*, 77(1), 73-79.
107. Karagülle, M.Z. (2002). *Balneoterapide kullanılan termal ve mineralli sular ve etkileri*. Kaplıca Tıbbi ve Türkiye Kaplıca Rehberi, İstanbul: Nobel Kitabevleri, 23-38.
108. MZ, K., (2011) *Kaplıca tedavisi, Balneoterapi ve termal hidroterapi*. Türkiye termal SPA sağlık rehberi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1-21.
109. Loghmani, M. T., and Bane, S. (2016). Instrument-assisted soft tissue manipulation: evidence for its emerging efficacy. *Journal of Novel Physiotherapies*, 3(2).
110. Moon, J. H., Jung, J. H., Won, Y. S., and Cho, H. Y. (2017). Immediate effects of Graston Technique on hamstring muscle extensibility and pain intensity in patients with nonspecific low back pain. *Journal of physical therapy science*, 29(2), 224-227.
111. Lee, J. J., Lee, J. J., Kim, D. H., and You, S. J. H. (2014). Inhibitory effects of instrument-assisted neuromobilization on hyperactive gastrocnemius in a hemiparetic stroke patient. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 24(6), 2389-2394.
112. Cheatham, S. W., Lee, M., Cain, M., and Baker, R. (2016). The efficacy of instrument assisted soft tissue mobilization: a systematic review. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 60(3), 200.
113. Baker, R. T., Nasypany, A., Seegmiller, J. G., and Baker, J. G. (2013). Instrument-assisted soft tissue mobilization treatment for tissue extensibility dysfunction. *International Journal of Athletic Therapy and Training*, 18(5), 16-21
114. Gamboa, A. J., Craft, D. R., Matos, J. A., Flink, T. S., and Mokris, R. L. (2019). Functional movement analysis before and after instrument-assisted soft tissue mobilization. *International Journal of Exercise Science*, 12(3), 46.
115. McKivigan, J. M., and Tulimero, G. (2020). An analysis of graston technique® for Soft-Tissue therapy. *Rehabilitation Science*, 5(4), 31.
116. Thompson, J., Crowder, L., and Le D, R. A. (2018). Efficacy of instrumentassisted

- soft tissue mobilization for the treatment of musculotendinous injuries: a systematic review: OPO267. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 48(1), 187.
117. Zügel, M., Maganaris, C. N., Wilke, J., Jurkat-Rott, K., Klingler, W., Wearing, S. C., and Hodges, P. W. (2018). Fascial tissue research in sports medicine: from molecules to tissue adaptation, injury and diagnostics: consensus statement. *British Journal of Sports Medicine*, 52(23), 1497-1497.
 118. Wang, C. J. (2003). An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Medical Journal*, 26(4), 220-232.
 119. Ogden, J. A., Tóth-Kischkat, A., and Schultheiss, R. (2001). Principles of shock wave therapy. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, 387, 8-17.
 120. Maier, M., Averbek, B., Milz, S., Refior, H. J., and Schmitz, C. (2003). Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, 406(1), 237-245.
 121. Zhang, L., Fu, X. B., Chen, S., Zhao, Z. B., Schmitz, C., and Weng, C. S. (2018). Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: A systematic review and meta-analysis. *International Wound Journal*, 15(4), 590-599.

Bölüm 5

4-6 YAŞ ÇOCUKLARINDA ERGOTERAPİ MÜDAHALELERİN SOSYAL UYUM VE DAVRANIŞ BECERİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ¹

Sedanur YILMAZ²

Sevda ASQAROVA³

1 Asqarova, S; Yilmaz, S. (2023). 4-6 Yaş Çocuklarında Ergoterapi Müdahalelerin Sosyal Uyum Ve Davranış Becerileri Üzerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Anabilim Dalı, İstanbul

2 Ergoterapist Sedanur YILMAZ

3 Profesör Doktor Sevda ASQAROVA, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye..



Giriş

4-6 yaş dönemi, çocuklar için bir keşif ve öğrenme zamanıdır. Bu öğrenme zamanı çocukların dil, sosyal, motor ve bilişsel becerilerinde gelişim sağlamaktadır. Ancak bazı çocuklar bu dönemlerde; dil becerilerinden yoksun olabilir, düşüncelerini ifade etme ve paylaşmakta zorluk çekebilir, komutları takip etmekte zorlanabilir, mücadele yerine kaçınma duygusu olabilir, kalem tutmakta zorluk çekebilir veya serbest zaman içerisinde oyun aktiviteleri sırasında sakarlıklar gösterebilirler. Bu çocuklar kendilerini mutsuz hissedebilir, akranlarıyla etkileşimde güçlük çekebilir ve günlük sınıf rutinine uymakta zorlanabilirler (Alberta Eğitim, 2006). Yapılmış olan bir çalışmada Ergoterapi müdahaleleri sonucunda; bu çocukların becerilerinde gelişme, öz farkındalık ve özgüvenlerinde artma gözlenmiştir. Ayrıca müdahaleler sonrasında çocukların akran etkileşiminde pozitif bir etki de görülmüştür (Ball, 2009). Birçok araştırma Ergoterapi müdahalesinin okul öncesi çocuklarda gelişimsel veya işlevsel becerileri geliştirdiğini bildirmiştir. Bu araştırmalar Ergoterapi müdahalesinin; çocukların gelişmiş sosyal-duygusal becerilerini, özgüvenlerini (Ball 2009), sosyal becerilerini (Bazyk ve diğerleri 2010; Kennedy-Behr ve diğerleri. 2013) ve akran etkileşimlerini (Case-Smith 2000 ; Priest 2006) pozitif yönde etkilediğini göstermektedir. Ergoterapi müdahalesi içerisinde olumlu sonuçlar duyu-motor stimülasyon yaklaşımı kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (Jasmin ve ark. 2018). Duyu-motor stimülasyon güçlüklerinin; akran etkileşimlerini başlatma veya sürdürme, ilişkiler geliştirme, günlük yaşam aktivitelerine katılma ile ilgili güçlükler neden olduğunu varsayılmaktadır (Camarata ve ark. 2020). Duyusal temelli terapiler, gelişimsel ve davranışsal bozuklukları olan çocukların tedavisinde Ergoterapistler tarafından giderek daha fazla tercih edilmektedir. Duyuların iyi düzenlenmesi ve entegre olmaları durumunda beyin bu duyuları algılama, öğrenme ve davranışlar oluşturma için kullanmaktadır (Kranowitz, 2005; Bundy ve Lane, 2019).

Ergoterapistler, müdahale sürecinde çocukların psikososyal performansını arttırmak için oyunu kullanmaktadırlar. Müdahale sürecinde okupasyonları kullanmak; bireylerin psikososyal performansını geliştirmesine katkı sağlamaktadır. Çocuklar üzerinde gerçekleştirilmiş olan çalışmalara bakıldığında; yaşam becerileri eğitimi, sosyal beceriler eğitimi ve bilişsel davranışçı terapiler psikososyal performansı olumlu yönde arttırmak için yoğunlukla kullanılmış olan yöntemler arasındadır. Bunun dışında ruhsal bozukluğa sahip çocuklarda, yaşam becerileri ve sosyal beceri eğitimlerinin öfkeli davranış ile başa çıkma, plan yapma, problemi çözme, duyguların ifade edilebilmesi gibi birçok beceriyi geliştirmektedir (Zengin, 2021). Çocukların akademik performansları ve akran ilişkilerini etkileyen kognitif güçlüklerin de psikososyal beceriler ve yaşam kalitesi üzerinde negatif etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Ergoterapi teorileri, bilişsel becerilerin günlük yaşam içerisinde-

deki aktivitelerin gerçekleştirilmesi sürecinde önemli bir yerinin olduğunu benimsemektedir (Önal, 2021).

Birçok okul öncesi çocuk (4-6 yaş), yaşlarına uygun normal bir gelişim gösterirken; bazı çocuklar, yaşıtlarına uyum gösteremeyip aktivitelere katılımlarını engelleyen gelişimsel zorluklarla karşılaşabilmektedirler (Jasmin ve ark. 2018). Ergoterapistler, küçük yaş gruplarıyla çalışırken esas olarak; oyun, öz bakım, sosyal etkileşim, duysusal ve motor gelişime müdahale ederler (Myers ve ark. 2015). Küçük çocuklara iyi bir hizmet sunmak için Ergoterapistlerin disiplinler arası çalışması ve çocuğun doğal ortamına müdahale etmesi oldukça önemlidir. Ergoterapistler; çocukların becerilerini, çevrelerini, performanslarını ve katılımlarını ön planda tutarak, çocukların eğitim ve oyun aktivitelerine katılımlarını geliştirmeye yardımcı olmaktadırlar (Amerikan Mesleki Terapi Derneği, 2004).

4-6 Yaş Çocukların Gelişim Özellikleri

Gelişim; bedensel, zihinsel, dil, duysusal, sosyal yönden sürekli ilerleme kaydeden bir değişimdir. Çok yönlü ve karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin sağlıklı ilerleyebilmesi için gelişimin tüm yönlerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Gelişim yaşam boyunca devam eden bir süreci kapsamaktadır. Yaşamın ilk yıllarında, gerçekleştirilmiş olan deneyimler, bireyin gelecekteki yaşamı üzerinde etkilidir (Aslan, 2009; Senemoğlu, 2013). 4-6 yaş dönemi bireylerin temel bilgi ve becerilerini kazandığı, gelişimin temellerinin atıldığı bir dönemdir (Sevgili, 2021). Farklı gelişim özelliklerinin arasındaki ilişkinin çok önemli olduğu bilinmektedir. Gelişimi; duysusal gelişim, bilişsel gelişim, motor gelişim sosyal gelişim ve duysusal gelişim olarak sınıflandırmak mümkündür (Aslan, 2009).

Sosyal Gelişim Özellikleri

Sosyal gelişim; bireyin yaşamış olduğu toplumun kurallarına ve gereksinimlerine duyarlı hale gelerek, yaşamış olduğu toplumda bulunan diğer bireyler ile uyumlu olma süreci olarak tanımlanmaktadır (Özcan, 2018). Sosyal gelişim, doğumdan itibaren başlayan bir süreçtir. Okul öncesi dönemde en önemli sosyalleşme kurumu ailedir. Çocuk ilk sosyal deneyimlerini burada gerçekleştirmektedir. Dolayısıyla da, çocuğa yöneltilmiş olan davranış ve tutum, onun hem kişiliğini hem de sosyal gelişiminin şekillendirmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Sosyal gelişim, çocuğun yaşına paralel olarak hız kazanmaktadır. Çocuklar büyüdükçe, sosyal dünyaları da genişlemeye başlamaktadır (Aslan, 2009; Özcan, 2018).

•Dört yaş: Dört yaşa ulaşan çocuk yetişkinlerden daha çok akranlarıyla ilgilenmeye başlamakta ve grup aktivitelerini az kişiden oluşan küçük gruplar ile gerçekleştirmektedir. Olaylara başkasının açısından bakmaya, empati kurmaya çalışmaktadır (Andı, 2014; Sevgili, 2021).

•Beş yaş: Beş yaşa ulaşan çocuk grup oyunlarını tercih etmeye başlamakta ve oyunlar kurmaktadır. Bu yaş çocuğu toplumsal kuralları öğrenmekte ve başkalarının haklarına saygı duymaya başlamaktadır. Beş yaş çocuğu, içinde bulunduğu çevreye uyum sağlayabilmektedir, kurallara uymaktadır, sorumluluk almaktadır ve bunları başarılı bir şekilde sürdürebilmektedir (Andı, 2014; Özcan, 2018).

•Altı yaş: Altı yaşa ulaşan çocuk yalnız başına oyun oynamak istemez. Grup oyunlarında etkin olarak yer almaktadır. İş birliği, arkadaşlık, rekabet, kavga gibi toplumsal davranışları açığa çıkarmaya başlamaktadır. Yetişkinler ile olan etkileşiminin daha fazla olduğu görülmektedir. Kendisini toplumda kabul ettirmek için büyümüş bir yetişkin gibi davranmaktadır. İş yaparken, yardım etme davranışında bulunduğu gözlemlenmektedir (Andı, 2014; Özcan, 2018).

Duygusal Gelişim Özellikleri

Duygusal gelişim yaşam boyu gelişme göstermektedir. Ailenin duygusal gelişim üzerindeki etkisi çok büyük olmakla birlikte 4-6 yaş döneminde de duygusal gelişim büyük ölçüde şekillenmektedir. Sosyal duygusal gelişim, çocuğun kendini ifade etmesini, duygularının farkında olmasını, duyguları üzerinde denetiminin artmasını ve kontrol edebilmesini, kendisiyle ve çevresiyle barışık ve uyum içinde olumlu ilişkiler kurabilmesine yardımcı olmaktadır (Andı, 2014; Kandır ve Alpan, 2008).

Çocuklar gelişim gösterdikçe, duygusal tepkileri de farklılaşmaya, gelişmeye başlamaktadır. Çocukların, aynı olaya yönelik tepkileri de zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. 4-6 yaş dönemi, çocukların sosyal-duygusal olarak gelişim göstermiş olduğu önemli bir dönemi kapsamaktadır (Aslan, 2009).

Çocuklar gelişim gösterdikçe, duyguları üzerindeki denetimi artmaya başladıkça çocukların sık görülen ağlamaları azalmaya başlamaktadır. 4-5 yaş dönemi çocukları, temel duygularını mimikleriyle belli etmeye başlamaktadırlar. 4-6 yaş döneminde çocuklar, hoşlanmadığı durumlarda ağlama davranışı dışında farklı davranışlar geliştirmeye başlamaktadırlar. İstemediği bir durumla karşılaştığında; kaçma, direnç gösterme, ifade etme gibi tepkiler vermeye başlamaktadırlar (Aslan, 2009). Bu dönemdeki çocuklar etrafındakilerin duygularını tanıma, onların duygularına tahmin edebilme becerilerine sahiptirler (Bozkurt, 2016).

Duyusal Gelişim Özellikleri

Sinir sistemi anne karnından itibaren gelişim göstermektedir. Bu gelişim süreci doğum sonraki süreçte de devam etmektedir (Sidar ve Öztıp, 2017). Duyusal işleme sürecinde her gelişim basamağı kendisinden önceki basamağın üzerine inşa edilmektedir. Çocuk okul çağına geldiğinde dokunma,

denge ve beden farkındalığı gibi temel duyuları gelişmeye başlamaktadır. Böylelikle çocuk; beden bölümlerinin pozisyonu ve birbirleriyle nasıl ilişki kurduklarına dair içsel farkındalığa sahip olmaktadır. Her çocuk duyuşsal uyarana ihtiyaç duymaktadır. Çocuk günlük yaşam içerisinde yeni aktiviteler deneyimlemekte, çevresini keşfetmektedir. Erken çocukluk dönemindeki deneyimler çocuğun kendisini başarılı hissetmesine ve öz güven kazanmasına katkı sağlamaktadır. Yeni deneyimler; çocuğun çevreye ilgisini, öğrenme isteğini etkileyecek ve duyuşsal gelişimine katkı sağlayacaktır (Kranowitz 2017; Sevgili, 2021; Yeşiladağ, 2021). Bu dönemde çevresel uyaranlar ile etkileşim halinde olmak beyin gelişimi için oldukça önemlidir. Çocuğa zengin uyararlardan oluşan bir çevre sunulması sonucunda sinaptik bağlantıları gelişecektir ve çocukların daha karmaşık bilişsel becerilere sahip olması desteklenmiş olacaktır. Duyusal işleme süreci hayat boyunca olmaktadır. Erken çocukluk duyuşsal gelişimin çok önemli olduğu bir dönemi kapsamaktadır (Yeşiladağ, 2021).

Bilişsel Gelişim Özellikleri

Bilişsel gelişim; akıl yürütme becerisi, düşünme, bellek ve dildeki değişimleri kapsamaktadır. Bireyin çevresini anlaması ve öğrenmesini sağlayan, aktif zihinsel faaliyetlerdeki gelişim süreçlerine bilişsel gelişim denilmektedir. Bu alanda Piaget, Bruner ve Vygotsky; çocukların bilişsel gelişimini, farklı yaşlarda çevresindeki dünyayı nasıl gördüklerini ve algıladıklarını belirlemeye çalışmışlardır. Piaget düşünce gelişimi; Vygotsky ise dil gelişimi üzerinde açıklamaları ile önemli bir yere sahiptir. Piaget, bilişsel gelişimi dört evrede incelemektedir. Bu evreler ise; 0-2 yaş duyuşsal-motor dönemi, 2-7 yaş işlem öncesi dönemi, 7-11 yaş soyut işlemler dönemi ve somut işlemler dönemini kapsamaktadır. 2-7 yaş dönemi olan işlem öncesi dönemde benmerkezcilik belirginken bu dönemin sonlarına doğru çocuklar başka kişilerin ne düşünmüş ve hissetmiş olduklarını anlama konusunda daha iyi gelişim göstermeye başlayacaklardır. İşlem öncesi dönemin sonuna doğru çocuklar kendilerinin oluşturmuş oldukları mantık kuralları çerçevesinde sezgilerine dayalı akıl yürütme ve problem çözme becerilerini kullanmaya başlamaktadırlar (Aslan, 2009; Senemoğlu, 2013).

Motor Gelişim Özellikleri

Motor gelişim süreci; fiziksel görünüşteki değişimi ve psiko-motor becerilerdeki gelişimi kapsamaktadır (Senemoğlu, 2013). Motor gelişim; boy ve kilo artışının, bedeni oluşturan tüm organların gelişiminin, kas, kemik ve sistemlerin gelişiminin olduğu bir süreçtir. Motor gelişim en hızlı doğum öncesi dönem de olmaktadır. Bu gelişimi bebeklik dönemi, okul öncesi dönem ve ergenlik dönemi takip etmektedir. Motor gelişim, çocuğun hareket gelişimi ile ilgili olan becerilerini kapsamaktadır. Yürüme, zıplama ve dengede durma gibi koordinasyon becerilerinin kazanılmasıdır. İlk motor gelişimin

bebeklik döneminde reflekslerin olgunlaşması ile istemli hareketlerin oluşmaya başlamasıyla gerçekleşmektedir. Motor gelişim basamakları; ilk olarak baş, sonrasında omuzlar ve kollar, gövde, bacaklar ve ayaklar olarak gelişme göstermektedir (Andı, 2014).

Erken çocukluk dönemindeki çocuklar, içinde bulunmuş oldukları çevreninde etkisiyle top oynama, bisiklet sürme gibi koordinasyon gerektiren aktiviteleri gerçekleştirmektedirler. Gelişme ve büyüme kaydeden çocuk, bedenini kullanarak yeni ve daha karmaşık hareketleri deneyimleyecektir (Andı, 2014; Özcan, 2018). Çocuklar beş yaş döneminde hareketli oyunları tercih etmektedirler. Bu dönemde motor yetenek gerektiren bisiklet binme, ip atlama, yüzme ve top oynama, zıplama, koşma gibi aktiviteleri tercih edebilmektedirler. Altı yaş dönemindeki çocuklar koşarken yönünü değiştirme, zıplama, eğilme ve destekli takla atma gibi bedensel hareketlerde bulunmaktadırlar. Bununla beraber cisim atma, atılan cismi yakalama, topa vurma gibi el ve ayak koordinasyon becerileri de gelişme göstermektedir (Özcan, 2018; Senemoğlu, 2013). Bu dönem içerisinde ince motor beceriler hızla gelişme göstermektedir. Karalamaların yerini yavaş yavaş şekiller, harfler almaya başlamaktadır (Sevgili, 2021).

4-6 Yaş Dönemindeki Çocuklarda Sosyal Uyum ve Davranış Becerileri

Çocuğun sosyal yaşamda etkin olabilmesi sosyal becerilerin kazanılmış olmasına bağlıdır. Çocukluk yıllarında kazanılmış olan sosyal becerilerin, uzun dönemde çocuğun sosyal-duygusal, kognitif, akademik becerilerinin gelişimi üzerinde kalıcı bir etkisinin olduğu gözlenmektedir. Sosyal becerinin gelişim süreçleri çocuklarda yaşa göre değişim göstermektedir (Günindi, 2010).

Dört yaşına ulaşmış olan çocuk artık bağımsız sosyal birey olmaya başlamıştır. Üç yaşındaki çocuğa göre daha anlayışlıdır. Çevresindeki bireyler ile işbirliği yapma konusunda iyidir. Dört yaş çocuğu, diğer çocuklar ile birlikte olmaktan daha çok zevk almaya başlamıştır (Günindi, 2010; Şahin, 2020).

Beş yaşına ulaşmış olan çocuk artık sosyal ve konuşkan bir bireydir. Güçlü arkadaşlık ilişkileri kurabilmektedir. Beş yaş çocuğu, içerisinde yaşamış olduğu toplumun beklentilerine uygun davranabilmektedir. Arkadaşlarını taklit etme ve çeşitli davranışları öğrenme gözlenmektedir. Duygularını ifade etmede daha çok güçlenmiştir. Beş yaş çocuğunun kendine olan özgüveni de gelişim gösterecektir (Günindi, 2010).

Altı yaşına ulaşmış olan çocuk ise sosyal ilişkinin nasıl kurulmaya başladığını bilmektedir. Altı yaş çocuğunun diğer insanlar ile olan uyum ve işbirliği becerileri gelişmiştir. Empati duygusu gelişmiş olduğundan çevresindeki bireyleri daha iyi anlamaya başlayacaktır. Altı yaş çocuğunun sosyal etkileşim becerileri geliştiğinden arkadaş çevresi de genişleyecektir. Oyunda daha

fazla arkadaşla yer verecek ve oyun oynadığı gruplar da genişleyecektir. Cinsiyet farklılığına dayalı oyunlar bu dönemde görülmeye başlamıştır (Günindi, 2010; Şahin, 2020).

Ergoterapi Yaklaşımı

Ergoterapi, meşguliyet ile sağlığı ve refahı geliştirmeyi amaçlayan kişi merkezli bir sağlık mesleği olarak tanımlanmaktadır. Ergoterapi uğraşı ile kişinin günlük yaşam aktivitelerine katılımını sağlayıp yaşam kalitesini arttırmayı amaçlamaktadır. Ergoterapistler bu amaca; aktivite, çevre ve kişilerin aktivite katılımlarını daha iyi destekleyecek şekilde değiştirerek ulaşmaktadırlar (İlkım ve Karataş, 2019) .

Ergoterapistler, bireylerin günlük yaşam aktivitelerine katılımını arttırmayı amaçlamaktadır. Ergoterapistler bu hedefi gerçekleştirirken; bireylerin istek ve beklentileri ve ihtiyaçları doğrultusunda becerilerini geliştirerek müdahale programı oluşturmaktadırlar. Kişi merkezli yaklaşıma sahip olan ergoterapi, biyopsikososyal olarak güçlüklerle sahip olan çocuk, ergen, yetişkin ve yaşlı bireyleri kapsayan çok geniş bir müdahale alanına sahiptir. Ergoterapi yaklaşımı; Toplumdan dışlanmış olan bireylerin yeniden topluma kazandırılmasını, günlük yaşam içerisinde bağımsızlık kazandırmak için gerekli yöntem, araç ve gereçleri belirleyerek kullanımını öğretme, bireylere fiziksel, duygusal, psikososyal, bilişsel, duyuşsal yeterlilik sağlama, sosyal ve sanatsal aktivitelerin dahil edilerek rehabilitasyon programları oluşturma, bireylerin kısıtlılıklarını değerlendirip günlük yaşam faaliyetlerini ve işlerini sürdürebilmesi için uygulamalar yapma, bireylerin ev, iş ve okul ortamlarında işlevselliğini değerlendirerek performanslarını en üst seviyeye çıkararak çevreye uyumunu sağlama becerilerine destekte bulunmaktadır (Demirci. 2017).

Ergoterapi müdahaleleri, günlük yaşam aktiviteleri ile sağlıklı ve iyi olma hali üzerine yapılandırılmıştır. Ergoterapistler için müdahalelerinin odak noktası aktivitelere katılımdır. Ergoterapi uygulamalarının temel hedefi aktivite performansını ve aktiviteye katılımı arttırmaktır. Bunun içinde bireylerin; fiziksel, bilişsel ve psikolojik kapasiteleri ve sosyo-kültürel çevreleri hakkında bilgi edinmek önemlidir (İlkım ve Karataş, 2019).

Çocuklarda Ergoterapi

Ergoterapistler çocuklarda problemlili alanlarının saptanması ve gerekli müdahalelerin oluşturulması sürecinde; motor hareketler, kognitif beceriler, duyuşsal sistem ve psikososyal becerileri alanlarında bütüncül değerlendirme metodları uygulamaktadırlar. Ergoterapi değerlendirmelerinin temel hedefi kişilerin toplumsal katılımına etki eden, yapmak istenen aktivitelerdeki bağımsızlıklarını etkileyen güçlü ve zayıf yönleri saptamaktır. Çocuklarda ergoterapi değerlendirme süreci; günlük yaşam becerileri aktivite geçmişi, ilgi alanları, istekleri, ihtiyaç ve rutinlerine yönelik yapılmış olan detay-

lı görüşmelerle başlamaktadır. Yapılmış olan anamnez çocukların güçlü ve geliştirilmesi gereken yönlerin saptanması ve bireysel hedeflerin belirlenmesini sağlamaktadır. Yapılmış olan birincil değerlendirmelerden sonucunda ergoterapistler bireyin bütüncül akış açısıyla becerilerini değerlendirirken, standardize testleri kullanarak değerlendirme sürecini gerçekleştirmektedir. Birey ile yapılmış olan görüşmeler, klinik gözlemler ve standardize testlerin sonuçları doğrultusunda kişilerin kapasitesinin ve bulunulan çevre içerisinde kullanmış olduğu başa çıkma yöntemlerinin belirlenmesi amacıyla süreç yapılandırılarak sonuçlandırılmaktadır (Köse, 2021).

Çocuklarda ergoterapinin amacı, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık becerilerini kazandırmasına yardımcı olup çocuğun çevresel katılımını arttırmaktır. Optimal mesleki performans, çocuk, çevre ve uğraş arasındaki uyumun en üst düzeye çıkarıldığında oluşmaktadır. Duyu-motor, bilişsel ve psikososyal-psikolojik performans bileşenlerine bakmak gerekmektedir. Çocuğun performansını etkileyen bağlam ve meslek, ergoterapist tarafından değerlendirilmektedir. Bireyselleştirilmiş kişiye özel terapi yaklaşım ve uygulamaları gerçekleştirilmektedir (Bumin ve Kayıhan, 2010).

Ergoterapi müdahalelerinin erken dönemde uygulanması pozitif anlamda bir rol oynamaktadır. Ergoterapistler; çocuğun ebeveynleri, bakım verenleri, eğitimcileri ve diğer ekip üyeleri ile erken müdahale sürecinde işbirliği yaparak müdahalelerde bulunmaktadırlar. Ergoterapistler çocuk için anlamlı ve amaçlı aktiviteler gerçekleştirerek müdahale programlarını uygulamaktadırlar. Örneğin, fiziksel kısıtlamaları olan bir çocuk yazı yazma aktivitesini tamamlamakta güçlük yaşayabilmektedir. Ergoterapist, çocuğun becerilerini geliştirmek, çevrenin taleplerini karşılamak ve müdahale programı oluşturmak için çocuk, bakım veren ve eğitimcilerle işbirliği yapmaktadır. Ergoterapistler, bireylerin günlük yaşam becerilerini ve aktivitelerini organize etmelerini, bunları planlamalarını ve gerçekleştirmelerini sağlayan müdahaleler sunmaktadırlar. Ergoterapi müdahaleleri, çocuğun günlük yaşam, eğitim, iş, oyun, serbest zaman ve sosyal etkileşim faaliyetlerine katılımını desteklemektedir (Clark ve ark., 2004).

Literatürdeki çalışmalar araştırıldığında, ergoterapi müdahalelerinin ABD’de sıklıkla kullanıldığı belgelenmiştir. Araştırma sonuçları Ergoterapi müdahalelerinin anasınıfı çocuklarında özellikle ince motor ve kaba motor becerilerin gelişiminde, akademik süreç ve günlük yaşam aktivitelerine katılım becerilerinde gelişme gösterdiğini ortaya koymuştur (Jasmin ve ark., 2018).

Okul öncesi dönemde ergoterapi müdahalelerine her yaştan duyuşsal, bilişsel, duyuşsal, fiziksel güçlükler yaşayan çocuklar faydalanabilmektedir. Ergoterapi hizmetinden faydalanabilmek için mutlaka resmi bir teşhise ihtiyaç bulunmamaktadır. Ergoterapi hizmeti aşağıda belirtilen alanlarda güç-

lük yaşayan çocuklar için oldukça önemli bir etkiye sahip olmaktadır.

- Duyusal veya motor gelişim bozuklukları, öz bakım becerilerinde güçlükler,
- Öğrenme sürecini ve gelişimini etkileyen bilişsel zorluklar,
- Sosyal katılım, akran ilişkileri, rutinleri takip etme ve yapma becerisini etkileyen sosyal veya kültürel zorluklar,
- Çocukların duygu ve davranışlarını etki eden duygusal zorluklar şeklindedir (Cramm ve ark., 2009).

4-6 Yaş Dönemi Çocuklarında Ergoterapi Müdahale Yöntemleri

Ergoterapi süreci içerisinde çocuğun aktivitelere katılım sağlamış olması yaşam kalitesini etkileyen birincil faktörlerden bir tanesidir. Oyun, tüm çocukların gelişimi için önemlidir ve günlük aktivitelere katılım için gereklidir. Ergoterapi müdahaleleri içerisinde; oyun, sosyal yaşam aktiviteleri, günlük yaşam aktiviteleri, iş, serbest zaman ve sosyal yaşam becerileri bulunmaktadır. Ergoterapide müdahale amaçlı kullanılmış olan oyun kişiye keyif veren fiziksel ve psikolojik rahatlamayı sağlayan aktiviteler oluşmaktadır. Ergoterapistlerin çocuklar ile olan müdahale sürecinde kullandığı en temel aktivite oyundur (İlkım ve Karataş, 2019).

Okul öncesi dönemde Ergoterapi alanında yapılan çeşitli müdahalelerin bilişsel, sosyal-duygusal, motor, duygusal ve öz bakım becerilerinin gelişimini desteklediği belirtilmiştir (Clark ve Kingsley, 2020). Yapılmış olan bir başka çalışmada ise kognitif becerilerinde yetersizliği olan çocuklarda rehabilitasyon aşamasında okul temelli uygulamalara gidilmiş olması okupasyonel katılımı pozitif yönde etkilemiştir (Çelik, 2022).

4-6 yaş arası çocuklarda yazma becerisine yönelik ergoterapi müdahalelerinin uygulanmış olduğu bir araştırmanın sonucunda hedeflenen becerileri artırmaya yönelik bir başarı gözlemlenmiştir (Kadar ve ark., 2020). Diğer bir çalışmada, eğitim programının bir parçası olarak ergoterapi müdahaleleri programa dahil edildiğinde okul öncesi çocukların ince motor becerileri ve fonksiyonel performans kazanımları incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda çocukların motor korelasyonlarının, el manipülasyonlarının, el-göz koordinasyonlarının ve kavrama gücünün arttığı ortaya konulmuştur (Case Smith, 1996).

Yapılmış olan bir başka çalışmada, ergoterapi müdahalesi alan okul öncesi çocukların görsel-motor becerilerindeki gelişim değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, ergoterapi müdahalesinin, okul öncesi çocuklarda görsel-motor becerileri etkili bir şekilde geliştirebileceği gözlenmiştir (Dankert ve ark., 2003). Ergoterapistler tarafından uygulanmış olan bilişsel rehabilitasyonun reaksiyon hızı ile motor planlama arasındaki ilişkinin incelenmesi

amacıyla yapılan bir çalışmada bilişsel becerilerin, reaksiyon hızı ile motor planlama becerileri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğuna ortaya konulmuştur (Bumin ve ark, 2019).

Ergoterapistler, çocukların akademik olarak öğrenme becerilerini, öz düzenleme becerilerini, akranlarıyla birlikte oyun ve günlük yaşam becerilerini desteklemek için duyuşsal temelli müdahalelere başvurabilmektedirler. Bu müdahaleler, hem duyuşla ilgili belirli bir teşhisi olan çocuklar için hem de belirli bir teşhisi olmayan çocuklar için kullanılabilir. Yapılmış olan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri okul ortamlarında yaygın olarak kullanılan ergoterapi duyuşsal müdahalelerine yönelik araştırmalarda bulunmuştur. Ergoterapistler bir elektronik anket kullanmışlardır. Araştırma sonuçları ergoterapistlerin okul öncesi ve ilköğretimdeki çocuklarda duyuşsal müdahaleleri sıklıkla kullandığını göstermiştir (Mowell, 2021).

Tüm çocuklar çevreden gelen duyuşsal girdileri farklı şekillerde işlemlemektedirler. Duyuşsal işleme çocukların sınıftaki performanslarını etkileyebilmektedir. Bazı durumlarda duyuşsal uyarı eksikliği; çocukların akademik performanslarına, sınıfta uyanık kalma ve dikkat etme yeteneklerine ve günlük yaşamlarında olumsuz bir etkiye sahip olabilmektedir. Ancak, bu sorunların giderilmesi duyuşsal temelli aktivitelerin kullanılmasıyla mümkündür. Ergoterapi dernekleri ve profesyonelleri tarafından önerilen mevcut en iyi uygulama ilkeleri, terapi hizmetlerinin doğal ortamlarda sunulması şeklindedir. Okul öncesi çocuklar için en doğal ortam sınıf olduğundan bu alanda uygulanması mümkündür. Okul temelli ergoterapistlerin, çocukların dikkatini ve akademik performansını geliştirmek için öğretmenleri tarafından kullanılmak üzere bir müdahale program geliştirmeleri ve danışmanlık yapmaları faydalı olmaktadır (Worthen, 2010).

Duyuşsal işleme bozukluğunda sosyal becerilerde etkilenebilmektedir. Bu etkilenimin ise evde, okulda ve toplumda katılımı ilgili sorunları beraberinde getirdiği düşünülmektedir (Camarata, 2020).

Ergoterapide Duyu-Motor Stimülasyon Yaklaşımı

Duyuşsal İşleme, literatürde nörolojik bir süreci tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terminolojidir ayrıca merkezi sinir sisteminin bilgiye uygun yanıtları özümseme, işleme ve organize etme yeteneği olarak tanımlanır (Shimizu ve ark., 2014). Duyuşsal işleme, görevlerin yerine getirilmesinde adaptif davranışları açığa çıkarmak ve başarı sağlamak için duyuşsal bilginin kayıt edilmesinin ve modülasyonun yanı sıra ayrıca afferent girdilerin de dahil olduğu bir organizasyon sürecini kapsamaktadır. Kayıt süreci, duyuşsal uyarıların merkezi sinir sistemi tarafından algılanması sürecini içermektedir. Modülasyon süreci, beynin mevcut uyarılara göre uyarı ve inhibisyon arasındaki dengeyi sağlayan sinirsel mesajları düzenlemesi sürecidir. Afferent girdilerin yeterli bir duyuşsal entegrasyonu ile bireylerin günlük rutin görevle-

rinde adaptif bir davranışı açığa çıkarmaları sağlanmaktadır. Bu nedenle de, uygun duyuşal entegrasyon fonksiyonel performansı beraberinde getirmektedir. Duyusal işlemedeki eksiklikler, bireylerin katılma, öğrenme, organize etme gibi davranış biçimlerini etkilemekte ayrıca bireylerin motor ve işlevsel görevleri yerine getirme becerilerini de negatif yönde etkileyebilmektedir (Pavão ve Rocha, 2016).

Duyusal işleminin etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konu hakkında, ailesel ve genetik faktörler öne sürülmüştür (Ghanizadeh, 2011). Ayres, bununla ilgili olarak hem çevresel hem genetik faktörleri öne sürmüştür. Çalışmalarda duyuşal yoksunluk yaşayan bireylerde bildirilen semptomların, duyuşal işleme sorunları olan çocuklarda görülen semptomlarla benzer olduğunu belirtilmiştir. Örneğin, birey duyumdan yoksun bırakıldığında onda yapısal sinirsel değişikliklerin meydana geldiği ve beynin kendi girdisini oluşturarak halüsinasyonlara ve çarpıklıklara neden olduğu çalışmalarına atıfta bulunulmuştur. Ayrıca bazı çocuklarda genetik faktörlerin beynin bir bölümünü normalden daha savunmasız hale getirebileceği varsayılmıştır. Çevresel olaylar veya doğum öncesi stresörlerin duyuşal bütünleştirici gelişime müdahale edebildiği söylenmiştir (Miller ve ark., 2009).

Aktivite katılımını duyuşal işleme becerileri etkileyen faktörler arasındadır. Duyusal işleme bozukluğu, kişilerin günlük yaşam aktivitelerine katılımı üzerinde negatif etki oluşturmaktadır. Duyusal işleme bozuklukları; otizm spektrum bozukluğu, disleksi, prematüre bebekler, serebral palsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi farklı tanılarda ve farklı yaşlarda görülebilmektedir. Okul öncesine giden çocuklarının %5'i kadarında duyuşal işleme bozukluğunun olduğu da bilinmektedir. Bundan dolayı da ergoterapistler duyuşal bütünleme yaklaşımları ile bireylerin aktivite katılımlarını artırmayı amaçlamaktadırlar. (Kayıhan ve Kars, 2019).

Ergoterapide Psikososyal Yaklaşım

Ergoterapistler, psikososyal ve ruhsal sağlık konusunda yetkin bir sağlık meslek grubudur. Ergoterapistler, bireylerde iyilik halinin sürmesi için günlük yaşam aktivitesi ve sosyal etkileşim ile bağlantılı olan duyuşal-davranışsal ihtiyaçları değerlendirmektedir. Aynı zamanda, ergoterapistler problem, hayal kırıklığı, stres gibi olumsuz duyuş ve durumlarla başa çıkılabilmesi için gerekli becerileri kazanmayı hedeflemektedir Psikososyal rehabilitasyonundaki diğer bir yaklaşım türü ergoterapi müdahaleleridir (Kars ve ark, 2019). Ergoterapi; ruh sağlığı bozukluğu olan bireylerin, günlük yaşam aktivitelerine katılımını sağlama, yaşamsal rollerine uyumunu sağlama ve toplumsal katılımını sağlamaya yardımcı olmaktadır. Ergoterapi birey için anlamlı ve amaçlı aktiviteler ile danışanların fiziksel, sosyal ve psikolojik işlevlerinin entegrasyonunu sağlayarak rollerini gerçekleştirebilmelerinde yardımcı olmaktadır (Ercan Doğu, 2019).

Çocukluk çağı dönemi, değişimin ve gelişmenin en yüksek olduğu dönem kapsamaktadır. Bu dönem içerisinde oluşan psikososyal problemler çocuklarda iletişim becerileri üzerinde negatif bir etkiyi, içe kapanıklılık durumunu ve davranış ile ilgili güçlükler sebeptir. Ruhsal hassasiyetlerin ve kırılganlıkların en fazla olduğu çocukluğa ait dönemde psikososyal iyi olma halini korumaya ve geliştirmeye ihtiyaç duyulması oldukça önemlidir. Ergoterapistler de ruh sağlığı ekibinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Ergoterapistler, psikososyal beceriler açısından da detaylı değerlendirme yaparak müdahale için rehberlik etmektedirler. Ergoterapi modelleri doğrultusunda psikososyal açıdan iyi olma hali, okupasyonel performans ve katılım açısından oldukça önemlidir. Ergoterapistler, müdahale basamağında çocukların psikososyal performanslarını arttırmak amacıyla oyunu kullanmaktadırlar. Müdahale sürecinde okupasyonları kullanmak; bireylerin psikososyal performansını geliştirmesine katkı sağlamaktadır. Müdahale sürecinde ailenin de çocukla birlikte sürece katılması tedavinin daha etkili ve hızlı ilerlemesini etkilemektedir. Ergoterapistler tarafından yapılan, ruh sağlığı çalışmalarında da artış görülmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalara bakıldığında çocuklarda psikososyal performansı arttırmak için; sosyal beceriler eğitimi, yaşam becerileri eğitimi ve bilişsel-davranışçı terapiler en yaygın yöntemler arasındadır. Sosyal ve yaşam beceri eğitimi, ruhsal bozuklara sahip çocuklarda saldırgan davranışlarla baş etme, plan oluşturma, problemi çözebilme becerisi, duyguların ifadesi durumlarını geliştirmektedir. Ergoterapistler, ruhsal bozuklukları olan çocukların psikososyal yönden iyi olma durumunu koruma ve geliştirmeye yönelik çalışmaktadır. Çocuklarda ruhsal bozukluklarda psikososyal problemler detaylı ve bütüncül olarak incelenmesinin ardından okupasyon temelli ergoterapi müdahalesi kapsamında çocuklar psikososyal olarak destek görmelidir (Zengin, 2021).

Fioritti İtalya'daki çalışmalarında, psikososyal rehabilitasyon sürecinin bir parçası olarak ergoterapinin rolünü ve etkinliğini incelemiştir. Çalışmada İtalya'da psikososyal rehabilitasyon içerisinde ergoterapinin rolü incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ergoterapinin her geçen gün rehabilitasyon alanında kullanılmakta olduğu ve etkili sonuçlar verdiği sonucuna ulaşılmıştır (Yeşerioglu, 2017).

Ergoterapide Kognitif Terapi Yaklaşımı

Kognitif Rehabilitasyon, beyin hücrelerine zarar gelmesi veya beyin kimyasının değişmesi sonucu kaybolmuş veya bozulmuş olan bilişsel becerilerin yeniden öğrenilmesi süreci olarak tanımlanmaktadır (Çelik, 2019). Kognitif rehabilitasyon; dikkat, algı, hafıza, anlama, iletişim, akıl yürütme, problem çözme, yargılama, başlatma, motor planlan ve farkındalık gibi birçok biliş alanına yönelik olarak uygulanan ve fonksiyonelliği artırmayı amaçlayan terapötik müdahalelerden oluşmaktadır. Ergoterapide bilişsel rehabilitasyon; bilişsel problemleri olan bireylerin kendine bakım, iş ve üretici aktiviteler,

serbest zaman aktivitelerinde bağımsızlığa ulaşmalarını böylelikle de toplumsal katılımını sağlayarak yaşam kalitesini artırmak hedeflenmektedir. Kognitif performans problemleri yaşayan kişilerin; aile üyeleri, günlük yaşam aktiviteleri, çalışma performansları, sosyal ilişkileri ve topluma aktif katılımı önemli ölçüde etkilenmektedir. Ergoterapistlerin bilişsel rehabilitasyon problemlerinin günlük yaşamda ne gibi yetersizliklere yol açtığını bilmesi, değerlendirmesi, bütüncül bir müdahale planı oluşturması oldukça önemli bir etkiye sahip olmaktadır (Bumin, 2020).

Kognitif güçlükler, çocukların akademik performans becerilerini ve akranlar arası ilişkilerini etkilemektedir, çocukların psikososyal becerileri ve yaşam kaliteleri üzerinde etkilere sahip olmaktadır. Ergoterapi teorisine göre bilişsel beceriler günlük yaşam aktiviteleri uygulama aşamasında oldukça önemli bir yeri olduğunu benimsemektedir. Amerikan Ergoterapi Derneği, ergoterapistlerin okupasyonel becerileri kullanarak, okupasyonel performans, aktivite katılımı, yaşam kalitesini artırabilmek için kişilerin kognitif becerilerini kolaylaştırabildiğini bildirmektedir. Ergoterapistler kognitif rehabilitasyon süreçlerinde; Dinamik Etkileşim Modelini, Bilişsel Rehabilitasyonu, Günlük Aktivite Performansına Yönelik Bilişsel Oryantasyon Yaklaşımını (CO-OP), Nörofonksiyonel Yaklaşımı, Bilişsel İyileştirici Yaklaşım model ve yaklaşımlarını kullanmaktadır (Önal, 2021).

Gereç ve Yöntem

4-6 yaş çocuklarında ergoterapi müdahalelerinin sosyal uyum ve davranış becerileri üzerine etkisini araştırmak için çalışmaya, Nasreddin Hoca Anaokulundaki 4-6 yaş aralığında normal gelişim gösteren 40 olgu dahil edilmiştir. Bu olgular müdahale ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Yapılmış olan çalışma, 4-6 yaş çocuklarında Ergoterapi müdahalelerinin çocukların sosyal uyum ve davranış becerilerinin üzerindeki etkisini ön-son test uygulamaları ile araştırılmasını kapsamaktadır. Çalışmaya katılım sağlayan olgulara; Sosyodemografik Veri Formu, Sosyal Yetkinlik ve Davranış Değerlendirme-30 (SYDD-30) Ölçeği, Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik (BOT-2) Testi, Motor Beceriden Bağımsız Görsel Algı Testi-3 (MVPT-3), Okul Öncesi Çocuklarda Duyu ve Motor Fonksiyon Anketi ve Ankara Gelişim Tarama Edvanteri (AGTE) uygulanmıştır. Çalışma, haftada üç seans şeklinde altı hafta boyunca müdahale grubuna sınıf içerisinde uygulanmıştır. Yapılmış olan Ergoterapi müdahalelerinin çocuklardaki sosyal uyum ve davranış becerileri üzerine etkisini gözlemleyebilmek için ön-son testler incelenmiştir.

Bulgular

Yapılmış olan çalışmada, 4-6 yaş çocuklarında ergoterapi müdahalelerinin sosyal uyum ve davranış becerileri üzerine etkisi arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Müdahale ve kontrol grubuna yapılmış olan ön-son test uygulamalarındaki veriler karşılaştırılmıştır. Katılımcıların gruplarına göre Sosyal Yetkinlik son

test sonuçlarında istatistiksel farkın olmuş olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Müdahale grubunun Sosyal Yetkinlik son testi verilerinin kontrol grubuna verilerine göre yüksek olmuş olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Katılımcıların gruplarına göre ince motor doğruluk, ince motor entegrasyon, bilateral koordinasyon, üst ekstremité koordinasyonu, hız ve çeviklik ön-son test sonuçlarında istatistiksel farkın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Katılımcı gruplarına göre el becerisi son test sonuçlarında istatistiksel farkın olduğuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). Müdahale grubunun el becerisi son test sonuçlarının kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Katılımcıların gruplarına göre MVPT-3 ön-son test sonuçlarında istatistiksel fark oluşmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Katılımcıların grubuna göre Okul Öncesi Çocuklarda Duyu ve Motor Fonksiyon Anketinin sonuçlarının karşılaştırılması ile ön-son test sonuçlarında istatistiksel farkın oluşmamış olduğu bilgisine ulaşılmıştır ($p>0,05$). Katılımcıların gruplarına göre AGTE ön-son test sonuçlarında istatistiksel anlamda fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bu veri çıktıları sonucunda Ergoterapi müdahalelerinin sosyal uyum ve davranış becerileri üzerinde pozitif etkisinin olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Uygulanmış olan diğer testlerde müdahale ve kontrol grubu üzerinde istatistiksel bir farkın olduğuna ulaşılamamıştır. Araştırma sonuçlarının daha genelle yayılabilmesi için, daha uzun süreli ve daha çok katılımcıya müdahale edilen çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Okul öncesi ortamlarda çocukların gelişimsel becerilerini bütüncül bakış açısıyla geliştirmeye yönelik en iyi müdahale yaklaşımlarını oluşturma ve bu yöntemleri daha sistematik olarak belirleyebilmek için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

4-6 yaş çocuklarında ergoterapi müdahalelerinin sosyal uyum ve davranış becerileri üzerindeki etkisini incelemek için gerçekleştirilen çalışmada; Sonuçlar göz önüne alındığında bu çalışma ile; Ergoterapi müdahalelerinin çocukların sosyal uyum ve davranış becerileri üzerinde pozitif etkisinin olabileceği gözlemlenmiştir, çocukların sınıf içi uyumsuz davranışları ile Ergoterapi müdahaleleri arasında bir ilişki olabileceği sonucuna ulaşılmıştır, ergoterapinin anaokullarında tamamlayıcı eğitim hizmetlerinin bir parçası olması ve bu konuda başka araştırmaların yapılmasına öncülük etmesi hedeflenmektedir, sınıf ortamında yapılmış olan Ergoterapi müdahalelerinin çocuğun doğal ortamındaki sürece dahil edilmesi psikososyal süreç gelişimine önemli bir etki oluşturmuştur, çocukların içsel motivasyon ve katılımlarını ön planda tutarak, çocukların Ergoterapi müdahale sürecine dahil edilmesi uygun adaptif cevabın oluşum sürecine katkı sağlamıştır, çocukların bütüncül değerlendirilmesi sürecinde Ergoterapistler önemli bir etkiye sahiptir, okul öncesi ekibinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır, gerçekleştirilmiş olan çalışma Ergoterapi uygulama alanının daha iyi anlaşılmasını sağlayacak olup anaokullarında (4-6 yaş arası) Ergoterapi müdahalelerinin uygulanmasına ve programlanmasına rehberlik edecektir.

KAYNAKÇA

- Alberta Education. (2008). Special Education Coding Criteria 2008/2009. Retrieved from http://education.alberta.ca/media/825847/spedcodingcriteria_2008-2009.pdf
- American Occupational Therapy Association (2004). Occupational therapy services in early intervention and school-based programs. *American Journal of Occupational Therapy*, 59, 681–685.
- Andı, F.T. (2014). Okul Öncesi Çocuklarda Öğretmen Tarafından Ölçülen Sosyal Davranış Denetimi, Sosyal Uyum Ve Sosyal Yeterlilik Düzeylerinin, Ebeveyn Çocuk Yetiştirme Tutumları İle İlişkisinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Haliç Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı Uygulamalı Psikoloji Yüksek Lisans Programı, İstanbul
- Aslan M. (2009). 5-6 Yaş Grubu Çocuklarda Bilişsel İşlemler ile Uyum ve Davranış Problemleri Arasındaki İlişkinin Bazı Değişkenlere Göre İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Eğitimde Psikolojik Hizmetler Bilim Dalı, İstanbul
- Arslan, U; Asqarova, S. (2022). COVID-19 salgınında ruh sağlığına mesleki terapi müdahalesi: telerehabilitasyon. *Tıbbi Konular ve Güncellemeler Dergisi*, 1(2), 81-84. <https://dergipark.org.tr/en/pub/jomtu/issue/71642/1131439>
- Asqarova, S. & Ari, M. (2023). Bölüm 2 Sezaryenle Doğan Çocukların Gelişiminde Duyusal Fonksiyona Ergoterapi Etkisi*.
- Asqarova, S. & Üstünkaya, M. (2023). Şizofreni Hastası Bireylerde Yaşanan Bilişsel Gerilemenin Giderilmesine ve İşlevselliğin Arttırılmasına Ergoterapi Perspektifinden Bakış . *Artuklu International Journal of Health Sciences* , 3 (1) , 82-87 . DOI: 10.58252/artukluder.1233061
- Asqarova, S. & Yalçınkaya, M. (2022). Travmatik El Yaralanması Geçiren Bireylerde Gözlenen Ağrı Durumu ve Psikososyal Bakış. *Uluslararası Sterilizasyon Cerrahi Enfeksiyon Hemşireleri Dergisi*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7502494>
- Asqarova, S., & Zengin, T. T. (2022). Ekran Maruziyeti Bulunan Çocuklarda Ergoterapinin Duyusal Etkileri. *Pearson Journal*, 7(19), 140–145. <https://doi.org/10.46872/Pj.543>
- Asqarova, S. , Çelik, A. R. & Tutgun-ünal, A. (2021). Üniversite Öğrencilerinin Eş Seçim Tutumlarında Değer Yönelimlerinin Etkileri . *OPUS International Journal of Society Researches* , 17 (38) , 5042-5070 . DOI: 10.26466/opus.883241
- Asqarova, S. (2015). Occupational Therapy and Creative Arts Therapy. *Pinnacle Medicine & Medical Sciences*, Vol. 2 (8). (ISSN: 2360-9516)
- Asqarova, S. (2017). The Role Of Occupation Therapy (Ergo Therapy) Activity And The Influence Of Musical Therapy In The Treatment Of Memory Loss Due To Alzheimer's. *Pinnacle Medicine & Medical Sciences*. Vol. 4 (3), 2017. (ISSN: 2360-9516)

- Asqarova, S. & Öztekin, İ. (2021). Ergoterapi Penceresinden Patoloji. Üsküdar Üniversitesi Yayınları-47. ISBN 978-605-9596-52-7
- Asqarova, S (2022). Ergoterapide İnterdisipliner Yaklaşımlar. Üsküdar Üniversitesi Yayınları. ISBN - 978-605- 9596-55-8
- Asqarova, S (2022). Özel Öğrenme Güçlüğüne Multidisipliner Yaklaşım. Üsküdar Üniversitesi Yayınları. ISBN - 978-605-9596-56-5
- Asqarova, S Asqarova, S Music Therapy in NeuroScience - Pinnacle Medicine & Medical Sciences ISSN: 2360-9516 , 2015
- Bazyk, S., Cimino, J., Hayes, K., Goodman, G., & Farrell, P. (2010). The use of therapeutic listening with prechoolers with developmental disabilities: A look at the outcomes. *Journal of Occupational Therapy, Schools, & Early Intervention*, 3(2), 124–138.
- Bozkurt, E. (2016). Okul Öncesi Çocuklarının Duyguları Anlama Becerileri İle Sosyal Yetkinlik Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü İlköğretim Anabilim Dalı Okul Öncesi Eğitimi Bilim Dalı, Konya
- Bumin, G. (2020). Bilişsel Rehabilitasyon Değerlendirme ve Müdahale Yaklaşımları (Ankara:Hipokrat Kitapevi)
- Bumin, G; Şahin, A; Akyürek, G. (2019). Disleksili Çocuklarda Reaksiyon Hızı ile Motor Planlama Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 7(1) 2019, 59-64
- Bumin, G; Kayıhan H. (2010). Çocuklarda Ergoterapi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2010;3(3):58-64
- Bundy, A.C; Lane, S.J. (2019). Sensory Integration: Theory and Practice. F. A. Davis Company.
- Camarata S, Miller LJ and Wallace MT (2020) Evaluating Sensory Integration/Sensory Processing Treatment: Issues and Analysis. *Front. Integr. Neurosci.* 14:556660. doi: 10.3389/fnint.2020.556660
- Case-Smith, J. (2000). Effects of occupational therapy services on fine motor and functional performance in preschool children. *American Journal of Occupational Therapy*, 54, 372–380.
- Clark, G; Polichino, J; Jackson, L; Brayman, S. (2004). Occupational therapy services in early intervention and school-based programs. *AJOT: American Journal of Occupational Therapy* (Vol. 58, Issue 6)
- Cramm, H; Pollock, N; Dennis, D; Subramaniam, K; Carkner M. (2009). Occupational therapy with school-aged children. Call for Papers Special Issue - September, 2010 Occupational Therapy Now Community mobility, driving, and occupational therapy
- Çelik, B.S. (2022). Mülteci Çocuklarda Okul Temelli Bilişsel Aktivite Eğitiminin Bilişsel Beceriler, Akademik Performans ve Yaşam Kalitesine Etkisinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Programı, Doktora Tezi, Ankara

- Dankert, HL; Davies, PL; Gavin, WJ. (2003). Occupational Therapy Effects on Visual-Motor Skills in Preschool Children. *The American Journal of Occupational Therapy*, 2003, Vol. 57(5), 542–549. <https://doi.org/10.5014/ajot.57.5.542>
- Demirci, O.O. (2017). Ergoterapi: Geleceğin Mesleği Olabilecek Bir Meslek Alanı. *Klinik Psikiyatri* 2017;20:59-65 DOI: 10.5505/kpd.2017.41636
- Ercan Doğu, S. (2021). Şizofreni Tanısı Olan Bireylerde Aktivite Performans Alanlarına Yönelik Sorunların Belirlemesi. *J Health Pro Res* 2021;3(2):43-54
- Ghanizadeh A. (2011). Sensory Processing Problems In Children With ADHD, A Systematic Review. *Psychiatry investigation*, 8(2), 89–94. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.2.89>
- Günindi, Y. (2010). Anasınıfına Devam Eden Altı Yaş Çocuklarına Uygulanan Sosyal Uyum Beceri Eğitimi Programının Çocukların Sosyal Uyum Becerilerinin Gelişimine Etkisi (Doktora Tezi). Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Çocuk Gelişimi Ve Eğitimi Ana Bilim Dalı Okul Öncesi Eğitimi Bilim Dalı, Ankara
- Ilkım, M; Karataş, Ö. (2019). Spor Bilimlerinde Güncel Çalışmalar. Ankara, Akademisywn Kitapevi
- Jasmin, E; Gauthier, A; Julien, M. *et al.* (2018). Occupational Therapy in Preschools: A Synthesis of Current Knowledge. *Early Childhood Educ J* 46, 73–82 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10643-017-0840-3>
- Kandır, A; Alpan, Y. Okul Öncesi Dönemde Sosyal-Duygusal Gelişime Anne-Baba Davranışlarının Etkisi, Aile ve Toplum Yıl: 10 Cilt: 4 Sayı: 14 Nisan-Mayıs-Haziran 2008 ISSN: 1303-0256
- Kara, C. (2019). 3-6 Yaş Çocukların Sosyal Beceri Düzeyleri İle Annelerinin Çocuk Yetiştirme Tutumları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı Klinik Psikoloji Bilim Dalı, İstanbul
- Kayıhan, H; Kars, S. (2019). Katılım Temelli Duyu Bütünleme. Kayıhan H, editör. Toplumsal Katılım ve Ergoterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2019. s. 37-42.
- Kennedy-Behr, A., Rodger, S., Graham, F., & Mickan, S. (2013). Creating enabling environments at preschool for children with developmental coordination disorder. *Journal of Occupational Therapy, Schools, & Early Intervention*, 6(4), 301–313.
- Köse, B. (2021). Özgül Öğrenme Güçlüğü ve Okul Temelli Ergoterapi Uygulamaları. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 9(2), 2021, S1-S166
- Köse, B. (2021). Görsel Praksis Temelli Ergoterapi Eğitim Programının Özgül Öğrenme Bozukluğu Olan Çocukların Motor Ve Okuma Becerilerine Etkisinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ergoterapi Programı Doktora Tezi, Ankara

- Kranowits, CS. (2015). Sekronize Olamayan Çocuk (Maltepe-İstanbul:PEPİNO yayıncılık). Çeviren E. Ş. Baggio
- Miller, L.J; Nielsen, D.M; Schoen, S.A; Brett-Green, B.A. (2009). Perspectives on sensory processing disorder: a call for translational research *Front. Integr. Neurosci.*, 30 September 2009 | <https://doi.org/10.3389/neuro.07.022.2009>
- Mowell, M; Richter, L; Jewell, D. (2021). Exploration of Common Sensory Interventions Utilized in School-Based Occupational Therapy *Journal of Occupational Therapy, Schools, Early Intervention*, <https://doi.org/10.1080/19411243.2022.2027839>
- Myers, C. T., Case-Smith, J., & Cason, J. (2015). Early intervention. In J. Case-Smith & J. C. O'Brien (Eds.), *Occupational therapy for children and adolescents* (7th ed., pp. 636–663). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Önal, G. (2021). Çocukluk Çağı Kanserlerinin Bilişsel Etkileri ve Ergoterapi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 9(2), 2021, S1-S166
- Özcan O. (2018). Çocuklarda Sosyal Uyum Ve Uyumsuzluğun Yordayıcıları: Saldırganlık Ve Ebeveyn Öfkesi (Yüksek Lisans Tezi). Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Temel Eğitim Anabilim Dalı Okul Öncesi Eğitimi Programı, Burdur
- Pavão, S.L; Rocha, N.A.C.F. (2016). Sensory Processing Disorders In Children With Cerebral Palsy. *Infant Behavior and Development* Volume 46, Pages 1-6 . <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2016.10.007>
- Priest, N. (2006). 'Motor magic': Evaluation of a community capacity-building approach to supporting the development of preschool children. *Australian Occupational Therapy Journal*, 53, 220–232.
- Senemoğlu, N. (2013). Gelişim, Öğrenme ve Öğretim (Ankara: COPYRIGHT Yargı Yayınevi)
- Sevgili, S. (2021). Okul Öncesi Dönem Çocuklarında Ebeveyn Tutumu İle Duyusal Profilin İlişkisinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ergoterapi Bilim Dalı, Ankara
- Shimizu, Vitoria T; Bueno, Orlando F. A; Miranda, Mônica C. (2014). Sensory Processing Abilities Of Children With ADHD. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 18(4), 343-352. Epub July 25, 2014. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0043>
- Sidar, E.A; Öztop, D.B. (2017). Duyu Bütünleme Terapisi. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi-Özel Konular*, 3(2), 153-162
- Şahin, G. (2020). Erken Çocukluk Döneminde Çocukların Sosyal Beceri Düzeylerine Göre Grupla Problem Çözme Becerisinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Temel Eğitim Anabilim Dalı Okul Öncesi Eğitimi Programı, İstanbul
- Yeşerişiroğlu, E. (2017). Zihinsel Yetersizliği Olan Bireylerde Ergoterapi Uygulamaları. (Yüksek Lisans Tezi). Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Özel Eğitim Anabilim Dalı Zihin Engellilerin Eğitimi Bilim Dalı, Bolu

- Yeşildağ, C. (2021). Waldorf Anaokulu Öğretmenlerinin Duyusal İşlemlemeye İlişkin Görüşlerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Gelişimi Anabilim Dalı Çocuk Gelişimi Yüksek Lisans Programı, İstanbul
- Zengin, G. (2021). Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığında Ergoterapi. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 9(2), 2021, S1-S166
- Worthen, E. (2010). Sensory-Based Interventions in the General Education Classroom: A Critical Appraisal of the Topic. Pages 76-94 Published online: 06 Apr 2010 <https://doi.org/10.1080/19411241003684217>

Bölüm 6

ÜREME SAĞLIĞI TURİZMİ

Nur ÜREDİ¹

Mahide DEMİRELÖZ AKYÜZ²



1 Ebe, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Anabilim Dalı,
İzmir/Türkiye, 0000-0002-4265-8033

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

Giriş

Üreme sağlığı “Üreme sistemi, işlevleri ve süreci ile ilgili sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, tüm bunlara ilişkin fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik halinin olmasıdır”. Üreme sağlığı üreme yeteneğine sahip olmayı ve bu yeteneği kullanıp kullanmama kararını vermeyi, güvenli cinsel yaşamı içermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2006). Üreme sağlığı sorunları cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, aile planlaması hizmetlerine ulaşamama, üreme sistemi maligniteleri, infertilite şeklinde görülmektedir. İnfertilite son yıllarda artış göstermektedir. İnfertilitenin tüm çiftlerin %15’ini etkilediği bildirilmiştir ve güncel kanıtlar, 1950 ile 2017 yılları arasında küresel doğurganlık oranlarının 4,7’den 2,4 canlı doğuma düştüğünü göstermektedir (GBD, 2017). Uluslararası Aile Planlaması Federasyonun Üreme Hakları ve Cinsel Haklar Bildirgesi’nde tüm bireylerin infertilite tedavisi için üreme sağlığı teknolojilerinden yararlanma hakkına sahip olduklarını belirtmiştir (IPPF, 1997). Bireyler bu haklarından yararlanabilmek için sağlık hizmeti arayışına girmektedirler. Sağlık hizmetine ülkelerinden çeşitli sebeplerden dolayı ulaşamayan bireyler seyahat etmektedirler. Bu seyahat üreme sağlığı turizmini ortaya çıkarmıştır.

Üreme Sağlığı Hizmetleri Kapsamında Sağlık Turizmi

Üreme sağlığı turizmi, insanların üreme sağlığı hizmetlerine ve teknolojilerine erişebilmek, gebe kalmak ve çocuk sahibi olmak, daha kapsamlı ve daha kaliteli bakım alabilmek için ulusal ya da uluslararası seyahat etmeleridir. İnsanlar, üreme sağlığı hizmetlerine erişimdeki farklılıklar, daha ileri tedavi seçenekleri veya maliyet avantajları nedeniyle başka bir ülkeyi tercih edebilirler. Üreme sağlığı turizmi kapsamında, in vitro fertilizasyon (IVF), gamet (sperm ve yumurta) bağıışı, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, cinsiyet seçimi, taşıyıcı annelik ve embriyonik tanı dahil olmak üzere çok çeşitli yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) hizmetleri verilmektedir (Martin, 2009). Bazı ülkelerde bu hizmetler daha uygun maliyetli veya daha erişilebilir olabilirken, diğer ülkelerdeki yasal düzenlemeler veya teknolojik gelişmeler daha fazla seçenek sunabilir. Bireylerin başlıca seyahat etme nedenleri yüksek maliyet, uzun bekleme listeleri, kendi ülkelerinde yardımcı üreme teknolojilerinin bulunmamasıdır. Bununla birlikte birçok ülkede yasal, etik ve dini kısıtlamalar ve toplumsal üreme ayrımcılığı biçimiyle eşcinsel/bekar kişilerin IVF tedavisi alması yasaklanmış ya da sınırlandırılmıştır (Whittaker ve ark., 2019).

Avrupa’da insanların üreme tedavilerini kendi ulusal sınırları dışında arama nedenleri çok çeşitlidir, ancak bunun başlıca nedeni düzenlemelerin ülkeler arasında çok farklılık göstermesidir (Pikramenou, 2014). İnsanların üreme hizmetleri için seyahat etmelerinin birçok nedeni vardır. Genel olarak, bu nedenler dört ana kategoride toplanabilir: (1) yasal ve dini yasaklar;

(2) kaynak kaygıları; (3) kalite ve güvenlik kaygıları ve (4) kişisel tercihler (Gurtin & Inhorn, 2011). Bununla birlikte, daha yeni literatür, üreme amaçlı seyahat edenlerin hedeflerinin büyük ölçüde değiştiğini ve üreme amaçlı seyahatin hangi ana motivasyonla olduğuna bağlı olarak seyahat modellerinin nasıl farklılaştığını ortaya koymaktadır (Gurtin & Inhorn, 2011). Uluslararası Doğurganlık Dernekleri Federasyonu'nun (2016) 64 ülkeden katılımcılarla yaptığı ankete göre, katılımcıların büyük bir kısmı daha düşük maliyetli, daha yüksek kaliteli veya kendi ülkelerinde bulunmayan tedavileri aramak için başka ülkelere seyahat ettiklerini bildirmiştir (IFFS, 2016). Daha az sayıda katılımcı oosit, embriyo veya sperm bağıışı ya da gebelik veya taşıyıcı annelik düzenlemeleri için başka ülkelere seyahat ettiğini bildirmiştir. Bu durum, üreme amacıyla seyahat edenlerin büyük bir kısmının infertilite hizmetlerine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Ülkeler arasındaki hizmet maliyet farklılıkları da özellikle herhangi bir kamu veya sigortası olmayan bireyler için önemli bir faktördür (Whittaker ve ark., 2019). Birçok üreme amaçlı seyahat eden kişi, kendi ülkelerinde güvenli, erişilebilir, uygun fiyatlı ve etkili hizmetler mevcut olsaydı kendi ülkelerinde kalmayı tercih edeceklerini belirtmektedir (Inhorn ve Shrivastav, 2010).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından 46 Avrupa ülkesinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kliniğinde yapılan anket sonucuna göre (Shenfield ve ark., 2010), spesifik tedaviler arasında oosit, sperm ve embriyo donasyonu olduğu belirtilmektedir. Bireyin yaşadığı ülkeye göre aradığı hizmet, kendi ülkesindeki kısıtlamalara göre değişiklik göstermiştir. Benzer şekilde, 2010-2012 yılları arasında üreme sağlığı hizmeti arayan 128 Fransız hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastaların üç yakın Avrupa ülkesindeki (Yunanistan, Belçika ve İspanya) YÜT kliniklerine seyahat ettikleri bulunmuştur (Whittaker ve ark., 2019). Başvuruda bulunanların büyük bir çoğunluğunu eşcinsel çiftler, Fransa'da aradıkları hizmeti bulamayan bekar kadınlar ya da Fransa'daki donör kıtlığı nedeniyle oosit donasyonu arayan heteroseksüel çiftler oluşturmaktadır (Gomez & Rochebrochard, 2013). Belçika kliniğinde, çoğunluğun sperm bağıışı için geldiği görülürken, Yunanistan ve İspanya'da oosit donasyonu için gelmiştir. Yunanistan'ın bir destinasyon olarak seçilmesi, ülkenin YÜT maliyetlerinin düşük olması nedeniyle finansal faktörler açısından cazip bulunmuştur.

Üreme Sağlığı Turizmi Hizmeti Veren Ülkeler

Her ülkenin sağlık hizmet sunumu birçok açıdan değişiklik göstermektedir. ABD'deki bazı eyaletler üreme amaçlı seyahat için popüler yerler olmaya devam etmektedir (Schurr, 2018). Tercih edilme nedeni kısmen ABD'de özellikle Kaliforniya ve New Jersey eyaletlerinde yardımcı üreme teknikleri prosedürlerinin yüksek başarı oranlarına sahip olduğunun düşünülmesi, ticari taşıyıcı annelik hizmetlerinin, ticari oosit bağıışının ve cinsiyet seçimi gibi diğer teknolojilerin yasal olarak mevcut olmasıdır (Deonandan, 2015).

Avrupa’da Belçika, infertil erkekler dahil olmak üzere çok çeşitli yardımcı üreme tedavileri sunmaktadır (Pennings ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda- genellikle ‘biyolojik olarak arzu edilen’, ‘uygun’ beyaz donörler bulmak için Almanya’dan Polonya’ya (Wilson, 2016), İsveç’ten Letonya veya Estonya’ya (Payne, 2015) seyahat etmektedirler (Whittaker ve ark., 2019). Latin Amerika’da Arjantin (Smith ve ark., 2010) ve Meksika’da (Gonzalez-Santos, 2016) da gelişen merkezler bulunmaktadır. Cinsiyet seçimi, preimplantasyon genetik tanı ve tarama gibi seçici teknolojiler için yapılan seyahatler yeterince araştırılmamıştır ve bu tür teknolojilerin ne ölçüde kullanıldığı bilinmemektedir ancak kanıtlar bu tür teknolojilere erişimin üreme amacıyla seyahat eden azınlıklar için belirleyici olduğunu göstermektedir. (Whittaker, 2011).

Asya’da, en çok tercih edilen ülke Hindistan’dır. Ticari taşıyıcı anneliğin yasal olarak yapıldığı ülkeler arasındadır. Ancak 2014 yılında Hindistan, çocukların vatansız kalması ve taşıyıcı annelerin sömürülmesine ilişkin endişeleri içeren tartışmaların ardından uluslararası çiftler için taşıyıcı annelik kullanımını yasaklamıştır (Huber ve ark., 2018). Hindistan’ın uyguladığı yasaklar başka ülkelerde taşıyıcı anneliğin popüler olmasını sağlamıştır. Bu ülkelere örnek olarak Tayland, uluslararası ticari taşıyıcı annelik için Güneydoğu Asya merkezi haline gelmiştir.

Güney Afrika, özellikle oosit donörü kaynağı olarak (Pande & Moll, 2018) giderek önemli bir üreme seyahati merkezi haline gelmektedir. Orta Doğu’da infertil Müslüman çiftler İran ve Lübnan’a seyahat ediyor (Whittaker ve ark., 2019). Şii nüfusun çoğunlukta olduğu bu ülkelerdeki dini otoritelerin izin vermesi nedeniyle, Müslüman dünyasında donör gametlere ve taşıyıcı anneliğe erişebildiği tek iki ülkedir (Inhorn & Tremayne, 2016). İsrail, üreme amaçlı seyahat için önemli bir merkezdir (Whittaker ve ark., 2019).

Doğum Turizmi

Sosyal açıdan dezavantajlı kişilerin uygun müdahale düzeyine sahip doğum hizmetlerine erişmekte zorlandığı bilinmektedir. Bu bağlamda, hizmet alımına ihtiyacı olan kadınlar sağlık profesyonellerinden güvenilir bakım almak için ülkelerini terk etmeye, yurtdışına seyahat etmeye karar vermektedir. Doğum turizmi, kadınların doğum yapmak amacıyla seyahat etmeleri olarak tanımlanmaktadır. Pennings’e göre (2002, s. 337): ‘Doğurganlık turizmi, hizmet alıcı adaylarının tedavinin mevcut olmadığı bir kurum, yetki alanı veya ülkeden, arzu ettikleri tıbbi destekli üreme türünü elde edebilecekleri başka bir kurum, yetki alanı veya ülkeye seyahat etmeleri olarak tanımlanmıştır.’ Son zamanlarda çocuk sahibi olmaya yönelik artan ilgi nedeniyle yükselen bir olgudur. Bu seyahatler ile kadınlar daha özerkliğe sahip olmakta ve sağlık açısından daha bilinçli hale gelmektedirler. Bazı ülkelerde doğum hizmetlerinin yeterli olmaması ve bu durumla bireylerin karmaşık kararlar almasını gerektirmesi doğum turizminde artışa neden olmuştur (George, 2022).

Dünya’da en çok tercih edilen ülke ABD’dir. Bunun nedeni olarak doğumun ABD’de yapılması halinde vatandaşlık verme avantajı olarak görülebilir (Ateş ve ark. 2020).

IVF hizmeti veren kliniklerin tıbbi bakım, seyahat ve tatil vaadini bir araya getirdiği için doğum turizminin ‘doğum tatili’ içerip içermeyeceği tartışılmaktadır (Speier, 2016, s. 101). Tam anlamıyla turizm olmasa da dünyanın dört bir yanındaki merkezler hizmetlerini “IVF tatili” olarak tanıtmakta ve müşterilerine doğum turizmi tedavisi görürken rahatlatıcı ve sakinleştirici bir ortam sunmaktadır (Blyth & Farrand, 2005). Bu durumda doğum turizmi birçok açıdan incelenmekte ve insanlar için birçok anlam oluşturmaktadır. Walmsley ve arkadaşları (2017), doğurganlık tedavilerinin yapılacağı yerlerin genellikle ‘egzotik’ seyahatlere göre seçildiğini öne sürmüş ve bunun genellikle daha az gelişmiş ülkelere seyahat eden varlıklı kişiler tarafından yapıldığını belirtmiştir.

Yardımcı Üreme Teknolojileri Turizmi

Yardımcı Üreme Teknolojileri (YÜT), bireylerin/çiftlerin gebe kalmasını engelleyen infertilite ve diğer durumlarla mücadelede önemli bir araçtır. Özellikle bekar anneler, evli olmayan çiftler, eşcinsel çiftler vb. ilişki biçimleri yardımcı üreme teknolojileri yardımıyla çocuk sahibi olabilmektedir. Hastalar çeşitli nedenlerle farklı bir ülkede yardımcı üreme-doğurganlık tıbbi hizmetleri aramaktadır. Hastaların kendi ülkelerinde sağlanan hizmetlerin yüksek maliyeti ve tedavi alacakları ülkelere sağlanan tıbbi hizmetlerin düşük maliyeti ve hastaları yurtdışındaki tedavileri keşfetmeye yönlendiren en yaygın nedenlerden birini oluşturmaktadır. Demografik değişiklikler, artan yaşam beklentisi, eğitim düzeyi ve hastaların beklentileri bireylerin tıbbi nedenlerle yurtdışına seyahat etme kararlarına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla, yardımcı üreme teknolojilerine olan ilgi artmıştır ve infertilite sorununu etkili bir şekilde ele almak için önemli bir çözüm oluşturmaktadır. Yardımcı üreme teknolojileri kapsamında sunulan hizmetler:

- İn Vitro Fertilizasyon (IVF): Yumurta ve spermin laboratuvar ortamında döllendirilmesi ve embriyonun aynı veya başka bir kadının uterusuna yerleştirilmesi işlemidir.
- Gamet İntrafallopian Transferi (GIFT): IVF’den farklı olarak yumurta ile sperm fallop tüpünde döllenmesi gerçekleşir.
- İntauterin İnseminasyon: Spermin koitus (cinsel birleşme) gerçekleşmeden direk olarak kadının uterusuna yerleştirilme işlemidir (Hadımlı ve ark., 2021).

Yasal açıdan bakıldığında Avrupa, YÜT mevzuatının yaygın olduğu tek kıtadır (Andreou ve ark., 2019). Hindistan, Japonya ve ABD gibi YÜT’ün kullanıldığı diğer ülkeler büyük ölçüde gönüllü girişimlere dayanmaktadır. Üre-

me sürecine dahil olan hükümetlerin genel görüşü evlilik, boşanma, doğum kontrolü, evlat edinme ve kürtaj gibi günlük yaşamın diğer önemli olaylarıyla ilişkiliyken, YÜT'ün düzenlenmesi bazen yeni bir olgu olarak tasvir edilmektedir (Spar, 2005). Yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) tedavileri çoğu Avrupa ülkesinde kurallarla yönlendirildiğinden, YÜT'ün belirli bir ülkede uygulanabileceği yasal çerçeve önemli ölçüde değişmektedir. Bazı ülkelerde:

- İtalya'da döllenebilecek embriyo sayısı sınırlıdır.
- Almanya'da implantasyon için seçilen embriyo sayısı sınırlıdır.
- İskandinav ülkelerinde implante edilebilecek embriyo sayısı düzenlenmiştir.

Buna ek olarak, bazı müdahalelere (preimplantasyon genetik testi, taşıyıcı annelik veya cinsiyet seçimi) tüm Avrupa ülkelerinde olmasa da birçok ülkede izin verilebilmektedir (Osborne-Grinter ve ark., 2023). Yardımcı üreme teknolojilerinin 2012 küresel verilerine göre tedavilerin %56'sı Avrupa'da gerçekleştirilmiş, bunu Asya (%23) ve Kuzey Amerika (%15) (Zegers-Hochschild vd., 2014). Birçok Avrupa ülkesinin en düşük doğurganlık oranlarına sahip bölgeler olarak düşünülmektedir. YÜT bazen sadece çocuk sahibi olmak için önemli bir tedavi değil, aynı zamanda Avrupa'daki doğurganlık oranlarını artırmak için de önemli bir tekniktir (Kohler ve ark., 2012).

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) üyesi ülkeler arasında, Amerika Birleşik Devletleri yardımcı üreme teknolojisi konusunda en büyük altyapıya sahiptir (Hughes & DeJean, 2010). Kossoudij, Washington D.C. tarafından yönetilen bölgeler de dahil olmak üzere ABD'nin YÜT için uygun en az 421 tıbbi tesise sahip olduğunu tahmin etmiştir (Kossoudij, 2005). Kossoudij'e göre, 2001 yılında ABD'de 107.587 YÜT prosedürü uygulanmış ve bu tedaviler 29.344 canlı doğum ve 40.687 bebekle sonuçlanmıştır (Kossoudij, 2005).

2016 Uluslararası Doğurganlık Dernekleri Federasyonu araştırmasına göre (IFFS 2016), dünya genelinde 5000 ila 5500 arasında YÜT kliniği bulunmaktadır. Bu kliniklerin dörtte biri ile üçte biri sadece iki ülkede bulunmaktadır: Hindistan (>1000 klinik) ve Japonya (587 klinik). ABD (410 klinik), İtalya (350 klinik), İspanya (371 klinik), Çin (358 klinik), Latin Amerika (örneğin Brezilya, 180 klinik), Türkiye (153 klinik) gibi önemli sayıda klinik olduğu bildirilmektedir. Özellikle enfeksiyon kaynaklı infertilite oranlarının yüksek olduğu Sahra altı Afrika'da YÜT kliniği bulunmamaktadır. IFFS anketine göre, aralarında 50 klinikle Nijerya, 20 klinikle Güney Afrika ve beş klinikle Kenya'nın da bulunduğu sadece yedi Sahra altı Afrika ülkesi YÜT kliniklerinin varlığını bildirmiştir. Bununla birlikte, geri kalan ülkelerin- Kamerun, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Mali ve Senegal- her biri yalnızca bir veya iki klinik bildirirken, diğer ülkeler ankete hiç yanıt vermemiştir.

Afrika'daki YÜT hizmetlerinin bu yetersizliği göz önüne alındığında,

bunu yapabilecek kaynaklara sahip infertil Afrikalı çiftler üreme sağlığı bakımını için seyahat etmektedir. Birleşik Arap Emirlikleri Dubai’de yapılan bir çalışmada (Inhorn, 2015), Doğu Afrika’dan gelen ve çoğu kendi ülkelerinde klinik olmaması nedeniyle seyahat eden hasta akışları olduğunu tespit etmiştir. Bu Afrikalı çiftlerin çoğu kendi ülkelerinin standartlarına göre elit sayılsa da yine de yüksek tedavi ve yurtdışı seyahat masraflarıyla mücadele etmek zorunda kalmışlardır.

Yardımcı üreme teknolojileri tedavi sonuçlarına ilişkin olumlu geri bildirimler, bireylerin/çiftlerin YÜT alma kararlarını güçlü bir şekilde etkilemektedir (Gerrits, 2018). Bireylerin/çiftlerin yardımcı üreme teknolojileri turizmi seyahati yapma nedenlerinin daha derin anlaşılması gerekmektedir. Bu, kişisel veya sosyal baskının turizm kararını etkileyip etkilemediğinin araştırılmasını da içerir. Bazıları için çocuk sayısı veya cinsiyetine ilişkin toplumsal beklentiler söz konusu olabilir. Diğerleri ise aile veya sosyo-ekonomik koşullardan etkilenebilir. Bu da bireylerin/çiftlerin karar verme sürecine daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Üreme Amaçlı Seyahatin Klinik Etkileri

Avrupa’da ve Orta Doğu’da yapılan çalışmalarda uluslararası tedavi amaçlı yapılan seyahatlerde hastaların deneyimlerinden memnun olduklarını bildirmektedir (Pennings ve ark., 2009; Shenfield ve ark., 2010). Alınan bakımın kalitesi, kısa bekleme süreleri, hızlı test sonuçları ve gamet donörlerine erişim ve seçenekler hakkında olumlu karşılaştırmalar yapmaktadırlar (Andrea ve ark., 2019; Whittaker & Speier, 2010). Bununla birlikte, bazı ülkelerde kalite, güvenlik gereklilikleri ve bakım standartları konusunda bir dizi endişe dile getirilmiştir. Meslek örgütleri, internetteki yanıltıcı reklamlarla ilgili endişelerini dile getirmiş olup, bu reklamlar, hastaların sevk almadan yurtdışında tedavi görmeye karar vermeleri halinde karşılaşılabilecekleri farklı tıbbi riskler konusunda yanlış bilgilendirilmelerine neden olmaktadır. (Jackson ve ark., 2017). Başka bir ülkede kısırlık tedavisi görmeyen, normalde bu tür bir tedavi sırasında yaşanan psikososyal stresleri daha da kötüleştirebileceği ve ek riskler oluşturabileceği göz önüne alındığında, üreme amaçlı seyahat edenler, gamet donörleri ve taşıyıcı anneler için uygun danışmanlığa ihtiyaç vardır (Hartman, 2016). Birleşik Krallık’ta birden fazla embriyonun transfer edildiği prosedürlerin bir sonucu olarak çoğul gebeliklerin sayısının arttığını vurgulayan bir rapor, üreme amaçlı seyahatin hem anneler hem de bebekleri için sağlık etkilerine ve sağlık maliyetlerine dikkat çekmektedir (McKelvey ve ark., 2009). Ayrıca, kadınların çoğu hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve sezaryen doğum riskleri artmaktadır (Whittaker ve ark., 2019). Örneğin, uluslararası taşıyıcı annelik yapan iki Avustralyalı taşıyıcı annelik destek kuruluşunun 259 üyesiyle yapılan çevrimiçi bir anket (Stafford-Bell ve ark., 2014), %55’inin (62/112) çoğul gebelik yaşadığını; %45’inin (35/78) erken doğum yaptığını ve %10’unun (11/112) gebeliğinin geç düşük veya perinatal

ölümle sonuçlandığını bildirdiğini ortaya koymuştur (Whittaker ve ark., 2019).

Üreme Sağlığı Turizminin Etik ve Hukuki boyutu

Speier (2016) “güvenlik, bilgi, maliyet, donör bilgileri hem donörlerin hem de hastaların istismarı ve kalite kontrol sorunları da dahil olmak üzere” çeşitli endişeler tespit etmiştir. Yoksulluk sebebiyle bireylerin sınırlı seçeneklere sahip olması veya güvenli olmayan uygulamalara başvurmaları tedavi sürecinde suç ve sömürü unsurlarının ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir. Dünya çapında farklı kültürel tutumlar, dini görüşler, yasal ve etik pozisyonlar yardımcı üreme hizmetlerini düzenleyen yasalarda büyük farklılıklar vardır (Gurtin-Broadbent, 2010;). Bununla birlikte, dünyanın pek çok ülkesinde YÜT’leri düzenleyen yasalar bulunmamaktadır ve YÜT tedavisi almak için başka ülkelere seyahat eden veya başka ülkelerden gelen kişilerle ilgili çok az düzenleme vardır (IFFS 2016).

Yasal farklılıklar, insanları kendi ülkelerinin prosedürler veya uygunluk kısıtlamalarını aşmak için seyahat etmeye teşvik etmektedir, ancak mevzuat farklılıkları da potansiyel yasal risklere yol açmaktadır. Bunlar arasında şunlar yer almaktadır: (1) hekimler, avukatlar, klinikler ve araçlar için tıbbi ve hukuki sorumluluk sorunları, (2) gamet donörleri veya taşıyıcı annelerin korunmaması, (3) hastaların yurtdışı yargı bölgelerinde herhangi bir yasal anlaşmazlığı takip etmelerindeki zorluklar, (4) bazı eyaletlerde elde etmek için sınırları geçmeyi açıkça suç sayan yasalar uyarınca potansiyel kovuşturma, ve (5) uluslararası oosit bağıışı veya taşıyıcı annelik yoluyla gebe kalan çocukların ebeveynlerinin yasal olarak tanınmasına ilişkin zorluklar ve bunun çocukların yasal statüsü ve vatandaşlığı açısından sonuçları (Cohen, 2012; Cortez, 2012; Crockin, 2013; Storrow, 2011). Avrupa Birliği kendi sınırları içinde hasta hareketliliğini ele alan kapsamlı yasalar çıkarmış olsa da diğer birkaç ülke bu tür uluslar üstü yasal anlaşmalara başvurmaktadır (Cortez, 2012).

Üreme turizmine yönelik temel itirazlardan biri, taşıyıcı annelik söz konusu olduğunda, sınır ötesi üreme hizmetlerinin az gelişmiş ülkelerdeki yoksul kadınların kırılganlıklarından yararlandığı için sömürücü olarak görülmesidir (Stoll, 2013). Taşıyıcı annenin velayet haklarına ilişkin yasalar ülkeden ülkeye değişmektedir. Buna göre, üreme turizminin ekonomik önemi arttıkça, bir ülkenin velayet ve evlat edinme yasalarının üreme turizmi endüstrisinin ihtiyaçları tarafından ne ölçüde bilgilendirildiği ve etkilendiği dikkate alınmalıdır (Deonandan, 2013). Hindistan’da taşıyıcı annelik yapan kadınlar ile yapılan birçok çalışma, kadınların taşıyıcı anneliği üstlenmeleri için yapılan maddi ödemenin önemini vurgulamakla birlikte, taşıyıcı annelerin bu süreçteki rollerine yükledikleri anlamlara da dikkat çekmektedir (Rudrappa, 2015). Taşıyıcı annelere yönelik koşullar büyük farklılıklar göstermekte, taşıyıcı annelerin ikamet ve yaşam şekillerine getirilen kısıtlama-

larla gebeliğin korunmasına vurgu yapılmaktadır (Deomampo, 2013) Bazı durumlarda taşıyıcı anneler, bebek ve ebeveynler arasında akrabalık bağları kurulmakta, bazı durumlarda ise iletişim anonim olmakta ve ebeveynler ile taşıyıcı anneler arasında hiçbir etkileşim gerçekleşmemektedir. Rudrappa (2015), taşıyıcı annelik yapan kadınların eşitsizlikler ve yasa eksiklikleri göz önüne alındığında, politika müdahalelerinin gelişmekte olan ülkelerde taşıyıcı anne olan kadınlar için adaleti yaratmakta yetersiz kaldığını öne sürmektedir.

Tayland'da Avustralyalı bir çiftin Down sendromlu oğullarını büyütmesi için taşıyıcı anneye bırakmakla suçlandığı meşhur Bebek Gammy davasının ardından 2015 yılında hükümet tarafından uluslararası taşıyıcı annelik yasaklanmıştır (Mohapatra 2016). Nepal, Ağustos 2015'te Nepal'de meydana gelen depremin ve İsrailli bebeklerin havayoluyla ülke dışına çıkarılmasıyla ilgili tartışmaların ardından yabancı çiftler için uluslararası taşıyıcı anneliği yasaklamıştır. Kamboçya, insan kaçakçılığına ilişkin endişeler nedeniyle Kasım 2016'da taşıyıcı anneliği yasaklamıştır. Şimdi Laos, Tayland, Vietnam, Çin ve başka yerlerden taşıyıcı annelerin embriyo transferi için Laos'taki kliniklere gittiği düşük maliyetli taşıyıcı annelik için bir hedef haline gelmiştir (Whittaker, 2018).

İspanya ve Çek Cumhuriyeti'ndeki Alman hastalarla yapılan bir çalışmada, çoğunun Alman yasaları uyarınca yumurta bağışına karşı yasakları aşmak için oosit bağışısı için seyahat ettiğini ortaya koymuştur (Bergmann, 2011). Almanya'da olduğu gibi, İtalyan yasaları da üçüncü taraf bağışısını reddetmek, mevcut genetik rahatsızlıkları olan kişiler için preimplantasyon genetik tanı yapılmaması, bir seferde implante edilmesi gereken en fazla üç embriyo üretilmesi gibi oldukça kısıtlayıcı hükümler içermektedir (Zanini, 2011). Genel olarak, Avrupa içinde gerçekleşen sınır ötesi üreme amaçlı seyahatlerin çoğu, infertilite hastalarının yakın ülke sınırlarını geçerek kendi ülkelerindeki yasal kısıtlamaların üstesinden gelmeye çalıştıkları 'yasadan kaçınma' nedeniyle gerçekleşmektedir (Van Hoof ve ark., 2016).

Üreme Sağlığı Turizmi ve Ebelik Hizmetleri

Üreme sağlığı hizmet sunumunda ebeler aktif rol almaktadır. Üreme sağlığı turizminde ebe, çiftlere gebelik, doğum ve doğum sonrası süreçlerde sağlık ve bakım hizmetleri sunma ve üreme sağlığı turizmi için seyahat ettikleri ülkede, gebelik ve doğum süreçlerinde onlara rehberlik ederek, destek sağlamakla yükümlüdür. Bu, tedavi süreçlerinde ebeler kaliteli hizmet ve bakım sağlamalıdır. İhtiyaca yönelik konularda rehberlik yaparak etkili bir danışmanlık süreci işletmelidirler. Üreme sağlığı turizmi kapsamında ebeler; yardımcı üreme teknikleri (teknolojileri), aile planlaması, doğuma hazırlık konularında bilgilendirme ve eğitim desteği vermelidirler. Ebe, doğum sürecinde doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası aşamalarda çiftlere

destek sağlar, doğum planlamalarına yardımcı olur ve doğum sürecinin nasıl ilerleyeceği konusunda bilgilendirir. Ebe, doğum sırasında ağrı yönetimi teknikleri, nefes egzersizleri ve pozisyon önerileri gibi stratejiler sunarak çiftlere doğal doğum veya tıbbi müdahale gerektiren durumlarda yardımcı olur. Bu aşamalarda ebeler, doğumun normal seyretmesini sağlamak, rahatlama teknikleri sunmak, anne adayının konforunu ve güvenliğini sağlamak için çalışır ve gerekli müdahaleleri doktorla koordine eder. Ayrıca, doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası bakım verirken kültürel farklılıkları göz önünde bulundurarak güvenli ve kaliteli bir şekilde danışmanlık sürdürmelidirler. Yine, çiftlerin doğurganlık tedavisi veya üreme sağlığı konularında daha geniş bir seçenek yelpazesine erişmelerine yardımcı olmalıdırlar. Ayrıca, hizmeti alan bireyler ile iletişim becerilerinin iyi olması açısından yabancı dil gelişimine de önem verilmelidir. Ancak, her iki durumda da dikkate alınması gereken etik, yasal ve tıbbi faktörler bulunmaktadır. Çiftler, üreme sağlığı turizmi planlamadan önce tıbbi danışmanlık almalı ve seçtikleri ülkenin yasal düzenlemelerini ve sağlık hizmetlerinin kalitesini değerlendirmelidir. Üreme sağlığı turizminde ebe, çiftlere sağlık ve bakım hizmetlerini sunarak doğum deneyimlerini destekleyerek, ihtiyaçlarını karşılar. Ebeler, doğum sürecinde güvenliği ve rahatlamayı sağlama konusunda uzmanlaşmış profesyonellerdir ve üreme sağlığı turizmi kapsamında önemli bir rol oynamaktadırlar.

Sonuç

Üreme sağlığı turizmi hizmetlerinin nedenleri çeşitlilik göstermekle birlikte, tıbbi sorunlar, değişen teknoloji, maliyet, yasalar, hükümet politikası, taşıyıcı annelik, oosit donörleri, sperm donörleri, IVF tedavileri, algılanan hizmet standartları, itibar, dini nedenler ve diğer etik kaygıları içermektedir. Küreselleşen dünyada üreme sağlığı turizmi hareketliliği sağlık hizmetlerinin önemini temsil etmektedir. Tedavi seçiminde artan özerklik, yabancı uzmanlığa erişim ve bazen yurtdışında daha hızlı ve daha ucuz tedavi seçenekleri de dahil olmak üzere hastalar için birçok avantaj vardır. Ancak kadınlar istismar ile özellikle düşük gelirli ülkelerde sağlık kaynaklarının yetersizliği ve bakım kalitesinin düşüklüğü ve yasal belirsizlikler gibi olumsuz etkilerle tehlike altındadır. Sağlık profesyonelleri güvenilir bakım verme konusunda kendilerini geliştirmeli, Hizmet sunan kuruluşlar, turizm sektörü birlikte çalışarak üreme sağlığı turizminin motivasyonlarının veya nedenlerinin daha derinlemesine araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Andrea Whittaker, Marcia C. Inhorn & Francoise Shenfield (2019): Globalised quests for assisted conception: Reproductive travel for infertility and involuntary childlessness, *Global Public Health*, DOI: 10.1080/17441692.2019.1627479
- Andreou, K., Kaitelidou, D., Galanis, P., & Charalambous, G. (2019). The development of medical tourism related to assisted reproduction technology (ART) methods worldwide and its growth perspectives in Cyprus: A systematic review. *International Journal of Caring Sciences*, 12(2), 709.
- Ateş A, ve ark., 2020. Hayat Değiştiren Seyahat: Doğum Turizmi. 4. Uluslararası Akdeniz Sempozyumu Bildiri Tam Metinleri Kitabı-1. Mersin, T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yayınevi, p.184-196.
- Bassan S, Michaelsen MA. Honeymoon, Medical Treatment Or Big Business? An Analysis Of The Meanings Of The Term “Reproductive Tourism” In German and Israeli Public Media Discourses. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2013;8(1),1-8.
- Canvin K, Jones C, Marttila A, Burström B, Whitehead M. Can I risk using public services? Perceived consequences of seeking help and health care among households living in poverty: qualitative study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:984–9. doi:http://dx.doi.org/10.1136/jech.2006.058404.
- Cohen, G. (2012). Medical outlaws or medical refugees?: An examination of circumvention tourism. In J. R. Hodges, L. Turner, & A. M. Kimball (Eds.), *Risks and challenges in medical tourism: Understanding the global market for health services* (pp. 207–229). Santa Barbara: Praeger.
- Cortez, N. (2012). Into the void: The legal ambiguities of an unregulated medical tourism market. In J. R. Hodges, L. Turner, & A. M. Kimball (Eds.), *Risks and challenges in medical tourism: Understanding the global market for health services* (pp. 187–206). Santa Barbara: Praeger.
- Crockin, S. L. (2013). Growing families in a shrinking world: Legal and ethical challenges in cross-border surrogacy. *Reproductive BioMedicine Online*, 27(6), 733–741. doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.06.006
- Deomampo, D. (2013). Gendered geographies of reproductive tourism. *Gender & Society*, 27, 514–537. doi.org/10.1177/0891243213486832
- Deonandan Raywat, “An Introduction to the Ethical Dimensions of Reproductive Medical Tourism”, pp. 151-177 in *Transdisciplinary Studies in Population Health Services*, Vol. 4, 2013.
- Deonandan, R. (2015). Recent trends in reproductive tourism and international surrogacy: Ethical considerations and challenges for policy. *Risk Management and Healthcare Policy*, 8, 111–119.
- Eric Blyth Abigail, *Reproductive Tourism – A Price worth Paying for Reproductive Autonomy*, 25 (1) *CRITICAL SOCIAL POLICY* 96, 91-114(2005) quoting an

advert for the Barbados Fertility Centre in the Sunday Times Travel section on 25 April 2004.

GBD 2017 Population and Fertility Collaborators. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950– 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1995–2051. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32278-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32278-5).

George, B. (2022), “Fertility Tourism”, In D. Buhalis (ed.), *Encyclopedia of Tourism Management and Marketing*, pp.234-236, Edward Elgar Publishing, doi: 10.4337/9781800377486.fertility.tourism

Gerrits, T. (2018), “Reproductive Travel to Ghana: Testimonies, Transnational Relationships, and Stratified Reproduction”, *Medical Anthropology*, Vol. 37 No. 2, pp.131-144, doi: 10.1080/01459740.2017.1419223

Gonzalez-Santos, S. (2016). From esterilología to reproductive biology: The story of the Mexican assisted reproduction business. *Reproductive BioMedicine & Society Online*, 2, 116–127. doi.org/10.1016/j.rbms.2016. 10.002

Gurtin-Broadbent, Z., 2010. Problems with legislating against ‘reproductive tourism’. *BioNews* 550. Available from: <http://www.bionews.org.uk/>

Hadımlı A, Başgün Ekşioğlu A, Şener AG, Üredi N. Üreme Sağlığı Turizmi ve Sağlık Çalışanlarının Rolü. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;4(3):266-273.

Harrison, L. (2016). *Brown bodies, white babies: The politics of cross-racial surrogacy*. New York: New York University Press.

Hartman, A. E. (2016). Transparency of hope–ethical issues in marketing cross border reproductive care: A multiregion content analysis of clinic websites. *Marketing Intelligence & Planning*, 34, 943–963. doi.org/10.1108/MIP06-2015-0121

Holladay, P. J. (2018), “Political ecology of tourism: community, power and the environment”, *Journal of Tourism and Cultural Change*, Vol. 16 No. 4, pp.455-456, doi: 10.1080/14766825.2017.1364006

Hřešánová E, Hasmanová Marhánková J. Nové trendy v českém 9 porodnictví a sociální nerovnosti mezi rodickami. 9 *Sociologický časopis/Czech 9 Sociol Rev* 2008;44(1)87–111 Czech.

Huber, S., Karandikar, S., & Gezinski, L. (2018). Exploring Indian surrogates’ perceptions of the ban on international surrogacy. *Affilia: Journal of Women and Social Work*, 33, 69–84. doi.org/10.1177/0886109917729667

Hughes EG, DeJean D. Cross-border fertility services in North America: a survey of Canadian and American providers. *Fertil Steril*. 2010;94(1):16–9.

Inhorn, M. C. & Gurtin, Z. B. (2011). Cross-border reproductive care: A future research agenda. *Reproductive BioMedicine Online*, 23, 665–676.

Inhorn, M. C. (2015). *Cosmopolitan conceptions: IVF sojourns in global Dubai*. Durham, NC: Duke University Press.

Inhorn, M. C., & Shrivastav, P. (2010). Globalization and reproductive tourism in the

- United Arab Emirates. *AsiaPacific Journal of Public Health*, 22, 86S–74S.
- Inhorn, M. C., & Tremayne, S. (2016). “Islam, assisted reproduction, and the bioethical aftermath.” *Journal of Religion and Health*, 55, 422–430.
- International Federations of Fertility Societies [IFFS], 2016. IFFS surveillance 2016. https://journals.lww.com/grh/Fulltext/2016/09000/IFFS_Surveillance_2016.1.aspx
- International Federations of Fertility Societies [IFFS], 2016. IFFS surveillance 2016. https://journals.lww.com/grh/Fulltext/2016/09000/IFFS_Surveillance_2016.1.aspx
- International Planned Parenthood Foundation, ‘Charter on Sexual and Reproductive Rights’, 1997, s.12, www.ippf.org/sites/default/files/ippf_charter_on_sexual_and_reproductive_rights_guidelines.pdf Erişim Tarihi: 27.05.2023
- Jackson, C., Millbank, J., Karpın, I., & Stuhmcke, A. (2017). Learning from cross-border reproduction. *Medical Law Review*, 25, 23–46.
- Jacobson, H. (2016). *Labor of love: Gestational surrogacy and the work of making babies*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
- Kossoudji SA. The economics of assisted reproduction. 2005.
- Köhler, R., Hirsch, M., Mohler, B., Schölkopf, B., & Harmeling, S. (2012) Recording and playback of camera shake: Benchmarking blind deconvolution with a real-world database. In *European Conference on Computer Vision*. Springer, Berlin, Heidelberg. 27-40.
- Lauren Jade Martin, (2009). Reproductive Tourism in the Age of Globalisation, 6 (2) *GLOBALIZATION*250, 249-263.
- McKelvey, A., David, A. L., Shenfield, F., & Jauniaux, E. R. (2009). The impact of cross-border reproductive care or ‘fertility tourism’ on NHS maternity services. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116 (11), 1520–1523. doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02294.x
- Mohapatra S. Adopting an international convention on surrogacy-a lesson from inter-country adoption. *Loy. U. Chi. Int’l L. Rev.* 2016;13,25-55.
- Osborne-Grinter M, Bianca OC, Sanghera J, Kaliaperumal C. Fertility Preservation Techniques in Neuro-Oncology Patients: Protocol for a Systematic Review. *JMIR Res Protoc.* 2023 May 8;12:e44825. doi: 10.2196/44825. PMID: 37155238; PMCID: PMC10203926.
- Pande, A., & Moll, T. (2018). Gendered bio-responsibilities and traveling egg providers from South Africa. *Reproductive Biomedicine & Society Online*, 6, 23–33. doi.org/10.1016/j.rbms.2018.08.002
- Payne, J. G. (2015). Reproduction in transition: Cross-border egg donation, biodesirability and new reproductive subjectivities on the European fertility market. *Gender, Place & Culture*, 22, 107–122. doi.org/10.1080/0966369X.2013.832656
- Pennings, G. (2002), “Reproductive tourism as moral pluralism in motion”, *Journal of*

Medical Ethics, Vol. 28 No. 6, pp.337–341, doi: 10.1136/jme.28.6.337

- Pennings, G., Autin, C., Decler, W., Delbaere, A., Delbeke, L., Delvigne, A., ... Gordts, S. (2009). Cross-border reproductive care in Belgium. *Human Reproduction*, 24, 3108–3118. doi.org/10.1093/humrep/dep300
- Pikramenou, N. (2014). *Reproductive tourism in Europe: legal and ethical issues: the cases of Sweden and Greece* (Doctoral dissertation).
- Rozée Gomez, V., & de la Rochebrochard, E. (2013). Cross-border reproductive care among French patients: Experiences in Greece, Spain and Belgium. *Human Reproduction*, 28(11), 3103–3110. doi.org/10.1093/humrep/ det326
- Rudrappa, S. (2015). *Discounted life: The price of global surrogacy in India*. New York: New York University Press. doi. org/10.18574/nyu/9781479874521.001.0001
- Schurr, C. (2018). The baby business booms: Economic geographies of assisted reproduction. *Geography Compass*, 12 (8), doi.org/10.1111/gec3.12395
- Shenfield, F., De Mouzon, J., Pennings, G., Ferraretti, A.P., Nyboe Andersen, A., De Wert, G., Goossens, V., & ESHRE (2010). Taskforce on Cross Border Reproductive Care. Cross-border reproductive care in six European countries. *Human Reproduction*, 25, 1361–1368, doi.org/10.1093/humrep/deq057
- Smith, E., Behrmann, J., Martin, C., & Williams-Jones, B. (2010). Reproductive tourism in Argentina: Clinic accreditation and its implications for consumers, health professionals and policy makers. *Developing World Bioethics*, 10, 59–69. doi.org/10.1111/j.1471-8847.2009.00256.x
- Speier, A. (2016). *Fertility Holidays: IVF tourism and the reproduction of whiteness*. New York: New York University Press.
- Stafford-Bell, M. A., Everingham, S. G., & Hammarberg, K. (2014). Outcomes of surrogacy undertaken by Australians overseas. *Medical Journal of Australia*, 201(6), 330–333. doi.org/10.5694/mja14.01086
- Stoll Jane, (2013) “Reproductive Technology and surrogacy- A global perspective”, PhD session II: International dimensions of surrogacy in cooperation with COST Action IS1001, Faculty of Law, Uppsala University, Sweden, August 25-27.
- Storrow, R. F. (2011). The legal hazards of cross-border reproductive travel. *Reproductive BioMedicine Online*, 23, 538– 545. doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.07.008
- T.C. Sağlık Bakanlığı, “Üreme Sağlığına Giriş”, <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/a%C3%A7sap40.pdf>, Erişim tarihi: 18.04.2023
- Van Hoof, W., Pennings, G., & De Sutter, P. (2016). Cross-border reproductive care for law evasion: Should physicians be allowed to help infertility patients evade the law of their own country? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 202, 101–105. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.032
- Walmsley, H., Cox, S. and Leggo, C. (2017), “Reproductive tourism: A poetic inquiry”, *Cogent Arts & Humanities*, Vol. 4 No. 1, pp.1-17, doi: 10.1080/23311983.2017.1371101

- Whittaker, A. (2011). Reproductive opportunists in the new global sex trade: PGD and non-medical sex selection. *Reproductive BioMedicine Online*, 23, 609–617. doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.017
- Whittaker, A. (2018). *International surrogacy as disruptive industry in Southeast Asia*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
- Whittaker, A., & Speier, A. (2010). Cycling overseas: Care, commodification and stratification in cross-border reproductive travel. *Medical Anthropology*, 29, 363–383. doi.org/10.1080/01459740.2010.501313
- Wilson, T. L. (2016). Unravelling orders in a borderless Europe? Cross-border reproductive care and the paradoxes of assisted reproductive technology policy in Germany and Poland. *Reproductive BioMedicine and Society Online*, 3, 48–59. doi.org/10.1016/j.rbms.2017.02.002
- Zanini, G. (2011). Abandoned by the state, betrayed by the church: Italian experiences of cross-border reproductive care. *Reproductive BioMedicine Online*, 23, 565–572. doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.08.007
- Zegers-Hochschild F., Ragaa M., Osamu I., David Adamson, Mouzon J., Nygren G K., Sullivan E. (2014) 'International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology. World Report on Assisted Reproductive Technology, 2005.' *Fertility and Sterility* 101(2): 366-378

Bölüm 7

GÜNLÜK HAYATTA İYONLAŞTIRICI OLMAYAN RADYASYON MARUZİYETİ

Gamze ATALI¹

İsmail TUĞRUL²

Seda FANDAKLI³

1 Öğr. Gör. Gamze ATALI, , Avrasya Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Doktora Programı, ORCID: 0000-0003-0269-781X, gamze.atali@erdogan.edu.tr

2 Doktora Öğrencisi İsmail Tuğrul, Avrasya Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Doktora Programı, ORCID: 0000-0003-3129-9538, itugrul6216@gmail.com

3 Doç. Dr. Seda FANDAKLI, Avrasya Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8199-3336, seda.fandakli@avrasya.edu.tr



19. yüzyılın sonlarında radyasyonun icadından sonra radyoaktivite bilimin birçok alanında ve günlük hayatta kullanılmaya başlandı ve bazı yerlerde insan yararına da kullanılmaya başlandı. Özellikle tıp alanında kanser hücrelerini yok etmek için kullanılmakta ve son yıllarda sanayi, tarım ve araştırma alanlarında kullanımı giderek artmaktadır (Cardiss, 2005).

İyonlaştırıcı olmayan aralıkta, telekomünikasyon için kullanılır; televizyon, radyo iletimi; radyo tabanlı istasyonlar ve günlük yaşamda mikrodalga fırınlar, cep telefonları ve Wi-Fi yer almaktadır. Kablosuz teknolojilerin ortaya çıkışı, iletişim kurma biçimimizde devrim yarattı. Son yirmi yılda tüm dünyada cep telefonu kullanımındaki istikrarlı artış, ekonomik büyümeyi tetiklerken hem doğrudan hem de dolaylı olarak çevreye büyük zararlar verdi. Cep telefonlarından, radyo tabanlı istasyonlardan ve telefon kulelerinden, yüksek voltajlı elektrik hatlarından üretilen elektromanyetik radyasyonun insanlarda kanser riski ve hayvanlarda, kuşlarda olumsuz etkiler gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı bildirilmiştir (Gupta, 2020).

Radyasyon

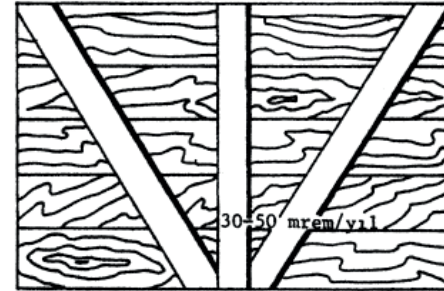
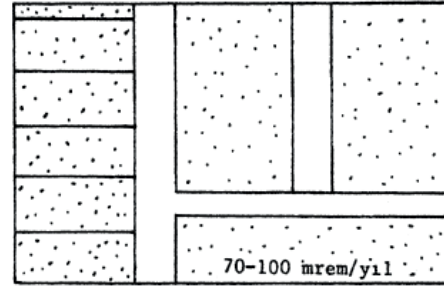
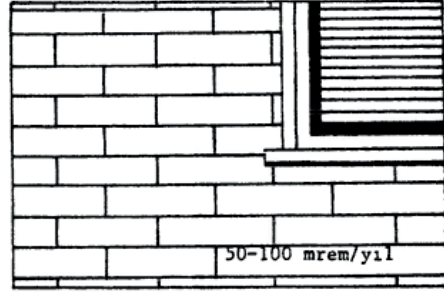
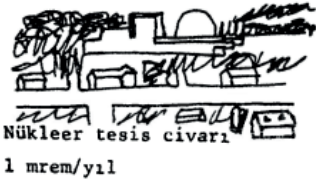
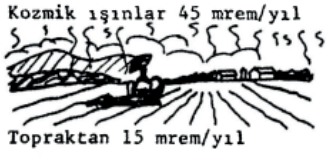
Çekirdeklerinde dengeli miktarda nötron ve proton bulunmayan atomlar, radyoaktif atomlar olarak adlandırılır. Söz konusu atomlar, fazla enerjilerinden kurtulmak ve daha kararlı bir yapıya geçmek isterler. Kararlı bir yapı elde edebilmek için, radyoaktif çekirdeklerin yaydıkları enerjiye radyasyon şeklinde adlandırılır (Gökoğlu, 2020).

Doğanın bir parçası olan radyasyonun, bilinen en iyi doğal kaynağı güneştir. Radyasyon kaynaklarını insan yapımı ve doğal kaynaklar şeklinde tasnif edebiliriz. Maruz kaldığımız radyasyonun çoğu doğal kaynaklardan gelmektedir. Teknolojik ve sosyal gelişmelerin sayesinde insanlar bazı radyasyon kaynaklarını yapay olarak üretmeyi başarmıştır. Bugün tüm radyasyon maruziyetlerinin %21'i yapay kaynaklardan olmaktadır. Gelişmiş modern ülkelerdeki suni radyasyon kaynaklarından gelen radyasyon maruziyetlerinin yarısı, tıbbi görüntüleme kaynaklanmaktadır. Yapay radyasyon alanları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- Tıbbi kaynaklar.
- Nükleer enerji üretimi sırasında açığa çıkan radyoaktif maddeler.
- Atom bombasının testleri ile oluşan nükleer serpinti.
- Tüketim mallarında kullanılmakta olan radyoaktif maddeler (Hacıosmanoğlu, 2017).

Çeşitli Kaynaklardan Gelen Radyasyon

Doğal ve yapay kaynaklardan dozu alırız. Nasıl yaşadığımıza bağlı olarak, bu kaynaklardan az veya çok radyasyona maruz kalırız. Mesela, tuğla bir evde yaşamakla yılda 50-100 mrem, beton bir evde yaşamakla 70-100 titrem ve tahta bir evde ise 30-50 mrem radyasyon alınır (Yülek, 1982).



Şekil 1: Çeşitli Kaynaklardan Gelen Radyasyon

Radyasyon iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan olarak 2'ye ayrılmaktadır.

İyonlaştırıcı Radyasyon: Stabil olmayan atomlardan elektron koparabilen ve temas kurduğu maddede yüklü parçacıklar(iyon) oluşturabilen radyasyon türüdür. İyonizan radyasyon kendi içinde elektromagnetik ve partiküller olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır (Kara, 2020).

- Elektromagnetik İyonizan Radyasyon

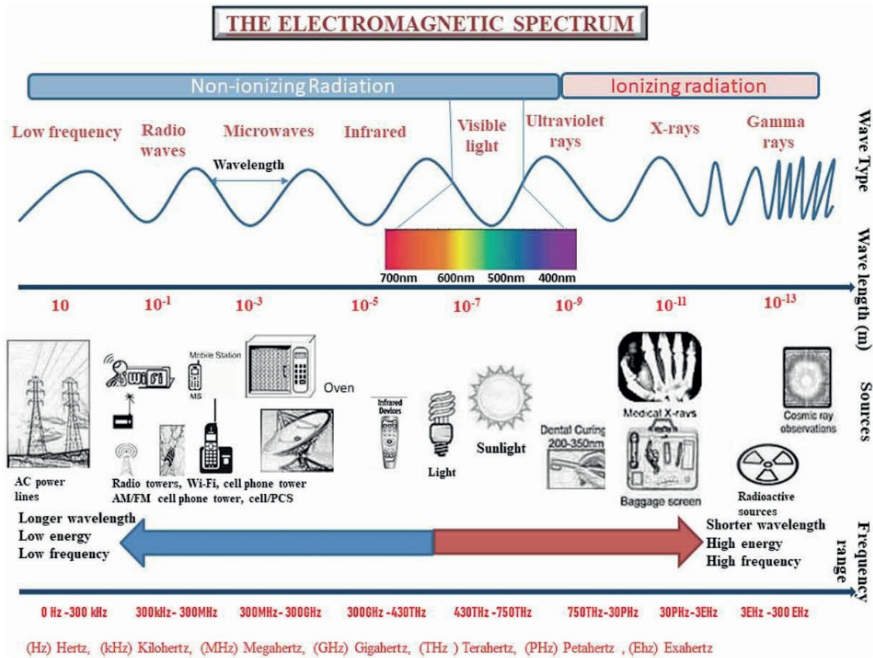
- X Işınları
- Gama Işınları

– Partiküller İyonizan Radyasyon

- Nötronlar
- Gama ışınları
- Beta parçacıkları
- Alfa parçacıkları

İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon: Karşılaştığı molekül ve/veya atomda iyon oluşumuna sebep olmayan radyasyon. Enerjisi iyonlaştırıcı radyasyondan daha düşük olduğu için daha az zararlı etkisi vardır (Gökoğlan, 2020).

- Mor ötesi ışınlar
- Görünen ışık
- Kızıl ötesi ışınlar
- Mikrodalga
- Radyo dalgaları (Kara, 2020)



Şekil 2: Elektromanyetik spektrumun grafik gösterimi (İyonlaşan ve iyonlaşmayan Radyasyon türleri) (Gupta, 2020)

İyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik alan ifadesi, frekansı 300GHz veya daha az olan elektromanyetik bileşenleri tanımlar. Bu değerden daha büyük frekanslı elektromanyetik alanların dalga boyu, daha kısadır ve hücrelerle dokulara, iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik alanlar olarak sınıflandırılan dalgalardan daha kolay nüfuz eder. Bu sebeple hücreye kolay ulaşabildikleri için başta DNA olmak üzere hücre zarına ve diğer hücre içi organellere zarar verebilirler. Bu yüzden, iyonlaştırıcı radyasyon içeren bileşiklerin sağlık sorunlarına neden olma olasılığı daha yüksektir. Günlük hayatta, genel anlamda, yaygın olarak kullanılan birçok elektrikli cihaz, radyo frekans dalgaları ve mikrodalga fırın, düşük frekanslı ve iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik alanlı aletler olarak bilinir (Kılıçkap, 2013).

İyonize olmayan radyasyon da kendi içerisinde dalga boylarına göre sınıflandırılmaktadır:

a. Ultraviyole yakın dalga: Ultraviyole dalgalar 10 elektronvolt üzerinde oldukları için iyonize radyasyon olarak kabul edilmektedirler. Ultraviyole yakın dalgalar ise bu spektruma çok yakın olan ancak 10 elektronvolt altında olan dalgalardır. Bu dalga frekansındaki enerji kimyasal reaksiyonlara neden olarak hücre hasarı yaratabilmektedir. Ultraviyole dalgalar cilt yanıkları ve katarakt gibi sonuçlara sahipken ultraviyole yakın dalgalarda da bu etkiler görülebilir. Bunun dışında diğer sistemlere ilişkin potansiyel etkiler de vardır.

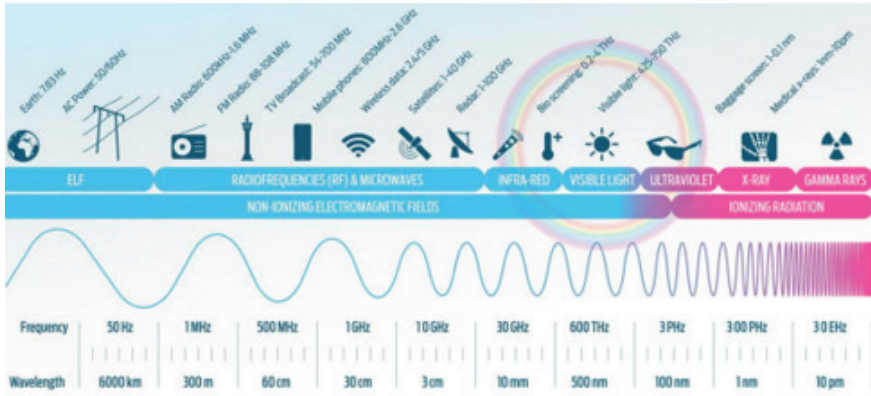
b. Görünen ışık: Çok düşük aralıkta frekansa sahip olan radyomanyetik dalgalardır.

c. Infrared: 1 ve 430 Thz arasında yer alan dalgalardır. Güneş ışınları görünen ışık, ultraviyole dalga ve infrared dalgalardan oluşmaktadır.

d. Mikrodalga: 300 MHz ve 300 GHz arasındaki dalgalardır. Mobil telefonlar, radarlar, uydu bağlantıları, radyolar, kablosuz bağlantılar, Bluetooth teknolojileri bu sınıfta yer almaktadır. Mikrodalga fırınlar da bu frekans aralığında çalışırlar. Çalışır durumdaki mikrodalga fırına yaklaştırılan mobil telefonu ya da radyo gibi cihazların etkilenmesi de benzer frekans kullanım nedeniyledir.

e. Radyo dalgaları: Mikrodalgalardan daha düşük frekansta dalgalardır. Benzer teknolojilerde kullanımları söz konusudur. Dalga boylarına bağlı olarak farklı karakterleri vardır ve daha düşük frekanstaki dalgalar iyonosferden yansıyıp dünya etrafında dönebilecek kadar mesafe katedebildikleri için radyo yayını gibi teknolojilerde kullanılırlar. Televizyon, radyo, mobil telefon gibi cihazlar da bu dalga frekanslarında çalışabilirler.

f. Çok düşük dalga frekansları: Çok daha düşük frekanslardaki dalgalardır ve yaygın kullanımları söz konusu değildir. Bu düşük frekanslarda hücre bölünmesiyle ilgili parametreler değerlendirildiğinde bu fizyolojik etkilerin çok fazla parametreden etkilendiği belirlenmiş ve lineer değişim gösteren bir sonuca ulaşılamamıştır (Fadiloğlu, 2017).



Şekil 3: Elektromanyetik dalga frekansları (Fadıloğlu, 2017)

Elektromanyetik tayf				
İsim	Dalgaboyu	Frekans (Hz)	Foton enerjisi (eV)	Aralık genişliği
Gama ışını	< 0,02 nm	> 15 EHz	> 62,1 keV	sonsuz
X-ray	0,01 nm – 10 nm	30 EHz – 30 PHz	124 keV – 124 eV	3
Ultraviyole	10 nm – 400 nm	30 PHz – 750 THz	124 eV – 3 eV	1,6
Görünür ışık	390 nm–750 nm	770 THz – 400 THz	3,2 eV – 1,7 eV	0,3
Kızılötesi	750 nm – 1 mm	400 THz – 300 GHz	1,7 eV–1,24 meV	3,1
Mikrodalga	1 mm – 1 m	300 GHz – 300 MHz	1,24 meV–1,24 µeV	3
Radyo	1 m–100.000 km	300 MHz – 3 Hz	1,24 µeV–12,4 feV	8

Tablo 1: Elektromanyetik dalga boyları ve frekansları (Elektromanyetik Tayf)
(Fadıloğlu, 2017)

Elektromanyetik radyasyon, elektromıknatıssal ışın (çoğunlukla EM radyasyon ya da EMR şeklinde kısaltmasıyla ifade edilir), elektromanyetik dalga ya da elektromanyetik ışınım boşlukta veya maddede kendiliğinden yayılan dalgalar olarak ortaya çıkan bir olgudur. Yüklü bir parçacığın hızlandırılmış hareketi sonucu oluşan Elektromanyetik dalgalar, enine dalgalardır, elektrik ve manyetik alanların bileşenleri birbirine diktir, bu iki alanın oluşturduğu düzleme dik olarak yayılırlar, yayılmak için bir ortama ihtiyaç duymazlar ve uzayda ışık hızıyla yayılırlar. Elektromanyetik dalgalar, frekanslarına göre farklı tiplerde sınıflandırılır. Bu sınıflandırmada iyonize radyasyona doğru gidildikçe elektromanyetik dalgaların frekansı artarken dalga boyları kısalır. Bu spektrumda çok küçük bir alanı da görülebilir ışık oluşturur (Fadıloğlu, 2017).

Teknoloji ilerledikçe elektromanyetik dalgalar yayan aletlerin sayısı her geçen gün artıyor. Bu aletler hastanelerde, okullarda, evlerde ve havaalanlarında kullanılmaktadır. Elektromanyetik radyasyonun biyolojik etkileri fizyğine ve özellikle iyonize olup olmamasına göre değişir. İyonlaştırıcı radyas-

yon, ölümcül olabilen yüksek enerjili fotonlar ya da alfa parçacıkları, protonlar ve nötronlar üretir. İyonlaştırıcı radyasyondan daha az enerjiye sahip olan iyonlaştırıcı olmayan radyasyon, atom ve moleküllerde ölümcül iyonlaşmaya yol açmaz. X-ray cihazı, bilgisayarlı tomografi cihazları, radyocerrahi aletleri (CyberKnife, GammaKnife), bazı sterilizasyon cihazları ve ultraviyole lambalar iyonlaştırıcı radyasyon yayar. Kablosuz iletişim (WiFi) cihazları, bilgisayar monitörleri, mikrodalga fırınlar, cep telefonu baz istasyonları, fotokopi makineleri ve Tv- radyo vericileri vb. cihazlar iyonlaştırıcı olmayan radyasyon yayar (Çelik, 2016).

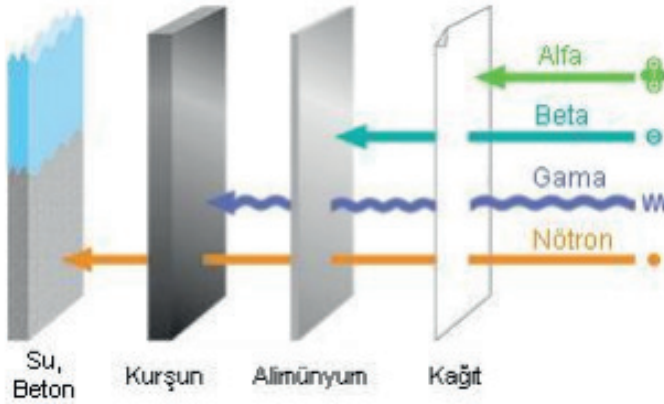
İyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik maruziyet neticesinde canlılarda termal ve termal olmayan olmak üzere iki çeşit etki oluşabilir. Termal etkiler, vücuda alınan elektromanyetik enerjinin ısıya dönüştürülmesi ve vücut sıcaklığının yükselmesidir. Bu sıcaklık yükselişi kan sirkülasyon sıcaklığı yükselene kadar devam eder. RF (radyo frekansı) kaynaklarının neden olduğu sıcaklık artışı çok azdır. Cep telefonu beyinde meydana gelebilecek sıcaklık yükselmesi yaklaşık $0,1^{\circ}\text{C}$ 'dir. Termal olmayan etkiye bağlı olarak zihinsel işlevlerde değişiklikler, uykusuzluk veya düzensiz uyku, baş ağrıları görülür. Ancak bunlar oldukça yüksek dozlarda uygulanırlar (Zora, 2020).

Elektrik veya kendisine enerji ileten kablolarla çalışan herhangi bir araç; etrafında elektromanyetik, manyetik veya elektrik bir alan meydana getirir. Bu cihazlar kullanıldığında yakınlardaki canlılar elektromanyetik alanlardan etkilenebilir. Yapılan araştırmalar sonucunda elektriğin iletimi ve kullanımını sırasında oluşan manyetik alanların insan sağlığını olumsuz etkilediği sıklıkla tespit edilmiştir. Elektromanyetik dalgalar yayan birçok ortamda yaşıyoruz. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon şeklinde adlandırılan elektromanyetik radyasyon kaynakları şu şekilde listelenmiştir (Yakıcı, 2016):

- Elektrikli ev aletleri (saç kurutma makinesi, tıraş makinesi, mikrodalga fırın vb.),
- Yüksek RF.de çalışan endüstriyel bazı sistemler,
- Tıpta kullanılmakta olan bazı aletler,
- Uydu iletişim sistemleri,
- Radar sistemleri,
- Bilgisayar, TV ekranları,
- Trafo merkezleri ve Elektrik iletim hatları,
- Telsiz, TV ve radyo verici istasyonlarındaki antenler,
- Sabit telekomünikasyon cihazlarının (cep telefonu baz istasyonları) antenleri.

İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Vücut içinde biriken radyasyonun neden olduğu organ ve doku hasarının boyutu; dozun gücü ve süresine, radyasyonun tipine, etkilenen doku ve organların duyarlılığına ve kişinin yaşına göre değişir. Radyasyondan korunmada tolerans bilinmelidir, yani tolere edilebilir doz miktarlarını azaltmak ve radyasyon bulunan alanlarda çalışanların ve yakınlarının belirlenen doz miktarının üzerinde doz almalarını önlemektir. Radyasyonun insanlarda biyolojik etkisi olduğu bilindiğinden, korunacak dozun radyasyondan korunmada izin verilen doza eşit veya daha düşük olması yeterli değildir; zırlama, mesafe ve zaman şeklinde devreye giren üç ana faktör bulunur. Süre ne kadar uzun olursa, alınacak doz o kadar yükselir. Ayrıca kaynaktan uzaklaştıkça radyasyon şiddeti de azalır. Koruyucu malzemeler, radyasyon dozunu azaltmak ve radyasyonu zararlı seviyeden kabul edilebilir zararsız seviyeye indirmek için kaynak ile alıcı arasına yerleştirilen malzemelerdir. Korunma kuralı, radyasyon yayılımını azaltmak ve radyasyon yayan cihazı veya cihazın bulunduğu odayı koruyan başka ortamlara geçilmesidir.



Şekil 4: Radyasyonların birbirine göre giricilik gücü (Seven, 2016)

Morötesi/Ultraviyole (UV) Işınlr

Ultraviyole (UV) radyasyon, güneş enerjisinin Dünya'ya ulaşan kısmıdır. Dünya'ya erişen güneş ışınımının %5' kadarını meydana getirir ve dalga boyu 100-400 nm'dir. Bu aralığın; %95 ile %98 arasındaki kısmı UVA, %2-5'iysé UVB olmakla beraber, UVC ise yere ulaşmadan stratosferik ozon tabakası tarafından emilir. Normalden daha fazla miktarda UV radyasyonu toprağa ulaştığında, en kısa dalga boyuna sahip UV radyasyonu biyolojik olarak çok zararlı olabilir. UV-A, UV radyasyonunun asgari zararlısıdır ve yerküreye büyük miktara ulaşır. UV-A ışınlarının çoğu doğrudan ozon tabakasından geçer. Potansiyel olarak UV-B radyasyonu çok zararlıdır. Stratosferdeki ozon,

güneşten gelen UV-B radyasyonunun çoğunu emer. Çok enerjik olduğu için, UV-C radyasyonu belki de en zararlı olanıdır. Tüm UV-C, stratosferdeki oksijen ve ozon tarafından emilir ve asla Dünya yüzeyine ulaşmaz (Mutlu, 2003).

İnsan vücudu üzerinde UV ışınlarının etkileri kronik ve akut şeklinde incelenir.

Akut etkiler: Bu etkiler arasında pigmentasyon, güneş yanığı ve cilt kalınlığında artış yer alır. Açık tenli kişilerde daha sık görülür. UV ışınlarının akut pozitif etkisi, D vitamini sentezine neden olmalarıdır.

Kronik etkiler: Bunlar cilt yaşlanması ve cilt kanseri gibi etkilerdir. Fotoyaşlanma sonucunda ciltte sarkmalar, nemsizlik ve kırışıklıklar görülür (Gökoğlu, 2020).

Cep Telefonları

Cep telefonlarının olası olumsuz etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır, ancak sonuçlar karışıktır. Bazı araştırmalar, cep telefonunun uzun süre kullanımının işitme kaybı, yorgunluk ve baş ağrısı gibi sorunlara sebep olabileceği neticesine varmıştır. Bir çalışma, semptomları haftada en az bir kez yaşayan oranın İsveç'te yaklaşık %13 ve Norveç'te %31 olduğunu ve en yaygın semptomun kulak etrafında görünen sıcaklık olduğunu bildirdi (Ofstedal, 2000).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), özellikle İsveç'teki bazı analizlere ve Interphone çalışmasına bakıldığında cep telefonlarının "potansiyel olarak kanserojen" olabileceğini öne sürerek toplumda korku yarattı. IARC, cep telefonlarını 2B risk kategorisine yerleştirdi. İlginç bir şekilde, bu kategori aynı zamanda kahve, salamurla sebzeler, nikel madeni paralar, karbon kâğıdı, talk ve egzoz gazlarını da içerir. Öte yandan birçok epidemiyolojik çalışma, cep telefonu kullanımının sağlık açısından bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Hepsini burada sunmak mümkün olmasa da Danimarka'da 35.8.000 kadın kullanıcı ve İngiltere'de 1 milyon kadın kullanıcı ile yapılan çalışmaların sonuçları bu bağlamda çok önemlidir. İsveç de dahil olmak üzere İskandinav ülkelerinde yapılan hiçbir çalışma, daha önceki İsveç çalışmasını doğrulayan sonuçlar vermedi. Yetişkinlerin yanı sıra çocuklar üzerinde de Cephalo çalışması gibi çalışmalar telefon kullanımına bağlı herhangi bir risk olmadığını göstermektedir (Bor, 2016).

Tedbir amacıyla, cep telefonlarını mümkün olduğunca az ve konuşma esnasında kulaklıkla kullanmakta, gece kişi ile aynı odada bulundurmamakta fayda olduğu ifade edilmektedir (Kılıçkap, 2013).

Bluetoothlar

Diğer bir kablosuz kısa menzilli bağlantı türü ise 2,4 GHz'de 79 farklı frekans kullanan ve saniyede 1600 kez geçiş yapan bluetooth'tur. Bluetooth

kulaklıkları ölçerken kulak çevresinde 1,5-2 V/m'lik bir elektrik alanı bulduk. Bu nedenle, cep telefonu görüşmesi yapılmadığında Bluetooth kulaklık çıkarılmalıdır (Çerezci, 2011).

Bilgisayarlar

Günlük hayatımızda yaygın olarak kullandığımız elektronik cihazlar; bilgisayar, televizyon, cep telefonu, kablosuz iletişim sistemleri vb. Vücudun manyetik alanı ile dünyanın manyetik alanı arasındaki uyumu bozar. Çünkü insanoğlunun kullandığı bu aletlerin elektromanyetik alanları, insan vücudunun ve doğal ortamın elektromanyetik alanlarından çok daha fazladır. Kullanımı giderek artan elektronik cihazlar ortamdaki sinyal gücünü daha da artırmaktadır. Bilgisayar eğitimi alanlarında katılması gereken öğretmen ve öğrenciler; bilgisayar kasası, monitör, güç kabloları, kablosuz modem vb. gibi elektronik cihazların yaydığı elektromanyetik dalgalara maruz kalır.

Bu nedenle mevcut hizmet veren kurumların bilgisayar çalışma alanlarında elektromanyetik alan ölçümleri yapılmalı ve gerekirse yeniden yapılandırılmalıdır. İnşaat halindeki konut, eğitim ve ticari ortamlardaki elektrik ve bilgisayar ekipmanları, elektromanyetik alanlardan kaynaklanan hasarın minimum düzeyde olacağı şekilde tasarlanmalıdır (Sarmaşık, 2012).

WLAN –Wi-Fi Kablosuz Erişim Sistemi

Ofislerde birden fazla bilgisayarı kablosuz olarak birbirine bağlayabilen Kablosuz WLAN erişim sistemi, bir yazıcıya kablosuz olarak veri ileterek ofis çalışmalarına hayati önemde kolaylıklar getirebilir. Taşınabilir kablosuz erişim noktalarından internete kolayca erişebilirsiniz. Bu teknoloji den tam olarak yararlanılarak çevremizde 2,4 ve 6GHz frekanslarında elektromanyetik kirlilik meydana gelmektedir. Bu kontaminasyonun derecesini bilmekte fayda var (Çerezci, 2011).

Bebek Monitörleri

Bebek monitörleri kablosuz ya da kablolu olabilir. Kablosuz olanlar 27,8 ila 40,7MHz aralığında çalışmaktadır. Bazı kesintisiz bebek monitörleri, sürekli olarak elektromanyetik radyasyon yaymaktadır. Elektromanyetik maruziyeti azaltabilmek amacıyla ekran seçerken asgari elektromanyetik radyasyon yayan bir ekran seçmekte ve cihazı bebeğin beşiğinden en az 2 metre uzakta kullanılmakta fayda bulunmaktadır (Çerezci, 2011).

Mikrodalga Işınlr

Mikrodalga radyasyonu, tüm elektromanyetik radyasyonlarda olduğu gibi, elektrik alanı ve manyetik alan olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır. Elektromanyetik spektrumun kızılötesi ışınlar ile radyo dalgaları arasında kalan bölümde bulunan mikro dalgalar ışık hızı ile hareket etmektedir. Dalga boyları 1mm-1m ve Frekansları 0,3GHz-300GHz bölgesinde değişir. Farklı

bir ısıtma metodu olarak mikrodalgalar sadece içecek ve yiyecekleri ısıtmak için değil, laboratuvarlarda bazı kimyasal reaksiyonları gerçekleştirmek için de kullanılmaktadır. Mikrodalga fırınların radyasyon sızıntısından kaçınmak, insan sağlığı bakımından hayatidir zira insan vücudunun daima aşırı mikrodalgaya maruziyeti sakıncalara neden olmaktadır. Vücuda uygulanan 100watt mikrodalga enerjisi vücut ısını beş dakika içinde 5°C yükseltir ve son derece sakıncalıdır. Mikrodalgalara karşı en hassasiyet taşıyan organlar beyin ve gözlerdir. Bu organlarda, bilhassa kan dolaşımı zayıf olan gözde ısı artışı, kanın onu taşıyamamasından dolayı kısa sürede tehlike arz eder. Göz için güvenli maksimum mikrodalga radyasyonu 2,4GHz değerinde 0,08watt/cm²'dir. Bu nedenle mikrodalga fırınların kullanılması, klasik fırınların kullanımından farklı güvenlik önlemlerini gerektirir. Mikrodalga üreten ve kullanan ekipmanlar, her zaman sızdırmayan ve kapalı sistemler olmalıdır (Gümüşderelioğlu, 2012).

Saç Kurutma Makineleri

Jilet ve Saç kurutma makineleri gibi cihazlar da çok miktarda manyetik alan oluşturur. Dolayısıyla, bu tür araçları kullanırken hızlı olmak gerekir. Pille çalışan veya şarjlı cihazlar varsa kullanımda bunlara öncelik verilmelidir (Seven, 2016).

Son yıllarda yapılan araştırmalar sinirlilik, baş ağrısı, kronik yorgunluk, uyku bozuklukları, kıskançlık, şüphe, korku gibi rahatsızlıkların; yüksek gerilim hatları, trafolar, baz istasyonları yakınında yaşayan kişilerde kanser riski; elektrikli cihazlarla çok fazla zaman geçirirseniz baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, boğaz kuruluğu, unutkanlık, davranış bozuklukları vb. gözlemlendi. Ancak Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre her yıl elektromanyetik alanlara maruz kalan 9.000 kişi depresyon geçiriyor. Nesillerin tükenmesi, hava kirliliği, mikrobiyal büyüme ve salgın hastalıklar, ozon tabakasının incelmeye, küresel ısınma, stres vb. Faktörlerin büyüme hızları dikate alındığında hiçbir işlem yapılmadan ödenecek ve ödenecek maliyetlerin miktarını daha net anlamak mümkündür. Ne yazık ki yüksek su içerikleri ve sürekli gelişimleri nedeniyle çocuklar yetişkinlere göre çok daha fazla elektromanyetik radyasyona maruz kalmakta, bu da bağışıklık sistemi bozuklukları ve beyin tümörleri gibi sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Seven, 2016).

Mercantepe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebelikte mobil iletişim cihazlarında kullanılan 900 MHz'lik elektromanyetik alanın nöronlarda ve oligodendrositlerde apoptoza neden olarak omurilik hasarına yol açtığını göstermişlerdir (Mercantepe, 2018). Manyetik alanların vücut üzerindeki biyolojik etkilerini araştıran çalışmalarda, radyo frekans (RF) dalgalarına maruz bırakılan farelerin beyin hücrelerinde DNA kırılmaları gözlemlenmiştir (Lai, 1997). Salford ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma sonucunda cep telefonu kullanıcılarının elektromanyetik alan etkisinin motor koordinasyon,

ruh hali ve öğrenme gibi beyin fonksiyonlarını etkileyebildiği bulunmuştur (Salford, 2003). 1997 ile 2004 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri, İsveç, Danimarka, Finlandiya, İngiltere, Almanya ve Japonya’da yürütülen çalışmaların gözden geçirilmesi, ipsilateral glioma ve akustik nöroma riskinin 10 yıllık cep telefonu kullanımıyla arttığını buldu (Schreier, 2006).

Radyasyondan Korunma Yöntemleri

Dış radyasyona ve nükleer patlamalardan kaynaklanan serpintilere karşı alınabilecek önlemler şunları içerir:

- Radyasyon kaynağının yakınında geçirilen süre kısaltılabilir.
- kaynak ile birey arasındaki mesafe arttırılabilir,
- Kaynak ile birey arasına kalkan koyulabilir.

Radyasyonun solunması, yutulması ve cilt ile teması “dahili maruz kalma” olarak adlandırılır. Radyonüklitler vücuda girdikten sonra yapılabilecek hemen hemen hiçbir şey olmadığından, alınması gereken temel önlem radyoaktif maddenin vücuda girmesini engellemektir. Yutulan radyonüklitler biyolojik olarak uzaklaştırılma ve radyoaktif bozunma sonucu vücuttan atılabilir, dahili maruziyeti önlemek için eldiven ve laboratuvar kıyafeti giyilmeli, radyoaktif maddelerle çalışırken hiçbir şey yememeli ve içmemeli ve uçucu maddeler için gaz maskesi takılmalıdır (Bozbıyık, 2002).

Radyasyondan Korunma Maksadıyla Alınması Gerekli Olan Önlemler

- Fosfor içeren besinlerin (süt, yoğurt vb.) her gün belirli miktarlarda tüketilmesi,
- B grubu vitaminler ve potasyum içeren besinlerin tüketimi (yeşil sebzeler, meyveler, kavun, karpuz),
- Temiz bir çevre ile sakin bir yerleşim bölgesinde yaşamak,
- Oksijenin bol olduğu açık havada egzersiz yapın,
- Güneş ışınlarının yüksek olduğu saatlerde dışarı çıkmayın,
- En az 2 m mesafeden TV izleyin,
- Laptop gibi bilgisayarları laptop ile kullanmak,
- Bilgisayar masasının ahşap ve elektrik yüküne dayanamayacak malzemelerden yapılmış olmasına dikkat ediniz,
- Bilgisayarı vücuttan uzak tutun,
- Fosfor içeren besinlerin (süt, yoğurt vb.) her gün belirli miktarlarda tüketilmesi,

- B grubu vitaminler ve potasyum içeren besinlerin tüketimi (yeşil sebzeler, meyveler, kavun, karpuz),
- Temiz bir çevre ile sakin bir yerleşim bölgesinde yaşamak,
- Oksijenin bol olduğu açık havada egzersiz yapın,
- Güneş ışınlarının yüksek olduğu saatlerde dışarı çıkmayın,
- En az 2 m mesafeden TV izleyin,
- Laptop gibi bilgisayarları laptop ile kullanmak,
- Bilgisayar masasının ahşap ve elektrik yüküne dayanamayacak malzemelerden yapılmış olmasına dikkat ediniz,
- Bilgisayarı vücuttan uzak tutun,
- Evlerin çatılarına, okulların yakınlarına veya yerleşim yerlerine cep telefonu baz istasyonları kurmak, buna birey olarak duyarlı olmak,
- Cep telefonu görüşmelerini mümkün olduğunca kısa tutun ve gereksiz konuşmalardan kaçının,
- Acil durumlar dışında çocukların cep telefonu kullanmasına izin vermeyin,
- Gebelikte acil durumlar dışında cep telefonu kullanmayınız,
- Gebelikte gerekli olmadıkça ultrason muayenesinden kaçınılmalı,
- Kulaklıkla cep telefonu kullanmak,
- Konuştuktan sonra cep telefonunun ek fonksiyonlarını kullanmaktan kaçının,
- Cep telefonunu gün boyunca çantada mümkün olduğunca vücuttan uzak tutun; Çantanız yoksa dış cebinizde taşıyın,
- Cep telefonları en çok telefon çaldığında ve aradığınız numara bağlandığında ışıma yapar. Aynı zamanda telefonu başınızdan uzak tutun (Gelen bir aramadan veya karşı taraftan arama geldikten sonra cihazı 1-2 saniye kulağa dayamak daha güvenlidir),
- Sar değeri düşük olan cep telefonlarını kullanmanızı öneririz. SAR, “diferansiyel soğurma oranı” anlamına gelir. SAR sınırı Avrupa’da 2 w/kg iken ABD’de 1,6 w/kg’dir. Limit değerler böyle olsa da uzmanların sar değeri 1w/kg’ı geçmeyen bir cep telefonu almasında fayda var. Her cep telefonunun farklı bir SAR değeri vardır (Karenogulları, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu’nu (ICNIRP) resmi iyonlaştırıcı olmayan iyonlaştırıcı olmayan radyasyondan korunma kuruluşu olarak tanıdı. ICNIRP, ultraviyole

radasyon, görünür ışık, kızılötesi radyasyon, radyo dalgaları ve mikrodalgalar dahil olmak üzere tüm elektromanyetik alanlar için sınırlar belirleyen uluslararası yönergeler oluşturmuştur. Farklı frekanslarda ve maruz kalma seviyelerinde farklı biyolojik etkiler gözlemlense de elektromanyetik dalgaların tehlikeli veya güvenli olup olmadığı konusundaki tartışmalar devam etmektedir (Yağmur, 2003).

KAYNAKÇA

- Bor, D. (2016). Cep telefonları sağlığınıza zararlı mı? *Türk Radyoloji Derg.* 35: 85-7
- Bozbıyık, A., Özdemir, Ç., Hancı YH. (2002). Radyasyon Yaralanmaları ve Korunma Yöntemleri. *Sted* .11:7
- Cardis, E., Vrijheid, M., Blettner, M., Gilbert, E., Hakama, M., Hill, C., et al. (2005). Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 331(7508):77
- Çelik, H., Koyuncu, İ., Karakılçık, A., Gönel, A., Musa, D. (2016). Radyasyonlu Ortamlarda Çalışan İnsanlarda İyonize ve Non-İyonize Radyasyonun Oksidatif Stres ve Antioksidan Seviye Üzerindeki Etkileri. *Bezmiâlem Science*, 4(3), 106-109.
- Çerezci, O. (2012). Elektromanyetik Alan ve Sağlık Etkileri. 'Elektromanyetik Kirlilik Ölçüm Çalışmaları'. Bursa.
- Fadıloğlu E. (2017). İyonize Olmayan Radyasyonun Endometrial Hiperplazi Üzerine Olası Etkilerinin Deneysel Uterotrofik Rat Modelinde İncelenmesi. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara 2. Bölge Genel Sekreterliği Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. Ankara.
- Gökoğlu, E., Ekinci, M., Özgenç, E., Özdemir, D. İ., Aşıkoğlu, M. (2020). Radyasyon ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25(3).
- Gupta, S., Sharma, R.S., Singh, R. (2022). Non-İonizing Radiation As Possible Carcinogen. *Int J Environ Health Res.* 32(4):916-940.
- Gümüşderelioğlu, M., Kaynak, G. (2012). Mikrodalgalar ve uygulamaları. *Bilim ve Teknik*. 777:38-42.
- Hacıosmanoğlu, T. (2017). Doğal ve Yapay Radyasyon Kaynakları, Kişisel Doza Katkıları. *Nucl Med Semin.* 3:166-171.
- Kara, F. (2020). İyonize Radyasyonla Çalışan Sağlık Personelinin Mesleki Radyasyon Risk Algısı ve İş Güvenliği Yönünden İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi.
- Karenoğulları, T. (2014). Öğretmenlerin Radyasyon Kavramına Karşı Tutum ve Bilgilerinin Değerlendirilmesi. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- Kılıçkap, S., Erdiş, E. (2013). Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan, Cep Telefonları, Baz İstasyonları ve Kanser Riski. *Cumhuriyet Med J.* 35:311-7.
- Lai, H., Singh, N. P. (1997). Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*. 18: 446-454.
- Mercantepe, T. (2018). Prenatal Dönemde 900Mhz Elektromanyetik Alanın Sıçan

Omurilik Dokusu Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. *ACU Sağlık Bil Derg.* 9(2): 137-141.

- Morgil, I., Yılmaz, A. ve Uludağ, N. (2004). Lise 2 Kimya Ders Kitabında Yer Alan Radyoaktivite Konusunun İncelenmesi, Öğrencilerin Bu Konudaki Bilgilerinin Araştırılması ve Öneriler. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, (27), 206-215.
- Mutlu, B., Şen, O., Toros, H. (2003). Ultraviole Radyasyonun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. In: 11. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu (19–21 Mart 2003) Bildiri Kitabı. İstanbul; 2003: 84–9.
- Oftedal, G., Wilen, J., Sandström, M., Mild, KH. (2000). Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med.* 50:237-45.
- Salford, L. G., Brun, A.E., Eberhardt, J. L., Malmgren, L., Persson, B. R. R. (2003). Nerve Cell Damage in Mammalian Brain after Exposure to Microwaves from GSM Mobile Phones. *Environmental Health Perspectives* (United States: National Institute of Environmental Health Sciences) 111(7): 881–883.
- Sarmaşık, G., Durusoy, R., Özkurt, A. (2012). Bilgisayar Laboratuvarlarında Maruz Kaldığımız Elektromanyetik Alanların Zararları ve Çözüm Önerileri. *Akademik Bilişim'12-XIV. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri*. Uşak Üniversitesi.
- Schreier, N., Huss, A., Rösli, M. (2006). The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in Switzerland. *Soz Präventiv Med.* 51:202-209.
- Seven, A. (2016). Günlük Hayatta Maruz Kalınan Doğal ve Yapay Radyasyon Kaynaklarının Öğrencilerin Yaşam Kalitesi Üzerindeki Olumsuz Etkileri ve Korunma Önerileri. *Kesit Akademi Dergisi*, (4): 322-335.
- Yağmur, F., Bozbıyık, A., Hancı, İ. H. (2003). Elektromanyetik dalgaların insan biyokimyası üzerine etkileri. *Sted*, 12(8): 296-297.
- Yakıcı, Z. D. (2016). Elektromanyetik Alanın İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *T.C. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 4(2).
- Yülek, G.G. (1982). Radyasyon Yaşam Gerçeği. Ankara Nükleer Araştırma Te Eğitim Merkezi. Sağlık Fizik Bölümü. Syf.5
- Zora, R. (2020). Wi-Fi Frekans Bandındaki Radyasyon. İstanbul Aydın Üniversitesi. Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.

Bölüm 8

ERKEK İNFERTİLİTESİ VE MİKORNA'LAR

Hatice Nur ŞEFLEK¹



¹ Hatice Nur ŞEFLEK/ Arş. Gör. Dr./KTO
Karatay Üniversitesi/0000-0003-2969-2322

Erkek İnfertilitesine Genel Bakış

İnfertilite, bir yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalamama olarak tanımlanır (Zegers-Hochschild ve ark. 2017). Önemli bir sağlık sorunudur ve üreme çağındaki çiftlerin ~ %10-15'ini etkileyerek dünya çapında giderek artmaktadır (Okada ve ark. 2002). Her iki partnerin de ilk çocuk sahibi olma yaşının ileri yaşlara kayması ve yaşam tarzındaki değişiklikler, infertilite insidansının artışına katkıda bulunmuştur (Cariati ve ark. 2019). Çiftlerde infertilite durumunun %50'si erkek infertilitesine bağlı olmakla birlikte, erkeklerin ~ %7'si infertildir (WHO 2000; Tournaye 2017).

Prospektif çalışmalarla infertil erkeklerin fertil erkeklere göre daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu ve şiddetli erkek infertilitesinin yüksek kanser indidansı ile ilişkisi bildirilmiştir (Glazer 2019; Ventimiglia 2015). Bu nedenle, erkek infertilitesinin erken tespiti, yalnızca fertilite ile değil aynı zamanda genel sağlık ve refahı da etkileyen tıbbi durumların belirlenmesi ve düzeltilmesi için önemlidir. Gebelik döneminde babanın sağlık durumunun, epigenetik modifikasyonların nesiller arası aktarımı yoluyla yavrunun metabolik sağlığını ve üreme potansiyelini etkileyebileceğine dair artan kanıtlar vardır. Bu nedenle, infertilite sadece erkeğin sağlık durumunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda gelecekteki nesillerin sağlığını da tehlikeye atabilmektedir (Craig 2017). Bunun gibi birçok nedenden dolayı erkek infertilite değerlendirilmesinde semen analizinin ötesine bakmak ve erkek infertilitesini bozulmuş metabolizma durumuyla bağlantılı ve bunu destekleyen bir durum olarak görmek önemlidir.

Erkek infertilitesinin nedenleri çok çeşitlidir ve çoğu durumda tam olarak anlaşılamamıştır (Punab ve ark. 2017; Tournaye ve ark. 2017; Olesen ve ark. 2017). Doğuştan, edinilmiş ve idiyopatik olarak sınıflandırılabilen çok sayıda neden ve risk faktörü erkek infertilitesinin artan insidansına katkıda bulunur (Krausz 2011). Doğuştan gelen faktörler; anorşi, doğuştan vas deferens yokluğu, kriptorşidizm, Y kromozomu mikrolelesyonları, kromozomal veya genetik anormallikler, Klinefelter sendromu ve varyantları (47, XXY; 46, XY/47, XXY mozaizm), Kallmann sendromu, Robertson translokasyonu, hafif androjen duyarlılık sendromu, genetik endokrinopati, konjenital obstrüksiyon'dur. Edinilmiş faktörler; varikosel, testis travması, testis torsiyonu, germ hücreli tümörler, edinilmiş hipogonadotropik hipogonadizm, tekrarlayan ürogenital enfeksiyonlar (prostatit, prostatovsikülit), postinflamatuar durumlar (epididimit, kabakulak orşiti), ürogenital sistem tıkanıklığı, eksojen faktörler (örneğin, kemoterapi, ilaçlar, radyasyon, ısı), sistemik hastalıklar (canlı siroz, böbrek yetmezliği), anti-sperm antikorları, testisin vaskülarizasyonunu içerebilen ameliyatlara, cinsel işlev bozukluğu (erektile veya ejakülatuar disfonksiyon)'dur. İdiyopatik risk faktörleri; sigara içmek, alkol, keyif verici ilaçlar, obezite, psikolojik stres, ileri baba yaşı, diyet faktörleri, toksinlere çevresel veya mesleki maruz kalma vb. erkek infertilitesi için potansiyel risk

faktörleridir. Erkek infertilitesi temelde, erkek üreme sistemindeki bozukluklar, erkek germ hücrelerinin oluşumundaki ve olgunlaşmasındaki kusurlardan kaynaklanmaktadır. Erkek infertilitesinde spermatozoa eksikliğinde veya sayısında azalmaya neden olan kantitatif kusurların yanı sıra morfolojik kusurlar da önemli rol oynamaktadır. Genetik ve çevresel faktörler muhtemelen erkek infertilitesine neden olmakla birlikte, çoğunlukla genetik faktörler ciddi erkek infertilite vakaları olarak kabul edilmektedir (Ray ve ark. 2017).

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesine; reproduktif hikaye, fiziki muayene ve semen analizi (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği-ASRM ve Avrupa Üroloji Derneği-EAU, en az bir semen analizinden oluşan bir ilk değerlendirme önermesine rağmen Amerikan Üroloji Derneği -AUA farklı zamanlarda iki semen analizi değerlendirilmesi üzerinde ısrar etmektedir) ile başlanır. İlk değerlendirme anormal sonuçlar gösteriyorsa, fiziki muayene ve eksiksiz bir tıbbi öyküyü içeren kapsamlı bir değerlendirme için bir üreme uzmanına sevk edilmesi önerilir. Sonuçlara bağlı olarak, daha ileri androlojik değerlendirmeler ve prosedürler önerilebilmektedir (ASRM 2014; Jarow ve ark. 2023).

Erkek infertilitesinin doğru teşhisi, birden fazla organın fertilitede incelenmesi ve iki kişinin (çift) değerlendirilmesini gerektirdiğinden zor olabilmektedir. İnfertiliteyi değerlendirmenin ilk adımı kapsamlı bir öykü (infertilite geçmişi, cinsel tarih, tıbbi geçmiş, gonadotoksin maruziyetleri, aile öyküsü) almaktır. İnfertilite geçmişi; infertilite süresi, önceki gebelikler ve sonuçları, partnerin doğurganlık geçmişi, önceki doğurganlık araştırması ve tedavisi. Cinsel tarih; libido, erektil disfonksiyon, boşalma disfonksiyonu, çiftleşme sıklığı ve zamanlaması, cinsel yolla bulaşan hastalık. Tıbbi geçmiş; kriptorşidizm, ergenlik zamanlaması, anozmi, testis torsiyonunun tarihi, testis travması öyküsü, diyabet, nörolojik durumlar (omurilik yaralanması, multipl skleroz), enfeksiyonlar (üriner enfeksiyonlar, epididimit veya prostatit, tüberküloz, kabakulak orşiti, son ateşli hastalık), böbrek hastalığı, kanser. Cerrahi tarih; orşiopeksi, retroperitoneal veya pelvik cerrahi, fıtık, vazektomi, mesane boynu veya prostat ameliyatı. Gonadotoksin maruziyetleri; ilaçlar (endokrin düzenleyiciler, antihipertansifler, antibiyotikler, antipsikotikler), çevresel (pestisitler, ağır metaller), kemoterapi veya radyoterapi, yaşam tarzı (obezite, tütün, elektronik sigara, keyif verici ilaçlar, anabolik steroidler). Aile öyküsü; kistik fibrozis, androjen reseptör eksikliği vb. infertil erkek değerlendirilmesinin önemli özelliklerindendir. Temelde infertilite, primer (daha önce doğurganlık olmaması) veya sekonder (daha önce doğurganlık olması) olarak sınıflandırılabilir. Bu ayırım, ayırıcı tanıyı daraltsa da primer veya sekonder infertilite olarak sınıflandırılan erkekler aynı şekilde değerlendirilmelidir (Jarow ve ark. 2023).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre erkek infertilite değerlendirilmesinde ilk adım semen analizidir. En güncel haliyle, 2010'da WHO Laboratuvar El Kitabı'nda semen parametreleri için referans değerler yayınlanmıştır

(WHO 2010). Ancak bu referans değerlerin kadın faktörünü, bireyler arasındaki yüksek biyolojik çeşitliliği ve temsili etnik gruplardan veri eksikliğini dikkate almadığı için eleştirilmektedir (Patel ve ark. 2017; Sanchez ve ark. 2013; Esteves ve ark. 2014). Dolayısıyla, standart semen analizinin erkek infertilite potansiyelini belirlemek veya üreme kapasitesini tahmin etmek için sınırlı doğruluğu vardır. Standart semen analiziyle ilgili diğer bir sorunda, tüm laboratuvarların WHO manuel yöntemlerine tamamiyle uymamasıdır. Güvenilir ve karşılaştırılabilir sonuçlar sağlamak için tüm laboratuvarların WHO kılavuz yönergelerine uyması büyük önem taşımaktadır (Keel ve ark. 2002; Riddell ve ark. 2005). WHO kriterleri doğrultusunda semen parametreleri içinde incelenen kriterler; semen hacmi, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, ileri sperm hareketliliği, sperm canlılığı, sperm morfoljisi vb.'dir (WHO 2010).

Erkek İnfertilitesinde Genetik Faktörler

Cinsiyet (eşey) kromozomlarındaki anormallikler, ciddi sperm bozukluklarının oluşmasında öncü bir role sahiptir (Krausz 2018). Genetik faktörler infertil erkek vakaların %15'ini oluşturmakla birlikte, erkek infertilitesine yol açan kalitatif (astenozoospermi, teratozoospermi) ve kantitatif (azospermi, oligozoospermi) kusurlarla ilişkilidir (Berookhim & Schlegel 2014; Krausz & Riera-Escamilla 2018).

Embriyolardaki genetik mutasyonlar, babaya ait genetik bozuklukların embriyoya aktarımına, tekrarlanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) başarısızlığına veya tekrarlayan düşüklere yol açabilir. Bu nedenle, genetik kusurların belirlenmesi, teşhis amaçları ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan önce uygun danışmanlık oldukça önemlidir. Genetik kusurların dikey aktarımı, preimplantasyon genetik testleri ve genetik olarak sağlıklı embriyoların transferi yoluyla önlenabilir. Ayrıca genetik testler, sperm elde etme başarısını tahmin etmek için de önemlidir (Cariati 2019).

Karyotipleme (kromozomal analiz) ile, sayısal ve yapısal kromozomal kusurlar tespit edilebilmektedir. Karyotip anomalileri, azospermide %12-15, ciddi oligozoospermide %5 ve normal semende %1'den az prevalans ile en sık görülen genetik kusur tipidir (Kumar ve ark. 2007; Van Assche ve ark. 1996; Ravel ve ark. 2006). En yaygın karyotip kusuru Klinefelter Sendromu'dur (47,XXY), bunu translokasyonlar, inversiyonlar ve delesyonlar takip eder. Azospermisi veya ciddi oligozoospermisi (sperm sayısı $<5 \times 10^6$ / mL) olan erkekler için karyotip analizi önerilmektedir (ASRM; Jarvi ve ark. 2010; Gangel 2002). Ancak EAU, kılavuz önerilerini sperm sayısı 10×10^6 /mL'den az olan erkekleri içerecek şekilde genişletilmiştir. Ayrıca, EAU sperm konsantrasyonundan bağımsız olarak, ailede tekrarlayan spontan düşüklere, malformasyonlar veya zihinsel engellilik öyküsü varsa karyotip alınmasını önerir (Jungwirth ve ark. 2023). Bu nedenle, öncelikle sperm sayısına dayalı EAU

kılavuzlarının kullanılması, pahalı ve zahmetli bir test olan karyotip analizinin gereksiz yere kullanılmasına neden olabilmektedir.

MikroRNA'lar (Mikro- ribonükleik asitler)

MikroRNA'lar (miRNA'lar), uzunlukları 19-24 nükleotit olan tek sarmallı gen kodlaması yapmayan RNA (ribonükleik asit) molekülleridir. Protein kodlayan genlerin intronik veya ekzonik bölgelerinde veya genler arası bölgelerde yerleşim gösterirler (Slezak-Prochazka ve ark. 2010). Ana fonksiyonları; hedef haberci RNA'larının (mRNA) 3' çevrilmemiş bölgesinde (3'UTR) yarı tamamlayıcı yapıların oluşumu yoluyla gen ekspresyonunu ve insan genlerinin en az %60'ını kontrol ederek transkripsiyon sonrası hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemektir. Haberci RNA'daki (mRNA) tamamlayıcı hedef dizilere bağlanarak ve translasyonel makineye müdahale ederek işlev görürler, böylece protein ürününün üretimini önler veya değiştirirler (Ambros 2001; Boyd 2008). Temelde miRNA'lar birçok biyolojik süreçte önemli rol alarak; hücre büyümesi, hücre farklılaşması, hücre çoğalması, apoptoz, gametogenezis, embriyo gelişimi gibi çeşitli hücresel süreçlerde yer alırlar (Bueno 2011; Lakshmipathy 2007; Hwang & Mendell 2006; Alvarez-Garcia & Miska 2005; Galliano & Pellicer 2014).

İlk miRNA, gelişim düzenleyici Lin-4'ün tanımlanmasıyla, bir nematod türü olan *Caenorhabditis elegans*'ta 40 yılı aşkın bir süre önce keşfedilmiştir (Horvitz & Sulston 1980) Daha sonra, Lin-4'ün bir proteini kodlamadığı, bunun yerine 22 nükleotit uzunluğunda düzenleyici bir RNA'yı kodladığının keşfedilmesiyle, gen düzenlemesini tanımlayan uzun süredir devam eden dogmaları önemli ölçüde değişerek biyolojik manzara yeniden tanımlamışlardır (Ambros 1993). İlerleyen yıllarda birçok organizmada binlerce miRNA keşfedilmiş ve bugüne kadar insanlarda 2588 miRNA tanımlanmıştır (Griffiths ve ark. 2006). Her bir miRNA'nın yüzlerce hedef genin ekspresyonunu düzenlediği tahmin edildiğinden, miRNA yolu bir bütün olarak gen ekspresyon kontrolü için kritik bir mekanizmadır (Bartel 2004). MiRNA'ların tahmin edilen tüm genlerin ~ %1'ini oluşturduğu ve daha yüksek ökaryotik genomlardaki genlerin %30'a kadarının miRNA'lar tarafından düzenlenebileceği tahmin edilmektedir (Yang ve ark. 2008).

Erkek Üreme Sisteminde miRNA'lar

Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik alanındaki çok sayıda bilgiler ve gelişmelerle birlikte erkek üreme sistemi (testis, epididim, sperm hücreleri, seminal plazma ve hücre dışı veziküller) dahil tüm insan dokularında pek çok miRNA'nın varlığı tanımlanmıştır; İnsan testis dokularında, farklı analiz yöntemleri (mikrodiziler, qRT-PCR ve yeni nesil dizileme; NGS) kullanılarak yapılan çalışmalarda yüksek oranda eksprese edilen dokuya özgü birçok miRNA tanımlanmıştır. Bu miRNA'lardan bazıları şunlardır; miR-10b, Let-7e, miR-212, miR-187, miR-134, (miR-34b, miR-34c, miR-202, miR-449, miR-

449b, miR-506, miR-507, miR-508, miR-509, miR-510, miR-513-1, miR-513-2, miR-514-1, miR-514-2 ve miR-514-3, let-7f-5p, let-7a-5p, let-7c, miR-34c-5p, miR-202-5p, miR-10b-5p, miR-514b-5p, miR-34b-5p, miR-15b-5p, miR-27b-3p, miR-34, miR-15a-5p, miR-889, miR-506-3p, miR-17-5p (Barad ve ark. 2004; Liang ve ark. 2007; Yang 2013).

Seminal Plazmadaki miRNA'lar

Seminal plazma, tükürük ve kan gibi vücut sıvıları vücudun fizyolojik durumunun bir işareti olarak spesifik miRNA'lara sahiptir (Zhai ve ark. 2012). Erkek üreme sisteminin ürünleri olan küçük hücre dışı veziküller (sEV'ler), seminal sıvı eksozomlarında bol miktarda bulunur. Semen eksozomlarında, diğer vücut sıvılarındaki miRNA'lardan ayırt edilebilen ayırıcı bir miRNA profili bulunur (Barcelo ve ark. 2018). MiRNA'ların ifadesi erkek infertilitesini teşhis etmek ve tedavi etmek için kullanılabilir. Ayrıca seminal plazmada bulunan miRNA'lar spermatogenez durumu için biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (Wu ve ark. 2012).

Spermatogenez ve miRNA'lar

Spermatogenez, en az 2000 genin rol aldığı birbirini takip eden 3 aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir; mitoz, mayoz, spermiyogenez (Krausz & Riera-Escamilla 2018). Bu evrelerden herhangi birinde görülen defektler erkek infertilitesine neden olabilmektedir. MiRNA'lar spermatogenezin kritik düzenleyicileridir ve anormal ekspresyonları, erkek infertilitesi ile ilişkilidir. Bazı spesifik miRNA'lar (örn. miR-2, miR-182, miR-34c, miR146a ve miR-183) spermatogonial kök hücrelerde (SSCs) eksprese edilir ve bu hücreleri düzenler ve yeniler (Mobasher & Babatunde 2019). Ayrıca miR-210, miR-10a, miR188-3p, miR-15b, miR-34c, miR320a ve miR383 gibi çok sayıda miRNA spermatogenez modulatorleri olarak tanımlanmaktadır (Chen ve ark. 2021). Son çalışmalarda sperm hücrelerinde çok sayıda miRNA tanımlanmıştır; hsa-let-7b, let-7c, let-7e, let-7g, hsa-miR-10a, 21, 22, 23a, 25, 27b, 30a, 30e, 31, 34b, 34c, 99a, 100, 122, 135a-2, 140, 148a, 152, 184, 185, 191, 192, 200a, 221, 320a, 335, 363, 375, 423, 509-3 ve 1323. Aynı yazarlar, fertil erkek bireylerde miR-34c'yi insan spermatozoasında en bol bulunan miRNA olarak tanımladılar (Krawetz ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ise miR-1246'nın en bol bulunan miRNA olduğunu bildirilmiştir (Pantano ve ark. 2015). Salas-Huetos ve ark. (2014) da miR-34 ailesi miRNA'larının insan spermatozoasında en yüksek düzeyde ifade edilenler olarak doğruladılar. Bir diğer çalışmada insan spermatozoasındaki miR-34c düzeylerinin ICSI sonuçlarıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu; daha yüksek bir miR-34c ifadesi düzeyi, 3. günde daha yüksek kaliteli embriyo yüzdesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, paternal miR-34c'nin embriyo gelişiminin erken evrelerinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Cui ve ark. 2015).

Erkek İnfertilite Değerlendirilmesinde Biyobelirteç Olarak miRNA'lar

MiRNA'ların erkek üreme organlarındaki ifade seviyelerindeki anormal değişiklikler, infertilite gibi belirli bir hastalığa işaret edebilmektedir. Bu nedenle, miRNA'lar azospermi, oligozoospermi, astenozoospermi ve teratozoospermi dahil olmak üzere farklı erkek infertilite tiplerini teşhis edebilen yeni aday biyobelirteçler olabilmektedir (Asadpour ve ark. 2022). Testiküler patolojiler ve spermatogenez bozukluğu ile ilişkili miRNA'ların (DE-miRNA'lar) varlığını tanımlayan çokça çalışmada, miR-383 düzeylerinin, hastalarının testislerinde önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Lian ve ark. 2010; Tian ve ark. 2013). Çok yakın bir zamanda miR-10b-3p ve miR-34b-5p'yi azosperminin potansiyel olarak öngörücü biyobelirteçleri olarak tanımlanmıştır (Zhang ve ark. 2019). Nonobstrüktif azospermi (NOA) hastalarının testislerinin, obstrüktif azospermi (OA) hastalarınınkinden önemli ölçüde daha yüksek miR-210 seviyeleri gösterdiği (Tang ve ark. 2016), Varikoseli olan hastalarda önemli ölçüde MiR-15a ekspresyonu azaldığı bildirilmiştir (Ji ve ark. 2014).

Sonuç

MiRNA'lar, embriyonik gelişimden neoplastik ilerlemeye kadar uzanan bir dizi fizyolojik ve patolojik sürecin modülasyonunda önemli bir rol oynar. Çeşitli kalıtsal, metabolik, bulaşıcı ve neoplastik hastalıkların benzersiz miRNA imzaları, bunların patogeneze bakan ve güvenilir biyobelirteçler olma potansiyellerini vurgulayan çalışmalara yeni bir boyut kazandırmıştır. 2008 yılında Lawrie ve ark. tarafından diffüz B hücreli Lenfoma hastalarında miRNA'lar biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren birçok hastalıkta aşırı eksprese edilen miRNA'lar araştırılmıştır. Üreme dokularında miRNA'ların anormal ekspresyonları erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmiştir (Salas-Huetos 2020). Benzer şekilde pek çok hastalığın (testis kanseri, hepatoselüler karsinomi, SARS-CoV-2 gibi) tanısında spesifik miRNA'lar ile hastalıklar teşhis edebilmektedir (Mørup ve ark. 2020; Cho ve ark. 2020; Qian ve ark. 2021; Farr ve ark. 2021). Ayrıca, miRNA işlevselliğinin değiştirilmesi ve spesifik miRNA işlevinin hedeflenen modülasyonunu elde etmek için yeni in vivo dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi, birçok hastalıkta terapötik müdahale için yeni yaklaşımlar olarak aktif olarak takip edilmektedir.

KAYNAKÇA

- Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development*. 2005 Nov;132(21):4653-62. doi: 10.1242/dev.02073. PMID: 16224045.
- Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001 Dec 28;107(7):823-6. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00616-x. PMID: 11779458.
- Asadpour R, Mofidi Chelan E. Using microRNAs as molecular biomarkers for the evaluation of male infertility. *Andrologia*. 2022 Mar;54(2):e14298. doi: 10.1111/and.14298. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34738652.
- ASRM (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine). Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3): e18-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25597249.
- Barad O, Meiri E, Avniel A, Aharonov R, Barzilai A, Bentwich I, Einav U, Gilad S, Hurban P, Karov Y, Lobenhofer EK, Sharon E, Shibolet Y, Shtutman M, Bentwich Z, Einat P. MicroRNA expression detected by oligonucleotide microarrays: system establishment and expression profiling in human tissues. *Genome Res*. 2004 Dec;14(12):2486-94. doi: 10.1101/gr.2845604. PMID: 15574827; PMCID: PMC534673.
- Barceló M, Mata A, Bassas L, Larriba S. Exosomal microRNAs in seminal plasma are markers of the origin of azoospermia and can predict the presence of sperm in testicular tissue. *Hum Reprod*. 2018 Jun 1;33(6):1087-1098. doi: 10.1093/humrep/dey072. PMID: 29635626; PMCID: PMC5972609.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
- Berookhim BM, Schlegel PN. Azoospermia due to spermatogenic failure. *Urol Clin North Am*. 2014 Feb;41(1):97-113. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.004. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24286770.
- Boyd SD. Everything you wanted to know about small RNA but were afraid to ask. *Lab Invest*. 2008 Jun;88(6):569-78. doi: 10.1038/labinvest.2008.32. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18427554.
- Bueno MJ, Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1812(5):592-601. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.02.002. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21315819.
- Cariati F, D'Argenio V, Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *J Transl Med*. 2019 Aug 14;17(1):267. doi: 10.1186/s12967-019-2019-8. PMID: 31412890; PMCID: PMC6694655.
- Chen W, Cui Y, Ning M, Zhang H, Yin C, He Z. The mechanisms and functions of microRNAs in mediating the fate determinations of human spermatogonial stem cells and Sertoli cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Jan; 121:32-39. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.003. Epub 2021 May 24. PMID: 34034987.

- Cho HJ, Baek GO, Seo CW, Ahn HR, Sung S, Son JA, Kim SS, Cho SW, Jang JW, Nam SW, Cheong JY, Eun JW. Exosomal microRNA-4661-5p-based serum panel as a potential diagnostic biomarker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2020 Aug;9(15):5459-5472. doi: 10.1002/cam4.3230. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32537885; PMCID: PMC7402848.
- Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):848-859. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.115. PMID: 28366411.
- Cui L, Fang L, Shi B, Qiu S, Ye Y. Spermatozoa micro ribonucleic acid-34c level is correlated with intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril.* 2015 Aug;104(2):312-7.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.003. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26051092.
- Esteves SC. Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination. *Int Braz J Urol.* 2014 Jul-Aug;40(4):443-53. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.02. PMID: 25254609.
- Farr RJ, Rootes CL, Rowntree LC, Nguyen THO, Hensen L, Kedzierski L, Cheng AC, Kedzierska K, Au GG, Marsh GA, Vasani SS, Foo CH, Cowled C, Stewart CR. Altered microRNA expression in COVID-19 patients enables identification of SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog.* 2021 Jul 28;17(7): e1009759. doi: 10.1371/journal.ppat.1009759. PMID: 34320031; PMCID: PMC8318295
- Galliano D, Pellicer A. MicroRNA and implantation. *Fertil Steril.* 2014 Jun;101(6):1531-44. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.023. PMID: 24882617.
- Gangel EK, AUA and ASRM produce recommendations for male infertility. American Urological Association, Inc and American Society for Reproductive Medicine. *Am Fam Physician.* 65 (2002), pp. 2589-2590
- Glazer CH, Eisenberg ML, Tøttenborg SS, Giwercman A, Flachs EM, Bräuner EV, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L, Bonde JP. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study. *Hum Reprod.* 2019 Nov 1;34(11):2266-2273. doi: 10.1093/humrep/dez189. PMID: 31725880.
- Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2006 Jan 1;34(Database issue): D140-4. doi: 10.1093/nar/gkj112. PMID: 16381832; PMCID: PMC1347474.
- Horvitz HR, Sulston JE. Isolation and genetic characterization of cell-lineage mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Genetics.* 1980 Oct;96(2):435-54. doi: 10.1093/genetics/96.2.435. PMID: 7262539; PMCID: PMC1214309.
- Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer.* 2007;96 Suppl: R40-4. PMID: 17393584.
- Jarow J, Sigman M, Kolettis PN, *et al.* The optimal evaluation of the infertile male: AUA Best Practice Statement (accessed May 29, 2023).

- Jarvi K, Lo K, Fischer A, Grantmyre J, Zini A, Chow V, Mak V. CUA Guideline: The workup of azoospermic males. *Can Urol Assoc J*. 2010 Jun;4(3):163-7. doi: 10.5489/cuaj.10050. PMID: 20514278; PMCID: PMC2874589
- Ji Z, Lu R, Mou L, Duan YG, Zhang Q, Wang Y, Gui Y, Cai Z. Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele. *Reproduction*. 2014 Apr 8;147(5):693-701. doi: 10.1530/REP-13-0656. PMID: 24481955.
- Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, et al. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2015. <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-infertility> (accessed May 29, 2023).
- Keel BA, Stemberge TW, Pineda G, Serafy NT Sr. Lack of standardization in performance of the semen analysis among laboratories in the United States. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):603-8. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03296-x. PMID: 12215340.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018 Jun;15(6):369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3. PMID: 29622783.
- Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;25(2):271-85. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.006. PMID: 21397198.
- Krawetz SA, Kruger A, Lalancette C, Tagett R, Anton E, Draghici S, Diamond MP. A survey of small RNAs in human sperm. *Hum Reprod*. 2011 Dec;26(12):3401-12. doi: 10.1093/humrep/der329. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21989093; PMCID: PMC3212879.
- Kumar R, Bhat A, Bamezai RN, Shamsi MB, Kumar R, Gupta NP, Ammini AC, Aron M, Sharma RK, Dada R. Necessity of nuclear and mitochondrial genome analysis prior to assisted reproductive techniques/intracytoplasmic sperm injection. *Indian J Biochem Biophys*. 2007 Dec;44(6):437-42. PMID: 18320842.
- Lakshmiopathy U, Love B, Goff LA, Jörnsten R, Graichen R, Hart RP, Chesnut JD. MicroRNA expression pattern of undifferentiated and differentiated human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*. 2007 Dec;16(6):1003-16. doi: 10.1089/scd.2007.0026. PMID: 18004940; PMCID: PMC2743486.
- Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boulwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 May;141(5):672-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18318758.
- Lian J, Tian H, Liu L, Zhang XS, Li WQ, Deng YM, Yao GD, Yin MM, Sun F. Down-regulation of microRNA-383 is associated with male infertility and promotes testicular embryonal carcinoma cell proliferation by targeting IRF1. *Cell Death Dis*. 2010 Nov 4;1(11):e94. doi: 10.1038/cddis.2010.70. PMID: 21368870; PMCID: PMC3032325.
- Liang Y, Ridzon D, Wong L, Chen C. Characterization of microRNA expression

- profiles in normal human tissues. *BMC Genomics*. 2007 Jun 12; 8:166. doi: 10.1186/1471-2164-8-166. PMID: 17565689; PMCID: PMC1904203.
- Mobasheri, M. B., & Babatunde, K. A. (2019). Testicular miRNAs in relation to spermatogenesis, spermatogonial stem cells and cancer/testis genes. *Scientific African*, 3, e00067.
- Mørup N, Rajpert-De Meyts E, Juul A, Daugaard G, Almstrup K. Evaluation of Circulating miRNA Biomarkers of Testicular Germ Cell Tumors during Therapy and Follow-up-A Copenhagen Experience. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 23;12(3):759. doi: 10.3390/cancers12030759. PMID: 32210101; PMCID: PMC7140092.
- Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):1063-7. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64575-2. PMID: 12187223.
- Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):74-82. e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.015. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793385.
- Pantano L, Jodar M, Bak M, Ballescà JL, Tommerup N, Oliva R, Vavouri T. The small RNA content of human sperm reveals pseudogene-derived piRNAs complementary to protein-coding genes. *RNA*. 2015 Jun;21(6):1085-95. doi: 10.1261/rna.046482.114. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25904136; PMCID: PMC4436662.
- Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. *Arab J Urol*. 2017 Nov 20;16(1):96-102. doi: 10.1016/j.aju.2017.10.005. PMID: 29713540; PMCID: PMC5922004.
- Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladva R, Korrovits P, Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*. 2017 Jan;32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27864361; PMCID: PMC5165077.
- Qian F, Wang J, Wang Y, Gao Q, Yan W, Lin Y, Shen L, Xie Y, Jiang X, Shen B. MiR-378a-3p as a putative biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis: Computational screening with experimental validation. *Clin Transl Med*. 2021 Feb;11(2): e307. doi: 10.1002/ctm2.307. PMID: 33634974; PMCID: PMC7882078.
- Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP; Genetics Commission of the French Federation of CECOS. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10,000 sperm donor karyotypes. *Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1484-9. doi: 10.1093/humrep/del024. Epub 2006 Feb 16. PMID: 16484311.
- Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnoult C, Coutton C. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function.

- Clin Genet. 2017 Feb;91(2):217-232. doi: 10.1111/cge.12905. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27779748.
- Riddell D, Pacey A, Whittington K. Lack of compliance by UK andrology laboratories with World Health Organization recommendations for sperm morphology assessment. Hum Reprod. 2005 Dec;20(12):3441-5. doi: 10.1093/humrep/dei230. Epub 2005 Jul 29. PMID: 16055460.
- Salas-Huetos A, Blanco J, Vidal F, Mercader JM, Garrido N, Anton E. New insights into the expression profile and function of micro-ribonucleic acid in human spermatozoa. Fertil Steril. 2014 Jul;102(1):213-222.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.040. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24794309.
- Salas-Huetos A, James ER, Aston KI, Carrell DT, Jenkins TG, Yeste M. The role of miRNAs in male human reproduction: a systematic review. Andrology. 2020 Jan;8(1):7-26. doi: 10.1111/andr.12714. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31578810
- Sánchez V, Wistuba J, Mallidis C. Semen analysis: update on clinical value, current needs and future perspectives. Reproduction. 2013 Oct 21;146(6): R249-58. doi: 10.1530/REP-13-0109. PMID: 24062567.
- Slezak-Prochazka I, Durmus S, Kroesen BJ, van den Berg A. MicroRNAs, macrocontrol: regulation of miRNA processing. RNA. 2010 Jun;16(6):1087-95. doi: 10.1261/rna.1804410. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20423980; PMCID: PMC2874160.
- Tang F, Kaneda M, O'Carroll D, Hajkova P, Barton SC, Sun YA, Lee C, Tarakhovsky A, Lao K, Surani MA. Maternal microRNAs are essential for mouse zygotic development. Genes Dev. 2007 Mar 15;21(6):644-8. doi: 10.1101/gad.418707. PMID: 17369397; PMCID: PMC1820938.
- Tian H, Cao YX, Zhang XS, Liao WP, Yi YH, Lian J, Liu L, Huang HL, Liu WJ, Yin MM, Liang M, Shan G, Sun F. The targeting and functions of miRNA-383 are mediated by FMRP during spermatogenesis. Cell Death Dis. 2013 May 2;4(5):e617. doi: 10.1038/cddis.2013.138. PMID: 23640459; PMCID: PMC3674347.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jul;5(7):544-553. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30040-7. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27395771.
- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod. 1996 Dec;11 Suppl 4:1-24; discussion 25-6. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_4.1. PMID: 9147109.
- Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, Serino A, Colicchia M, Ippolito S, Scano R, Papaleo E, Damiano R, Montorsi F, Salonia A. Infertility as a proxy of general male health: results of a cross-sectional survey. Fertil Steril. 2015 Jul;104(1):48-55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.020. Epub 2015 May 23. PMID: 26006735.
- WHO, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edn. Geneva: World Health Organization, 2010.

- WHO, Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000.
- Wu W, Hu Z, Qin Y, Dong J, Dai J, Lu C, Zhang W, Shen H, Xia Y, Wang X. Seminal plasma microRNAs: potential biomarkers for spermatogenesis status. *Mol Hum Reprod*. 2012 Oct;18(10):489-97. doi: 10.1093/molehr/gas022. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22675043.
- Yang Q, Hua J, Wang L, Xu B, Zhang H, Ye N, Zhang Z, Yu D, Cooke HJ, Zhang Y, Shi Q. MicroRNA and piRNA profiles in normal human testis detected by next generation sequencing. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e66809. doi: 10.1371/journal.pone.0066809. PMID: 23826142; PMCID: PMC3691314.
- Yang Y, Bai W, Zhang L, Yin G, Wang X, Wang J, Zhao H, Han Y, Yao YQ. Determination of microRNAs in mouse preimplantation embryos by microarray. *Dev Dyn*. 2008 Sep;237(9):2315-27. doi: 10.1002/dvdy.21666. PMID: 18729214.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1;32(9):1786-1801. doi: 10.1093/humrep/dex234. PMID: 29117321; PMCID: PMC5850297.
- Zhai Q, Zhou L, Zhao C, Wan J, Yu Z, Guo X, Qin J, Chen J, Lu R. Identification of miR-508-3p and miR-509-3p that are associated with cell invasion and migration and involved in the apoptosis of renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Mar 23;419(4):621-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.02.060. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22369946.
- Zhang H-T, Zhang Z, Hong K, Tang W-H, Liu D, Mao J, Yang Y-Z, Lin H-C & Hui Jiang. (2019) Altered microRNA profiles of testicular biopsies from patients with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 21.

Bölüm 9

AFET VE AFETLERDE SAĞLIK HİZMETLERİ

Abdullah Çetin YİĞİT¹

Murat AÇIKGÖZ²



1 Dr.Öğr. Üyesi; Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü; cetin.yigit@toros.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0840-6035

2 Bilim Uzmanı; disci66@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7943-8234

1. GİRİŞ

Afetin tanımı bütün dünyada kabul edilen bir kavramdır. Afet ulusal ve uluslararası alanlarda birden fazla şekilde tanımlanmıştır.

Birleşmiş Milletler İnsani Yardım Bürosu (UNDHA), afet yönetimi ile ilgili yayınlamış olduğu sözlükte afeti şu şekilde tanımlamaktadır. “Toplumun işleyişini ciddi bir şekilde bozan, etkilenen toplumun yalnızca kendi kaynaklarını kullanarak üstesinden gelme gücünü aşan, çevre ve insan üzerinde ciddi sorunlar meydana getiren kayıplar doğuran olaylardır.” (UNDHA, 1992).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) afetin tanımını, “Hasar oluşturan, çevreyi tahrip eden insanların ölümüne ya da sağlığının bozulmasına sebep olan ve etkilenen bölgenin ulusal veya uluslararası yardıma ihtiyaç duyduğu her türlü olay” olarak yapmıştır (Iqbal vd., 2007).

AFAD afeti “Toplumun tamamı veya belli kesimleri için fiziksel, ekonomik ve sosyal kayıplar doğuran, normal hayatı ve insan faaliyetlerini durduran veya kesintiye uğratan, etkilenen toplumun baş etme kapasitesinin yeterli olmadığı doğa, teknoloji veya insan kaynaklı olay” olarak tanımlamıştır (AFAD Açıklamalı Afet Yönetimi Terimleri Sözlüğü).

Toplumların normal yaşam biçimini değiştiren, insanların çevresi ile ilgili sorunlara cevap veremeyecek duruma getiren kendi aralarındaki ahenki bozarak toplum dışarısından yardıma muhtaç eden, fazla sayıda ölüme ve yaralanmalara sebep olabilen insanlar veya doğa tarafından oluşabilen vakalara afet denilmektedir.

2. AFET TÜRLERİ VE YÖNETİMİ

Afetlerin sınıflandırılması oluşan afetlerin kanyasına göre, insan teknolojik afetler ve doğal afetler olarak iki şekilde olmaktadır.

2.1. İnsan Teknolojik Afetler

İnsan Teknolojik afetler, “Gelişmiş veya gelişmekte olan teknolojilerin hatalı veya başka maksat için kullanılmasına ek olarak doğa olaylarının da katkısı neticesinde ortaya çıkan afet ve acil durumlar” olarak tanımlanabilir. İnsan Teknolojik afetler nükleer patlamalar, kimyasal sızıntılar vb. olayları içermektedir (Houston vd., 2012). Uluslararası Acil Durum Veri Tabanını (EM-DAT) verilerine göre 20. Yüzyılın başından günümüze kadar çok sayıda oluşan büyük teknolojik afet ve kazaların neticesinde ekonomik ve fiziksel kayıplar olduğunu ortaya koymaktadır.

Teknolojilerin hızlı gelişimi, ülkemizin gelişmişlik seviyelerindeki artışlar, ülke nüfusundaki hızlı artış, yanlış ve kötü kentleşme ülkemizde oluşan insan teknolojik afetlerde daha fazla artışa sebep olmaktadır.

İnsan Kaynaklı Teknolojik Afetlerin bazıları şu şekilde sıralanabilir (Torpuş, 2019);

- Büyük endüstriyel kazalar,
- İklim değişikliği ve buna bağlı afetler,
- Deniz kirliliğine neden olan kazalar,
- Maden ve maden atıkları kaynaklı kazalar,
- Genetiği değiştirilmiş organizmaların biyogüvenliği,
- Büyük yangın olayları,
- Ulaşım veya nakliye kazaları,
- Tehlikeli madde taşımacılığı kazaları,
- Terör,
- İyonlaştırıcı radyasyonun sebep olduğu tehlikeli durumlar,
- Diğer kazalar (atık bertarafı, bina, yol çökmesi vb.).

Teknolojik afetler yaralanma ve ölümler ile sonuçlanmaktadır. Toplumun düzeninde ciddi bozukluklara sebep olmaktadır. Teknoloji ikili bir karaktere sahiptir. Afetleri önleyebilir veya sebep olabilir (AFAD-TA, 2014).

2.2. Doğal Afetler

Doğal afet, çoğunlukla ya da tümüyle insanların idaresi dışarısında oluşan, toplumda sosyokültürel ve iktisadi mal veya can kayıplarına sebep olan doğal menşeyli tehlikeler ve vakalar olarak tanımlanabilir.

Doğal afetler, savunmasız toplumlarda çoğu zaman mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Son yıllarda milyarlarca insanı etkileyen dünya genelinde yılda 300'ün üzerinde doğal afetler yaşanmıştır (Prasad ve Francescutti, 2017). Doğal afetlerin yelpazesi ve önemi ülkelere göre değişiklik gösterir.

Uluslararası veri tabanı (EM-DAT) ve Afet Epidemiyolojisi Araştırma Merkezi (CRED), doğal afetleri altı başlık altında değerlendirmiş ve aşağıdaki gibi sıralamıştır (Debby vd., 2012).

- **Jeofizik:** Depremler, Kuru büyük kitle hareketleri, Volkanik patlamalar.
- **Meteorolojik:** Sis, Fırtına, Aşırı sıcaklık.
- **Hidrolojik:** Sel, Heyelan.
- **Klimatolojik:** Kuraklık, Yangınlar, Sıcaklık değişiklikleri,
- **Biyolojik:** Hayvan saldırıları, Böcek istilaları, Epidemik salgınlar.

- **Dünya dışı:** Meteorit-asteroit.

Yukarıda sayılan bütün olaylar topluca doğa olayı olarak değerlendirilir. Bu olayların hepsi insanlara sosyoekonomik ve fiziki olarak zarar vermedikleri sürece afet olarak değerlendirilmezler. Doğal olaylar, insanlara zarar verdiği ve yaşamlarında zorluklar çıkarıp hayatlarına tesir ettiklerinde afet olarak değerlendirilmektedirler.

2.3. Afet Yönetim Sistemi

Uluslararası Kızıl Haç Komitesi (IFRC) afet yönetimini “ Afetlerin etkisini azaltmak için hazırlık, müdahale ve iyileştirme çalışmalarında kaynakların organizasyonu ve yönetimi” şeklinde tanımlamıştır (IFRC, 2017).

Afet yönetimi, insanların yaşamlarının aksaklığa uğraması veya durdurma noktasına kadar getiren doğal olaylardan haberdar olmaları, olayları ayrıntıları ile belirlemeleri olayların tekrar etmesi durumunda toplumların asgari düzeyde veya hiç bir şekilde etkilenmemelerine olanak sağlamak için yapılan çalışmaları ihtiva eder.

Afetin öncesi, olduğu zaman ve afet sonrası yapılacak bütün çalışmalar afet yönetiminin içeriğinde yer almaktadır. Afet yönetimi, afetlerde oluşacak sosyoekonomik ve fiziksel zayıflıkları minimum seviyeye indirmeyi amaçlar. Afet yönetiminin esas amacı afetler sebebiyle meydana gelecek menfi ve kötü koşulları en kısa vakitte normal duruma getirmek ve afetten etkilenenleri en az seviye indirmektir.

Türkiye’de afet yönetimi konusunda gerekli hukuksal ve kurumsal yapılanma 1940’lı yıllara dayansa da o dönemlerde oluşturulması gereken altyapı oluşturulamamıştır. O dönemlerden sonra ülkemizde oluşan afetlerde bu gerçeği gün yüzüne çıkarmıştır. Afet sonrasında ortaya çıkan zayıf yönler, afet oluşmadan yapılacak olan tehlikeler hakkında gereken tedbirlerin alınmaması ile alakalıdır. Afetlerden minimum etkilenen, karşı koyabilen, dayanan ve asgari seviyede zarar ile çıkabilecek insani çevreyi oluşturmak devletlerin afet politikası olmalıdır.

Afetlerle alakalı yapısı gereken eylemler, beş esas kademede gerçekleşir. Bu aşamalar şunlardır;

- Zarar azaltma,
- Önleme,
- Hazırlık,
- Müdahale,
- İyileştirme çalışmaları (Usta vd., 2017).

2.4. Türkiye’de Afet Yönetim Uygulamaları

Türkiye’de afet/acil durumlarla alakalı düzenlemeler ile kurumsal alanda olan ilerlemeler afetlerin meydana gelmesinden ve edinilen tecrübelerden sonra gündem olmuş ve ortaya çıkan problemlerle alakalı çözümlemeler hızlı bir şekilde yapılmıştır. Bu yüzden afet/acil durumda meydana gelen zararları azaltmaya yönelik kurumsal oluşumlar ve tensikatlar, afet/acil durumun gerçek nedenine ait sürekli çareler yerine afet/acil durumlardan sonra oluşacak sorunları ve acil gereksinimleri ortadan kaldırmak için gelişigüzel bir şekilde yapılmıştır.

Yer Sarsıntılarından Evvel ve Sonra Alınacak Tedbirler hakkındaki 4623 sayılı kanun 1944 yılında çıkarılmıştır. Kanun, genel olarak, depremlerin ülkenin hangi bölgesinde meydana gelebileceğinin tespit edilmesi, vatandaşların bilgilendirilmesi, deprem bölgelerinde yapılacak binalar için yönetmelik çıkartılması ve uygulama zorunluluğu getirilmesi, bütün il ve ilçelerde acil yardım ve kurtarma planlarının hazırlanması, zemin araştırmalarının yapılması gibi zarar azaltıcı tedbirleri içermektedir (Tercan, 2018).

Ülkemizde, daha sonra afet/acil durumlar ile alakalı 1959 yılında 7269 sayılı Umumi Hayata Müessir Afetler Dolayısıyla Alınacak Tedbirlerle Yapılacak Yardımlar’a dair kanun çıkarılmıştır. Bu kanunun üzerinde bazı düzeltmeler yapılsa da halen geçerliliği devam etmektedir. Çıkarılan bu kanunla, afet/acil durumlar ile çıkarılan daha önceki kanunlar ve düzenlemeler birleştirilmiş ve bu kanunun içerisinde toplanmıştır. Önceki düzenlenen kanun ve düzenlemeler sadece deprem ve selleri içeren zararları azaltma çalışmalarını içermekte idi. Bunlara, toprak kayması, yangın, çığ ve öteki doğal afetlere eklenerek kapsam genişletilmiştir. Buna ilaveten, doğal afetlerin zararlarını azaltmak amacıyla afet/acil durum öncesi, olduğu an ve sonrasında merkezi idare ve mahalli idare olarak verilecek hizmetler tekrardan düzenlenmiştir.

1999 Marmara Depremi ülkemizin afet/acil durumlara karşı yetersiz ve hazırlıksız olduğu gerçeğini bir kez daha göz önüne çıkarmıştır.

Marmara Depremi sonrasında 583 sayılı KHK ile Başbakanlığa bağlı Türkiye Acil Durum Yönetim Başkanlığı, 586 sayılı KHK ile de Sivil Savunma Müdürlüğüne bağlı 11 ilde arama kurtarma birlik müdürlükleri kurulmuştur. O sene zorunlu deprem sigortası da başlatılmıştır (Resmi Gazete 23919 nolu KHK, 1999).

Acil Durum Yönetimi Başkanlığının Teşkilat ve Görevleri hakkındaki kanun 2009 senesinde 5902 sayı ile çıkarılmıştır. Bu kanun ile birden çok Bakanlık bünyesinde bulunan afet/acil durum birimleri Başbakanlığa bağlı Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD) altında toplanmıştır.

AFAD, 4 nolu Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile 2018 yılında İç İşleri Bakanlığına bağlanmıştır. 5902 sayılı kanunda yer alan Afet ve Acil Durum Yüksek Kurulu, Afet ve Acil Durum Koordinasyon Kurulu ve Deprem Danışma Kurulu bu kararname ile kaldırılarak yerine Afet ve Acil Durum Kurulu kurulmuştur (Resmi Gazete, 30479 sayılı Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi, 2018).

Afet/acil durumların elektronik ortamda takibi, yönetimi, kaynakların verimli kullanılması ve yöneticilere kararları hususunda destek olması amacıyla Afet Yönetim ve Karar Destek Sistemi geliştirilmiştir (Ochmas ve Bal-yemez, 2019).

Ülkemiz deprem bölgesinde yer aldığından, AFAD depremler ile ilgili tehdit ve rizikoları belirleyerek deprem olayın meydana gelmesi durumunda yapılması gereken tedbirleri de içeren politikaları belirlemekten sorumludur. Bu maksat ile 2013 yılında Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP) düzenlenmiş ve 2014 yılında devreye sokulmuştur. Afet/acil durumlarla alakalı müdahale hizmetlerinde çalışacak görev grupları ile eşgüdüm birimleri ile alakalı görev ve mesuliyetleri belirlemek, afet öncesi, olduğu zaman ve sonrasında yapılacak müdahalelerin planlama esas ilkelerini belirlemek TAMP'ın ana hedefidir.

Ülkemizde, afet/acil durum olayı oluştuğunda AFAD, İl Afet ve Acil Durum Yönetim Merkezlerinin göndereceği bilgi ve verilere bakarak afet biçimine ve boyutuna göre aşağıdaki seviyelerden birisine karar verir.

- Mahalli imkânların yeterli olduğuna,
- Destek illerin takviyesine ihtiyaç duyulduğuna,
- Ulusal desteğe ihtiyaç olduğuna,
- Uluslararası desteğe ihtiyaç duyulduğuna (T.C Başbakanlık Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı TAMP, 2014).

AFAD'ın 2014 yılında kurulmasından sonra, afet/acil durum ile alakalı kurum ve kuruluşlar ile üniversitelerin ilgili birimleri bu konu ile ilgili bilgileri AFAD'a gönderir. AFAD bu bilgileri ve verileri sistemine kayıt eder. 2018 yılında yayınlanan Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile afet/acil durumlar (özellikle depremlerde) ile alakalı bilgilendirmeler sadece AFAD tarafından yapılmaktadır.

Afet/acil durumlarda sağlık hizmetini vermekten Sağlık Bakanlığı sorumludur. Afet/acil durumlarda hastanelerin kapasitelerini ve sürdürülebilirliğinin çoğaltılması, sağlık hizmetlerini arttırmak, panik ortamına mani olmak, sağlık müdahalelerinin çabuk ve etkin bir şekilde yapılması özetle hastanelerin afet/acil durumlara hazır duruma getirmek için 2015 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Hastane Afet Planı (HAP) resmi gazetede yayın-

lanarak devreye sokulmuştur (Resmi Gazete, 29301 sayılı yönetmelik, 2015).

Ülkemizde afet/acil durumlarda verilen sağlık hizmetleri, 112 ambulans, UMKE, ilgili diğer kurum ve kuruluşlar ile STK'larca verilmektedir. Ülkemizde bu konu ile ilgili verilen hizmetler 2015 senesinde yayımlanan Hastane Afet Planları ile başlatılmıştır. Afet/acil durum olayı olduğunda HAP protokolü uygulamaya konur (Baskak ve Büyüksaraç, 2021).

Türkiye’de, afet/acil durumlar için İtfaiye, Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) ve AFAD bünyesindeki arama kurtarma ekipleri illerde konuşlandırılmıştır. Ayrıca 11 ilde de arama kurtarma müdürlüğü vardır. Bunlara ilaveten, AKUT, Jandarma Arama Kurtarma Timleri ve birçok kamu ve kuruluşlara ait kurtarma timleri bulunmaktadır.

3. AFETLERDE ULUSAL VE ULUSLARARASI KURUMLAR VE KURULUŞLAR

3.1. Afetlerde Ulusal Kurum ve Kuruluşlar

2009 tarih ve 5902 sayılı “Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığının Teşkilat ve Görevleri

Hakkında Kanun” ile ülkemizde afet yönetimi ve teşkilatlanması tekrardan biçimlendirildi. Bu kânunla, afet, acil durumlar ve sivil savunma ile alakalı hizmetleri takip etmek için Başbakanlığa bağlı Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı kurulmuştur. Bu kurumun amacı afet öncesi ve afet esnasında kurumlar ve kuruluşlar arasında koordinasyon sağlamak ve afetler ile ilgili politikalar oluşturmaktır. Cumhurbaşkanlığı yönetim sistemine geçilince bu birim direkt olarak Cumhurbaşkanlığına bağlanmıştır (Resmi Gazete, 2009).

3.2. Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı

Afet, acil durumlar ve sivil savunma ile alakalı hizmetleri devlet seviyesinde etkili bir şekilde başarmak için gereken tedbirleri almak, afet olayının vuku bulmasından evvel hazırlık ve hasar azaltmak, afet esnasında müdahale etmek, afet sonrasında oluşacak hasarları rehabilite etmek amacıyla bu alanda çalışma yürüten kurumlar ve kuruluşlar arasında bağlantı sağlamak ve bu konularla ilgili politikalar üretmek Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığının ana görevidir.

Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı merkez teşkilatı aşağıdaki birimlerden oluşmaktadır.

- Bilgi sistemleri ve haberleşme daire başkanlığı,
- Deprem daire başkanlığı
- İyileştirme daire başkanlığı

- Müdahale daire başkanlığı,
- Planlama ve zarar azaltma daire başkanlığı,
- Sivil savunma daire başkanlığı,
- Strateji geliştirme daire başkanlığı,
- Yönetim hizmetleri daire başkanlığı.

Afetler ile ilgili diğer ulusal kurum ve kuruluşlar aşağıda sıralanmıştır.

- Afet ve acil durum yüksek kurulu,
- Afet ve acil durum koordinasyon kurulu,
- Taşra teşkilatı,
- *İl afet ve acil durum müdürlükleri,
- *Afet ve acil durum arama kurtarma birlik müdürlükleri,
- *Ulusal medikal kurtarma ekibi,
- Türkiye kıızılay derneği,
- Afet risklerini azaltma platformu,
- Sivil toplum örgütleri (STK),
- Arama kurtarma derneği,
- Sivil toplum afet platformu (SİTAP),

3.3. Afetlerde Uluslararası Kurum ve Kuruluşlar

Afetlerde devletlerin kendilerine yetemedikleri durumlarda uluslararası yardımlara ihtiyaç

duyarlar. Böyle durumlardan yurtdışından yardım gerekebilir. Bu konuda Birleşmiş Milletler (BM) özel ihtiyaçlara hizmet veren alanda uzman BM kurumlarıyla esas koordinasyon teşkilatı olarak görev yapmaktadır. Uluslararası alanda Birleşmiş Milletlere yardımcı olan çok sayıda dernek ve örgütler bulunmaktadır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

- Birleşmiş Milletler Sistemi,
- *Birleşmiş milletler kalkınma programı (UNDP),
- *Birleşmiş milletler insani işlet koordinasyonu (UNOCHA),
- *Birleşmiş milletler çocuk fonu (UNICEF),
- *Dünya gıda programı (WFP),
- *Dünya sağlık örgütü (WHO),
- Sivil Toplum Örgütleri,

*Uluslararası kızılhaç ve kızılây hareketi,

*Uluslararası kızılhaç komitesi (ICRC),

*Ulusal kızılhaç ve kızılây dernekleri,

* Uluslararası kızılhaç ve kızılây dernekleri,

· Amerika Birleşik Devletleri uluslararası kalkınma ajansı,

· Uluslararası Finansal Kuruluşlar,

*Dünya bankası,

*Uluslararası para fonu (IMF),

· NATO

· Pan Amerikan sağlık organizasyonu (PAHO),

· Uluslararası arama ve kurtarma danışma grubu (INSARAG).

3.3.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

Dünya Sağlık Örgütü, afetlerin tesirleri ile acil durumlarda sağlık kurum ve kuruluşları arasında koordinasyonu sağlayarak iş yükünü hafifletmeye yönelik çalışmalar yapar. Üye ülkeler ile bağlantı kurarak sağlık sektöründeki acil durum idarecilik görevini üstlenerek ulusal, bölgesel ve toplumsal kapasiteyi güçlendirecek çalışmalarda bulunur. Ülkelerin hükümetleri, diğer ilgili merciler ve yerel kurum ve kuruluşlar ile irtibata geçerek gerekli insani yardım ve malzemeleri avantajlı bir şekilde ilgili yerlere ulaştırmak için çalışır. Afet bölgelerinde meydana gelen akut ve uzun sürede oluşacak hastalık, sakatlık ve ölüm olaylarını en az seviyeye indirmek için çalışmalarda bulunur.

DSÖ dünya genelindeki depremleri hafifletmek, hazırlamak ve bunlara müdahale etmek için acil sağlık risk yönetim sistemlerinin güçlendirilmesi bina düzenlemelerini de kapsayan daha iyi arazi kullanım kontrolü ile yapıları çevrenin kalitesini iyileştirmek ve geçici sağlık yapıları ile sahra hastanelerinin kurulmasını duyurmuştur (WHO)

4. AFERLERDE SAHRA HASTANELERİ VE GÖREVLERİ

Afetler meydana geldiğinde mahallî sağlık hizmetleri veren kurum ve kuruluşlar fazlalaşan sağlık hizmetlerine yetişemez veya farklı sebeplerden dolayı görevlerini yerine getiremezler. Bu gibi durumlarda sahra hastaneleri ayakta veya yatan hastalara cerrahi müdahale yapabilmeleri sağlayan ve afetlerde geçici olarak sağlık hizmetleri veren sağlık kuruluşlarıdır.

Bu hastanelerin verimli hizmet verebilmeleri için kurulum kararlarının, beklenen görevlerin ve standardının önemli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (Bıçakçı ve Nevruz, 2021).

4.1. Sahra Hastaneleri ve Kullanılma Nedenleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Pan Amerikan Sağlık Örgütü (PAHA) sahra hastanelerini “Belirli bir süre için acil durum gereksinimlerini karşılamak amacı ile hızlı konuşlanabilme ve genişleme ya da daralma yeteneğine sahip mobil bağımsız kendi kendine yeten bir sağlık kuruluşu” olarak tanımlamıştır (American Health Organization).

Sahra hastanelerinde, 10 dan fazla hasta yatağı, 1 veya daha çok ameliyathane, laboratuvar ve teşhis merkezi ile röntgen olanaklarının olması ana gereksinimdir.

Sahra hastanesi veya diğer bir tabirle mobil hastaneler yakın zamanlarda adlandırılrsa da bu zamana en yakın şekilleri II Dünya Savaşı zamanında kullanılmıştır.

Sahra hastaneleri, afetlerin biçimine, afetzedelerin gereksinimlerine ve kullanma maksatlarına göre değişik ünitelerden ve alt yapılardan oluşturulurlar. Tek parça olmadıklarından dolayı istenilen büyüklüğe veya küçüklüğe ayarlanabilirler.

Afet zamanında sahra hastaneleri aşağıdaki amaçlar için kullanılır (Guidelines for the Use of Foreign Field Hospitals in the Aftermath of Sudden-Impact Disaster).

- Erken acil tıbbi bakım (Gelişmiş travma yaşam desteği) sağlamak için (olay anı ve ilk 48 saat içinde),
- Travma vakalarının, acil durumların, rutin sağlık bakımının ve rutin acil durumların takibini sağlamak için (3-15 arasında)
- Hasarlı tesislerin nihai onarımı veya yeniden yapılanmasına kadar geçici bir tesis olarak (genellikle 2.ay- 2 ay veya daha fazla yıla kadar)

4.2. Afetlerde Sahra Hastanelerinin Kurulumu ve Kullanımı

Sahra hastaneleri afet sebebiyle kurulabileceği gibi askeri amaçla (savaş ortamında yaralanmalarda akut tıbbi müdahale alanı olarak) da kullanılabilir (Guidelines on the offer and acceptance of field hospitals).

Afetler sebebi ile afetten etkilenen bölgeye yerleştirilen sahra hastaneleri ulusal veya uluslararası yollar ile sağlanır.

Afet olan ülkeye diğer ülkelerden gelen sahra hastanelerinin kurulabilmesi için gereken bazı koşullar vardır. Bunlar;

- Afetin olduğu devletin acil durum bildirmesi ve sahra hastanesi kurulması için o devletin

sağlık yetkililerinin istekte bulunmaları,

- Sahra hastanelerinin mahalli sağlık sistemi ile koordinasyonunun sağlanması,

- Kurulacak olan sahra hastanesinin yetki ve yükümlülüklerinin net bir şekilde

Belirlenmesi.

4.3. Sahra Hastaneleri Nerelere Kurulur

Sahra hastaneleri önceden saptanılacak yerlere kurulur. Bu alanlar çok önemlidir. Saptanan alanların afet bölgesine yakın olmasının önemli olduğu kadar afetten sonra oluşabilecek olumsuz durumlardan da (hasarlı bina yıkımı, sel, heyelan vb.) etkilenmeyecek bir yerde olmalıdır. Eğer uygun ise afet bölgesindeki sağlık kuruluşlarına yakın yerler seçilmelidir.

Bazı durumlarda az hasarlı kamu binaları (okul, spor salonları, kültür merkezleri vb.) veya özel sektör binaları sahra hastanesi olarak kullanılabilir (Tekin vd., 2017).

Hastanelerin kurulduğu yerler su, enerji, gıda erişimine yakın olmalı, öteki sağlık tesislerine, kamu faaliyetlerine ve kolay ulaşılması için karayollarına yakın yerlere kurulmasına önem gösterilmelidir.

Afet bölgelerinde yeniden hastane binaları planlanırken muhtemel sahra hastanesi kurulabilecek bölgelerde göz önünde bulundurulmaktadır. Ülkede afet bölgelerine kurulacak sahra hastanelerinin kullanacağı donanımların nerelerde depolanacağı da en az sahra hastanelerinin nerelere konuşlandırılacağı kadar önemlidir.

4.4. Sahra Hastaneleri Nasıl Olmalı

Sahra hastaneleri afette zarar görmemiş yapılara, çadır, konteynır, pre-fabrike yapılara, gemiler ve kamyonların yeniden tasarlanması ile kurulabilirler.

Çadır yapılar diğerlerine göre daha kolay kurulması, tekrardan kullanıma olanağının olması, maliyetinin az olması ve kurulum kolaylığı dolayısı ile afet bölgelerinde daha çok tercih edilmektedir. Dezavantajı ise en fazla altı ayda bir değiştirilmesi gerekmektedir.

Sahra hastaneleri uzun süre görev yapacak ise, hasta ve sağlık çalışanları açısından ısı denetimi olan ve suya karşı dayanıklı bölgelere yapılması önem arz etmektedir. Havalandırma sistemleri bulaşıcı hastalıkların hastane içerisinde dolaşmasına mani olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Afetlerin şekillerine göre sahra hastanelerinin personeli değişebilir. Sahra hastaneleri genel olarak, ortopedi uzmanı, genel cerrahi uzmanı, dâhiliye uzmanı, anestezi uzmanı, plastik cerrahi uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, çocuk hastalıkları uzmanı, kadın doğum hastalıkları uzmanı, acil tıp

uzmanı, hemşireler, ilgili branşlara ait teknisyenler, diğer sağlık personelleri ile destek hizmetleri personellerinden oluşmaktadır. Bu personellere sürecin uzaması durumunda psikiyatri uzmanıda eklenebilir.

Sahra hastalarında kullanılacak sağlık cihazları, afetzedelerin ihtiyaçlarına cevap verecek standartta olmalıdır.

5. AFETLERDE SAĞLIK SEKTÖRÜNÜN ÖNEMİ

Afet yönetiminde sağlık sektörü temel katılımcılardan bir tanesidir. Dünya üzerinde afetler olduğu sürece sağlık hizmetleri ve ona olan ihtiyaç var olacaktır. Afetlerden sonra oluşan sağlık hizmetleri ihtiyacı ortaya çıktıktan sonra sağlık sektörü kurtarma ve tedavi hizmetlerine dahil olurlar. Sağlık hizmetleri ihtiyacı ortaya çıktıktan sonra sağlık sektörü tüm varlığı ile hazırlanır ve elindeki olanakları en verimli şekilde kullanmak için ilgili bölgeye gider. Ancak normal zamanlarda verilen sağlık hizmetleri afet zamanlarında yetersiz kalabilir. Bunun için afet bölgelerinde ekstra sağlık hizmetlerine ihtiyaç vardır. Bu konuda yapılan araştırmalarda bunu göstermektedir.

Sağlık hizmetlerinin imkânlarının yetersiz olması, afetzedelere zamanında sağlık hizmeti verememek olarak ortaya çıkar. Bu durumda telafisi olmayan neticelere sebep olabilir. Etkin bir sağlık hizmeti için afetlerin olmasını müteakiben en kısa sürede kapasitelerini arttırmaları gerekmektedir.

Bu nedenle sağlık sistemleri olağan ve olağan dışı durumlara karşın, sürekli olarak çeşitli faktörleri dikkate alarak kapasite güçlendirme, kaynak artırma, talep artışına cevap vermede kendisine destek olacak sistemleri tespit etme gibi faaliyetlerle planlama yaparlar (Şimşek ve Göktekin, 2022).

Yapılan planlamalar, normal sağlık hizmetleri isteklerine ve kentlerin nüfuslarına göre planlanır. Bu sebepten kentlerdeki sağlık potansiyeli afetler sonrası oluşan sağlık talebi ile değişiklik göstermektedir.

Oluşan her türlü afetlerin sonucunda ölümler, sakatlanmalar, yaralanmalar ve hastalıklar oluşmaktadır. Bu olayların tümü sağlık ile ilgilidir. Bu sebepten dolayı afetlerin sonrasında en fazla sağlık sektörü göz önündedir. Aslında afetler bir bütün olarak değerlendirilirse tüm sağlık sektörü bütünü içerisinde büyük bir yer kaplamamaktadır. Afetlerde sağlıktan öncelikli sektörler, altyapı, konut, ulaştırma, haberleşme gibi afetzedeleri direkt etkileyen birimlerdir. Ayrıca sivil savunma, polis, asker, AFAD, Kızılay gibi afetlerde hizmet veren kurum ve kuruluşların önemi daha fazladır.

Sağlık sektörü afetlerin oluşmasından sonraki yaklaşık bir haftalık süreçte acil sağlık hizmetlerini yoğun şekilde verirler. Bu süreçte kurtarılan canlar toplum tarafından manen ve moral motivasyon olarak önemlidir. Bu sebeptendir ki afetlerin oluşmasından sonraki ilk süreçlerde insanların dikkati tümüyle sağlık sektörüne yönelmektedir. Bunun sonucunda genellikle yanlış

bilgilenme sonucunda insanların yersiz reaksiyonlar göstermesi sağlık sektörüne tepkiye neden olur.

5.1. Afet ve Acil Durumlarda Sağlık Hizmetlerinde Organizasyon

Afet veya acil durumların meydana gelmesinden sonra AFAD koordinasyonunda ilgili bütün kurum ve kuruluşlar afet bölgesinde çalışmalarına başlarlar. Afet bölgesinde sağlık hizmetlerinin verilmesinden sorumlu asıl birim Sağlık Bakanlığıdır. Sağlık Bakanlığı vereceği sağlık hizmetini diğer sağlık partnerleri ile beraber yürütür.

Afet ve acil durumların olduğu esnada ve sonrasında afet bölgesinde sağlık hizmetleri koordinasyonu Sağlık Bakanlığı Sağlık Afet ve Koordinasyon Merkezi (SAKOM) aracılığı ile afetin önemine göre sınıflandırılır.

Sağlık Bakanlığı SAKOM merkezi tarafından afetin meydana geldiği yerdeki Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) ve 112 acil birimlerini meydana gelen olay ile alakalı bilgilendirir. Afetin büyüklüğüne göre öncelikle en yakın çevre illerden başlamak üzere diğer bölgelerden sağlık hizmeti için görevlendirmeler yapılır.

İl sağlık müdürlükleri aracılığı ile görevlendirmelerde il valiliklerinden izin alınır ve gerekli sağlık donanımları hazırlanarak en kısa sürede afet bölgesine ulaşmak için harekete geçilir. Afet bölgesinde 112 komuta kontrol merkezi ile koordine edilerek gerekli sağlık hizmetleri verilmeye başlanır.

Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE)'nin afet bölgesine gelmesinden sonra medikal kurtarma çalışmaları 24 saat süre durdurulmadan sürer. Çalışmalarda kurtarılan afetzedeler 112 ambulans ekibine teslim edilir ve sağlık hizmeti alabilmeleri için uygun olan en yakın sağlık kurumlarına ulaştırılır.

5.2. Acil Durum ve Afetlerde Gereken Sağlık Hizmetleri

Acil durum ve afetlerde gereken sağlık hizmetlerini şu şekilde sıralayabiliriz.

- İlk yardım hizmeti,
- Koruyucu sağlık hizmetleri,
- Tedavi edici sağlık hizmetleri,
- Rehabilit edici sağlık hizmetleri.

İlk yardım hizmeti, afetin olmasından sonra en kısa sürede olay yerine ulaşan sağlık personelleri tarafından verilen sağlık hizmetidir. Afetzedelerin ilk aşamada hastanelere ulaştırılması zor olacağından sağlık tedavileri olay yerinde verilmektedir. Acil sağlık hizmeti verilen ve nakil olanağı olan afetzedeler ivedi olarak sağlık kuruluşlarına yönlendirilerek bundan sonra alacakları sağlık hizmetlerini hastanelerde almaktadırlar.

Bunlara ilaveten tedavileri sona eren fakat rehabilitasyon hizmetine ihtiyacı olan afetzedelere de rehabilitasyon hizmeti verilmeye devam edilmelidir.

Koruyucu sağlık hizmetleri, acil durum ve afetler zamanında meydana gelebilecek gayritabii sağlık ihtiyaçlarını karşılamada kullanılabilir. Örneğin; afetlerde meydana gelen temiz su ve kanalizasyon sıkıntılarında bulaşıcı hastalık riski artmaktadır. Bu hastalıkları engellemek ve tedavi etmek için koruyucu sağlık hizmetlerine ihtiyaç vardır. Afetlerde sağlığı tehdit eden mühim başka bir konuda yiyecek sorunudur. Bu konu ile ilgili gerekli tedbirlerin alınması gereklidir.

Afetlerde sağlık hizmeti finansmanı için refah seviyesi yüksek ülke hükümetleri farklı araçlar kullanırlar. Hükümetler bilhassa acil durum ve afet öncesinde finansal araçlara, olağan üstü olaylara karşı ülke ekonomisini daha sağlam hale getirmek için başvururlar.

Afet ve acil durum öncesi finansman araçları;

- Afet ve acil durum rezerv fonu,
- Afet ve acil durum sigortaları,
- Afet ve acil durum tahvilleri,
- Olağanüstü durum kredileri,

olarak sıralanabilir.

Acil durum ve afetlerde sağlık hizmetlerinde aksamaya meydan vermek için afet planlamalarının iyi yapılması gerekmektedir.

Türkiye’de acil durum ve afet hizmetleri kamu hizmeti olarak sunulmaktadır. T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliğinde ifade edilen “acil sağlık hizmetleri çalışanları afetzedelere tıbbi bakım sağlamakla yükümlüdür” hükmü gereği Acil Sağlık Hizmetlerinde çalışan sağlık personeli Türkiye’de meydana gelen herhangi bir afet için görevlendirilebilirler (Çelebi ve Uçku, 2015). Diğer bölgelerdeki sağlık personellerinin afet bölgelerine gönderilmesi ile sağlık hizmeti seri şekilde verilebilmektedir. Acil durum ve afetlerde her zaman olağanüstü hal ilan edilmez. Olağanüstü hallerin ilan edilmesi için bazı koşulların oluşması gerekir. Bu koşullar Türkiye Cumhuriyeti Anayasasında bulunmaktadır.

5.3. Acil Durum ve Afetlerde Karşılaşılan Sağlık Sorunlarında Kamu Tarafından Sağlık

Hizmetinin Verilmesinin Esasları

Umulmadık şekilde görülen ve ciddi şekilde sağlık sorunlarına sebep olabilen olayların neticesinde ortaya çıkan duruma olağan dışı durumlar denilmektedir. Acil durum ve afetlerde meydana gelen sağlık hizmetlerinde

olağan dışı bir durumdur.

Acil durum ve afetlerde olağandışı durumlarda karşılaşılan sağlık sorunlarının sağlık hizmetlerinin verilmesinde kamu kesimi tarafından sunulmasında kamunun gerekçeleri vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (Ünsal ve Atabey, 2016).

- Sağlık hizmetlerinin kamusalılık özelliği,
- Erdemli hizmet olma özelliği,
- Dışsallık özelliği,
- Tüketimde talebin belirsiz olma özelliği,
- Sağlık hizmetinin global olma özelliği,
- Sağlık hizmetlerinde asimetrik enformasyon özelliğidir.

Devletler, afetzedelerin kendi başlarına halledemeyeceği acil durum veya afetlerde gereksinim duydukları sağlık hizmetleri için finansman oluştururlar.

Sağlık hizmetleri, yarı kamusal mal ve hizmet olarak kabul edilir. Fakat sağlık hizmetlerinin bazı nitelikleri nedeniyle kamusal niteliğinin yanı sıra evrensel bir hizmet olduğu son zamanlarda konuşulmaktadır. Bu nedenle, afetler, acil durumlar ve olağan dışı durumlarda gerekli sağlık hizmetlerinin acil olarak yapılmadığı durumlarda bilhassa ortaya çıkabilecek salın hastalık durumları ülkelerin dışına sıçrayabilir.

Koruyucu sağlık hizmetlerinin bir bölümü piyasa aracılığı ile karşılanmadığı zamanlarda sağlık hizmetlerinin erdemli olma özelliği ortaya çıkmaktadır. Acil durumlar ve afetlerde oluşabilecek salgın hastalıklara mani olmak için uygulanacak aşı programlarında gerekli yatırımı veya finansmanın kamu tarafından karşılanması bu hizmetlerin erdemli mal olma özelliğini göstermektedir.

Sağlık hizmetinin dışsallık özelliği nedeniyle verilecek hizmeti devletler vermelidir. Buradaki esas hedef acil durum ve afetlerde bu hizmete herhangi bir sebeple ulaşamayacak afetzedelere dışsal yararlar neticesinde toplum sağlığına katkı yapmaktır.

Acil durum, afetler ve olağan üstü durumlarda en fazla sağlık hizmetlerinin tüketiminde talebin belirsiz olma özelliği ortaya çıkmaktadır. Genelde ne vakit hangi derecede sağlık hizmetine gereksinim olacağı hiçbir vakit bilinmemekle beraber afetlerinde ne vakit, ne aşırıılıkta olacağı da bilinmemektedir. Bu yüzden afetzedelerin hazırlanmadan karşılaşacakları acil durumlar, afetler ve olağan üstü durumlarda kamunun dâhil olması gerekmektedir.

Açıklamalardan da anlaşılacağı gibi afet, acil durum ve olağan üstü durumlarda devletin müdahalesi gereklidir. Kamunun ekonomisinde de sağlık hizmetlerinin yeri yadırganamaz. Sağlık alanında çalışan firmaların az olması talebin fazla olması sağlık hizmetlerinde sorunlar yaratmaktadır. Bu yüzden sağlık hizmetlerinde kamunun müdahale etmesi mecburi hale gelmektedir. Bu mecburiyetlerden en ciddi olanlardan birisi acil durumlarda, afetlerde ve olağan üstü durumlarda sağlık problemlerine özgü zorunlu hizmetlerdir.

5.4. Afetlerde ve Acil Durumlarda Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı

Afetler ve acil durumlardan sonra ortaya çıkan sağlık gereksinimleri, acil ve tedavi edici sağlık hizmetleri ile afetler sonrasında verilecek rehabilite sağlık hizmetlerinin kamu aracılığı ile verilmesi zorunluluk haline gelmektedir.

Son yıllarda Türkiye’de olan büyük deprem afetlerinin maliyetleri şu şekilde sıralanabilir.

- 1999 Marmara depremi, 8.800.000 ABD Doları,
- 2011 Van depremi, 5.5 Milyar TL.
- 2023 Kahramanmaraş depremi, yaklaşık 100 Milyar ABD Dolarından fazla

Afetler ve acil durumlardan sonra ortaya çıkan olağan olmayan sağlık ihtiyaç ve hizmetleri için devlet yönetimleri bütçelerinde de öngörülemeyen harcamalara neden olmaktadır.

Afetler ve acil durumlarda zorunlu olan sağlık hizmetlerinin kamu kurumları tarafından karşılanması durumunda bazı engeller bulunmaktadır.

Bunları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Siyasi kaygılar,
- Ahlaki tehlike,
- Zamansal tutarsızlık,
- Afetlerde ve acil durumlarda sunulacak sağlık hizmetine yönelik kamu tasarruflarının görünüşteki imkânsızlığıdır.

Devletler tarafından karşılanan afet ve acil durum harcamaları devletlerin bütçelerine ekstra bir yük oluşturur. Oluşabilecek bu yükü hafifletmek veya ortadan kaldırmak için daha önce olan afet ve acil durumlarda harcanan sağlık hizmetleri harcama bilgilerinin düzgün şekilde tutulması toplanan verilerin doğru ve hatasız olarak saklanması önemlidir.

Afetlerde ve acil durumlarda gerekli olan sağlık harcamalarını, sağlık hizmetlerinin ihtiyacına göre değişkenlik göstermesinden dolayı tam olarak hesaplanamasa da yaklaşık bir maliyet çıkarılarak kaynak ayrılması afetin

gerçekleşmesi durumunda hükümetler tarafından alınacak olan diğer tedbiri rahatlatılabilir. Sistemin düzgün şekilde yürüyebilmesi için afet ve acil dönemde toplanacak verilerin düzgün bir şekilde ayrılması ve saklanması gerekmektedir.

Acil durumlarda ve afetlerde olağan dışı sağlık harcamaları artmaktadır. Devlet tarafından bu dönemlerde gerekli sağlık harcamaları gerçekleştirilmektedir. Bu olağan üstü dönemlerde kişiler birçok gereksinimleri için yaptıkları harcamalarla beraber aynı zamanda kendi imkânları ile de sağlık harcamaları yapmak zorunda kalabilirler. Bu dönemde sağlık harcamasının belirli bir dönemde toplam hane geliri ya da harcamasının belirli bir kısmını aşması şeklinde tanımlanan katastrofik sağlık harcamaları ortaya çıkabilir (TÜİK, 2015).

5.5. Afet ve Acil Durumlarda Sağlık Senaryolarının Hazırlanması

Afetler yeri, zamanı, biçimi, büyüklüğü ve şiddeti kati olarak bilinmeyen olaylardır. Bu sebepten normal yaşamda bahsi sık olarak bahsedilse de afet olaylarına karşı kati ve belirgin planlar yapmak pek mümkün değildir. Fakat olabilecek afet olaylarına karşı senaryolar kurgulanabilir. Planlar ile senaryolar birbirinden farklı olgulardır. Planlarda, büyüklükler önceden tahmin edilebilir ve belirli bilgi ile ölçeklere dayanılarak yapılırlar. Senaryolarda, veri ve ölçek yoktur ve olayların büyüklüğü, ne kadar olacağı, nerede olacağı gibi bilgiler ortada olmadığı için olasılık üzerine kurgulanırlar. Bu sebepten dolayı, afet senaryoları birden fazla alternatife dayanılarak yapılmalıdır.

Afet senaryoları, ileride oluşabilecek afet olaylarının altından nasıl kılınabileceği ve gereken hazırlıkların yapılması ile ortaya çıkan olaylar için gerekli örgütlenmenin yapılması, ekiplerin kurulması afetlerde kullanılacak imkânların planlanmasını temel prensip olarak içerir. Müteakiben, elde bulunan olanaklar ile yukarıda sayılan maddeleri en verimli ve idareli şekilde karşılamak için gerekli yöntemler belirlenir.

Bu sebeptendir ki, afetler olmadan senaryolar yapmak, afetlerde gerekenleri hesaplamak, eldeki olanakları belirlemek ve bu olanaklar ile gereksinimleri karşılıklı olarak değerlendirmek bunun sonucunda da gereken planları yapma işlemidir.

Afet senaryolarının hazırlanmasında afetlerde görev yapacak bütün kesimler için temel üç basamak vardır. Bunlar;

* Afetlerde görev alacak sektörün hangi görevi yükleneceğinin belirlenmesi,

* Afetlerde görev alacak sektörlerin görev ve sorumlulukların belirlenmesinden sonra yapılacak işlerin planlanması ve tanımlanması,

* Afetlerde görev alacak sektörlerin yapması gereken aksiyonlar, bunları

yapabilmek için gereken kaynakların kantitatif ve niteliksel olarak belirlenmesi işlemleridir.

Afetler olduğunda sağlık sektöründen beklenen hizmet bellidir. Sağlık hizmetinin nasıl verileceği, amacı, sağlık hizmetini verecek personeller, sağlık donanımı, yapılacak işler vb. olduğundan listeleme ve planlama işi daha kolaydır.

Afetlerde sağlık sektöründen beklenen hizmetleri şu şekilde sıralayabiliriz.

- Afetzedelerin kurtarılması ve ilk yardım,
- Afetzedelerden yaralı olanların ilgili sağlık kurumlarına sevkinin sağlanması,
- Afetzedelere bakım ve yaşam destek hizmetinin verilmesi,
- Halk sağlığı hizmetleri,
- Normal sağlık hizmetlerine geçişin sağlanması,
- Sağlık hizmetlerinin devamının sağlanması için sağlık alt yapısının yeniden kurulması.

Afetlerden önce sağlık hizmetleri senaryolarını yapan kurum ve kuruluşlar afetlerde görevli diğer kurum ve kuruluşlarla koordineli bir şekilde çalışarak bu senaryoları hazırlamalıdır.

Sağlık afet senaryoları hazırlanırken sağlık hizmetlerinin eksiksiz ve iyi şekilde verilebilmesi için hangi ekipmana ve personellere ihtiyaç duyulacağı hesaplanmalıdır. Örneğin; herhangi bir yerde deprem olması halinde, ne kadar arama kurtarma ekibi oluşturulmalı, ne kadar triaj ve yaralı toplanma alanı planlanmalı ve ne kadar yaralı bakım merkezine ihtiyaç olabileceğinin varsayımları yapılmalıdır. Ayrıca bu ekip ve birimler için gereken kaynak planlamasıda yapılmalıdır.

Bu planlamaların yapılması çok kolay değildir ve çok dikkati bir çalışma gerektirebilir. Örnek verecek olursak, arama kurtarma ekipleri ile koordineli çalışacak sağlık personeli sayısı arama kurtarma ekibi personeli sayısının ne kadar olabileceğinin öngörülmesi ile alakalıdır. Bu konuyu bir deprem afeti ile açıklamak gerekirse, meydana gelen depremin büyüklüğüne göre ne kadar insan etkilenecek, ne kadar yapıda hasar oluşacak, hasar gören binalardan ne kadar insan kurtarılması gerekecek, ölü ve yaralı miktarı ne kadar olacak gibi veriler tahmin edilerek planlama yapılmalıdır. Bu planlama yapıldıktan sonra elde edilen verilerden yola çıkılarak afet bölgesine ne kadar arama kurtarma ekibi gerektiği hesaplanılarak bu ekipler ile çalışacak sağlık ekiplerinin planlaması yapılır. Afetlerden önce bu senaryolar sayesinde sağlık sektörü bu sağlık ekiplerine ne kadar sağlık personeli gerektiğini belirler ve gerekli donanımlarını hazırlar.

Sağlık senaryolarının afetlerin çeşitlerine ve büyüklüklerine göre hazırlanması önemlidir. Bir adet sağlık afet senaryosunun hazırlanması hiçbir anlam ifade etmediği gibi afet olduğunda da hiçbir işe yaramaz. Birden fazla olay ve afet için sağlık senaryoları oluşturulur ise, afetlerin meydana gelmesinden sonra o afete en yakın olan senaryo devreye alınarak çözülmeye çalışılır. Oluşan gerçek afet ile senaryolar arasında oluşan farklılıklarda olaylara müdahale esnasında yeniden değerlendirilerek düzenlenebilir.

Oluşabilecek bütün afetlerde, ülkenin ve afete müdahale edecek bütün kurum kuruluş ve birimlerinin ellerinde bulunan olanakları bilmesi gereklidir. Bu nedenle sağlık sektöründe hizmet veren tüm kurum ve kuruluşlara ait kaynaklar detaylarıyla birlikte afetler ile ilgili birimlerde toplanmaktadır. Elde edilen bilgiler ilgili amaçlar doğrultusunda tasnif edilir. Afet olayı meydana geldiğinde sınıflandırılan bilgilerin hangisinden ve ne şekilde faydalanılacağı belirlenir.

Yapılan senaryolarda, insan gücü, gerekli malzemeler ve maddi olanaklar gibi durumlar öncelikle afet bölgesindeki mahalli unsurlar tarafından karşılanıp karşılanamayacağı bakımından kıymetlendirilir. Eğer bu konuda yerel imkânlar yeterli ise öncelikle oradan karşılanması amaçlanır. Mahalli olarak ihtiyaçların karşılanamaması durumunda en yakın merkezlerde konumlu birimlerden karşılanması planlanır. Buda yetersiz kalacak ise bölgeden uzak diğer yerlerden ve uluslararası kaynaklardan ne şekilde karşılanabileceği konusunda planlamalar yapılır.

Son olarak, afetlerin meydana gelmesinden sonra ilgili birimler elde edilen bilgileri değerlendirirler. Değerlendirme sonucunda, meydana gelen afete hazırlanan senaryolardan hangisi en yakın ise o senaryo devreye alınarak ilgili hizmetler en hızlı şekilde verilmeye başlanır. Afet senaryoları, en üst düzeyde planlananlar ile en alt düzeyde planlananların birleştirilerek ortaya çıkan senaryonun uygulanması ile daha başarılı olurlar. Özellikle mahalli kurum ve birimlerce yapılmayan senaryolarla bunların üst kurum ve kuruluşlarca yapılan senaryolar ile birleştirilmemesi sonucunda ortaya çıkan senaryoların gerçekçiliği tartışılır ve genellikle bu senaryolar başarısız olurlar.

6. AFETLERDE SAĞLIK SEKTÖRÜ VE AMACI

Afetlerin oluşmasından sonra sağlık sektöründen beklenenler iki ana başlıkta toplanabilir. Bunlar;

- Acil Tıbbi Müdahale Hizmetleri,
- Halk Sağlığı Hizmetleri,

6.1. Acil Tıbbi Müdahale Hizmetleri

Acil tıbbi müdahale hizmetinde öncelikler, arama kurtarma esnasında tıbbi müdahale, triaj, yaralı bakımı, hastaların yaşamlarını sürdürmelerinin sağlanması ve hasta tahliyeleri olarak sıralanabilir.

6.2. Arama Kurtarma Esnasında Müdahale

Afetlerin olmasını müteakiben afetzedeyi kurtarma işlemine başlamadan veya kurtarma sırasında acil tıbbi müdahale yapılması gerekebilir. Müdahale zamanında yapılmaz ise yaralıların ölümüne neden olunabilir. Böyle durumlarda oluşan ölümlere “kurtarma ölümleri” denilmektedir. Bu ölümlere mani olmak ve en aza indirmek için öncelikle arama kurtarma ekiplerinin ilk yardım ve zarar vermeden kurtarma eğitimlerini almış olmaları gerekmektedir. Eğer mümkünse kurtarmalara bu konu ile ilgili eğitim almış bir doktorunda eşlik etmesi en doğru olanıdır. Bu olanak yok ise bu konuda eğitim almış bir sağlık personelinin olması da yeterlidir.

6.3. Triaj

Triaj, eldeki sınırlı kaynakları kullanarak çok sayıdaki yaralıya acil bakım ulaştırmak amacıyla tıbbi personel veya acil tıp çalışanları tarafından kullanılan sistemdir (Türkdemir, 2016).

Yaralı ve hastaların yaşamlarını tehdit eden yaralanma sınıflarını ve beklenen yarar doğrultusunda derecelendirme işlemine triaj denilmektedir.

Sağlık personelinin afetlerde ki öncelikli görevi, yaralıların triaj işlemini ivedilikle gerçekleştirmek, acil müdahale edilecekler müdahale etmek, ileri tetkik ve tedavi olacakları en hızlı şekilde ilgili sağlık kuruluşlarına göndermektir.

6.4. Triaj Renkleri

Tirajlarda, EMS, NATO ve Sembol olarak gösterilen kod ve renk sistemi Tablo-1 de görülmektedir.

Tablo-1: Harf ve Sembol Triaj Kodları Tablosu

TANIMLAMA	EMS	NATO	SEMBOL
Anstabil Acil Unstabil Urgent	Kırmızı 1	T 1	
Stabil Acil Urgent	Sarı	T 2	
Acil Değil Non Urgent	Yeşil	T 3	Yaya
Ölü Ümitsiz Expectant	Siyah	T 4	Haç

6.4.1. Kırmızı

EMS skalasında kırmızı renk ilk öncelikli hasta grubunu temsil eder. NATO skalasında bu renk T1 kodu ile gösterilir. Bu gruptaki hasta/yaralılara acil müdahale yapılması gerekmektedir. Hasta/yaralılara yapılacak olan acil müdahalelerin gecikmesi veya gerekli itinanın gösterilmemesi can kayıpları ve sakat kalma durumlarında artışa neden olur. Bu gruptaki hastalar acil müdahalelerine müteakiben ivedilikle en yakın sağlık kuruluşuna gönderilmelidir.

6.4.2. Sarı

EMS skalasında sarı renk veya NATO skalasında T2 kodu ile gösterilen hasta/yaralılar kırmızı renk kodu ile gösterilen hasta/yaralılara nazaran daha az tehlikeli grubu oluştururlar. Bekletilme süreleri kırmızı kodlu hasta/yaralılara göre biraz daha fazla olabilir. Bu grup hasta/yaralıların acil müdahaleleri yapıldıktan sonra ikinci öncelikle en yakın sağlık kuruluşuna gönderilmesi gerekir. Bu gruptaki hasta/yaralıların sağlık kuruluşlarına gönderilme işlemleri zamanında yapılmaz ise ölüm ve sakatlık oranlarında artış görülebilir.

6.4.3. Yeşil

EMS skalasında yeşil olarak gösterilen hasta/yaralılar acil bakım hizmetine çok gereksinim duymayan grubu oluştururlar. Bu grup NATO skalasında T3 kodu ile gösterilir. Bu grubu oluşturan hasta/yaralıların bilinçleri açıktır ve kendilerini idare edebilirler. Hatta bazıları kurtarma ekiplerine yardımcı bile olabilirler.

6.4.4. Siyah

EMS skalasında bu grubu oluşturanlar hayatını kaybetmiş veya tıbbi müdahale yapılsa bile yaşama şansı çok az olan hasta/yaralı grubunu oluşturmaktadırlar. Bu grupta NATO skalasında T4 kodu ile gösterilmektedir. Afetlerde yaşama şansı çok düşük olan hasta/yaralılar tıbbi olarak hayatını kaybetmemiş olsalar da siyah kod olarak değerlendirilirler. Bu grup hasta/yaralılara sağlık hizmeti ya hiç verilmez ya da en son olarak verilir.

6.5. Sağlık Hizmeti Örgütlenmesi, Yaralıların Bakımı ve Tahliyesi

Afet bölgesinde meydana gelen olay yerel sağlık kuruluşlarını ve insan gücünü ciddi şekilde etkilemediyse ve yerel sağlık kurumları gelecek olan hasta/yaralı yükünü karşılayacak kapasitede ise oluşan afetler için ekstra bir sağlık hizmeti teşkilatlanmasına gereksinim duyulmaz. Sadece afetin olduğu bölgedeki sağlık kuruluşlarında bulunmayan ama afet dolayısı ile ihtiyaç duyulan branşlarda uzman doktorlar ve sağlık personelleri ile takviye edilmelidir. Ancak bu konudaki yaygın uygulama afetzedelerin yerel sağlık kuruluşlarında bulunmayan branşlar ile ilgili yaralanmalarında yaralının tedavisi için en yakın ilgili branş doktorunun olduğu sağlık kuruluşuna sevk

şeklinde olmaktadır.

Yerel Sağlık kuruluşlarının yıkıldığı, hasara uğradığı, imkânlarının yetersiz kaldığı ve sağlık personellerinin çalışamayacak durumda olduğunda, önceden belirlenmiş yerlere yeterli sayıda hasta/yaralı toplama ve triaj merkezleri ve yaşam destek istasyonları kurulmalıdır. Bu istasyon ve merkezler ile uzakta bulunan yerleşik sağlık kuruluşları arasında hasta/yaralı sevkıyatı içinde bir tahliye zinciri (Ambulans hizmeti) kurulması gerekmektedir. Afetlerin büyük olduğu durumlarda bu hizmetlerin büyük kısmı afet bölgesinin dışarısından getirilir.

Afet bölgesi dışından gelen yardımlar, yakın iller, ilçelerdeki sağlık kuruluşlarından başlayarak ve müşterek hazırlanan afet ve sağlık senaryoları ile koordineli bir şekilde yönetilir ise daha iyi sonuçlar alınır. Bu yardımların yetersiz kalması durumunda diğer bölgelerden ve merkezlerden yardım talep edilmelidir.

Hasta/yaralı toplanma merkezleri ve yaşam destek istasyonlarının kurulma yerlerinde öncelik afet bölgesinde konuşlu sağlık kurumlarının bahçesi ya da oraya yakın uygun bir alan olmalıdır. Buralarda uygun bir yer bulunamaz ise bu bölgeye personel bırakılma ve gelen afetzedelerin ilgili yerlere yönlendirilmesi sağlanmalıdır.

Afet bölgesindeki konuşlu sağlık kuruluşları en kısa sürede hizmet verebilecek kabiliyete sahip olmalıdırlar. Bunun için afetler olmadan gerekli tatbikatlar yapılmalıdır. Sağlık personelleri kendileri ve ailelerinin güvenliğini garantiye almalarını müteakiben çalıştıkları sağlık kurumuna giderek sağlık kurumunun faaliyet gösterip gösteremeyeceğini değerlendirmeli ve ilgili yerlere bilgi vermelidir.

Afetten etkilenmeyen sağlık kuruluşları en kısa sürede afetzedelere hizmet verebilecek hale getirilmelidir. Uygun olan her yer ve zarar görmemiş yakın yerler da sağlık kuruluşu gibi hizmet vermesi için hazırlanmalıdır.

6.6. Halk Sağlığı Hizmetleri

Halk sağlığı acil durumları, depremler kasırgalar, seller, yangınlar, nükleer sızıntılar, biyolojik terör ve diğer felaketler toplumun yaşamını ve gelişimini doğrudan tehdit etmektedir (Li vd., 2022)

Geçmişte günümüze kadar olan afetler sonrasında görülmüştür ki acil sağlık hizmetleri afetin olmasından kısa bir süre sonra yerini halk sağlığı hizmetlerine bırakmaktadır. Zira acil sağlık hizmetlerinin işlerinin azalması sonrası afet bölgesinde oluşan sağlıksız durum (suyun, besinlerin, barınmanın, beslenme koşullarının) kötüleşmiş ve koruyucu sağlık hizmetlerinde aksamalar meydana gelmiş olabilir. Bunun neticesi olarak afetzede toplumunda oluşacak salgın hastalıklar da en az afetler kadar ölümlere neden olabilirler.

Afetler sonrasında enfeksiyon hastalıkları ve salgınlar görülebilir. Bu sebeple enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması büyük önem taşımaktadır (Kınıklı ve Cesur, 2020). Hastalıklar salgın boyutuna ulaşmadan afet bölgesinde ve yeni yerleşim bölgelerinde tedbir almak gerekmektedir.

Deride döküntü, diare, solunum yolları enfeksiyonları benzeri bulaşıcı hastalıklar afetlerde rastlanılan başlıca hastalıklardır.

Afet ve yeni yerleşim bölgelerinde kişisel bakım, su ve gıda hijyeni ivedilikle sağlanmalıdır. Bunlara ilaveten her türlü atık ve portör kontrolleri de itina ile yapılmalıdır.

Afet olayının vuku bulmasından sonra spesifik kirlilikler oluşabilmektedir (Radyasyon, Toksik maddeler vb.). Afetler sonrasında su kaynaklarını kullanmak güvenli olmayabilir. Bu maddeler çevre kirliliği ve tehlike yaratabilirler. Kirli yiyecek veya su tüketmek, fiziksel yaralanmalar ve barınılan yerlerde kalabalık olunması enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle afetlerde salgın hastalık riski artacağından bağışıklama hastalıklardan korunmada oldukça önemlidir. Afetlerin arkasından yapılan aşılar arasında Hepatit-A, Hepatit-B ve Tetanos yer almaktadır (Pregnancy and Natural Disasters, 2021).

Afet sonrasında böyle risk taşıyan binalar veya tesisler hızlı bir şekilde denetlenmeli problemler varsa gerekli tedbirler alınmalıdır. Afetler için özel aşılama yapmaya lüzum yoktur. Afetlerde acil dönem sona erdikten sonra afetzedelere yapılması gereken düzenli aşıları var ise aşı takvimi çerçevesinde devam edilir. Enkaz kaldırma çalışmaları sırasında yaralanan kişilere tetanos aşısı yapılması uygun olabilir. Ayrıca enkaz kaldırma çalışmaları esnasında ölümlerle temas eden kişilere de Hepatit-B aşısı yapılması faydalıdır. Afetlerde, tifo ve kolera hasatlıkları için herhangi bir aşılama yapılmasına gerek yoktur.

Afetlerden sonra psikolojik destek vermek, afet yönetiminin önemli kısmı haline gelmiştir. Afetzedelerin duygusal güvenliğini sağlamak ve devam ettirmek ve travmayla alakalı stresi azaltmada çok önemli bir rol oynamaktadır (Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC), 2020).

Afetlerde acil hizmetlerdeki sıkışıklık azaldığında, risk gruplarını içeren (hamileler, bebekler, yaşlılar, kronik hastalıkları olanlar, kimsesiz kişi ve çocuklar vb.) afetzedeler hızlı bir şekilde kontrol edilerek gerekli tetkik ve tedavileri ile koruyucu sağlık hizmeti ivedilikle verilmelidir.

6.7. Normal Sağlık Hizmet Seviyesine Erişme

Afetlerden sonra sağlık hizmetlerinde mühim olan konu en kısa süre içerisinde sağlık hizmetlerinin düzene girip sürekliliğinin sağlanmasıdır. Bunun sağlanması için genelde yapılan alt yapı çalışmalarının tamamlanmasını beklemek gibi hataya düşülmemelidir. Yapılabilecek en kısa sürede sağlık hizmetlerini afetten önceki düzeye getirerek gerekli hizmetin verilmesine başlanmalıdır.

Çevre koşullarında oluşan olumsuzluklara ilaveten afetzedelerin uzun mühlet her zamanki sağlık hizmetinden yararlanamaması, sekonder olayların devamına ve sayılarda çoğalmaya sebep olmaktadır. Normal izlenimlerde öteki pe-riyotlardan ayrı travma sonrası oluşan sendromlara da özen gösterilmelidir.

Afetlerde zarar gören sağlık kurumları da en kısa süre içerisinde onarılacaklar onarılmalı ağır hasarlı veya tamamen yıkılanlar ise ivedilikle yediden inşa edilerek faaliyete geçirilmelidir.

7. AFETLER SONRASINDA RUH SAĞKIĞI HİZMETLERİ

7.1. Afetler Sonrasında Erken Dönem Belirtileri ve Psikolojik Yardım

Afetlerden sonra erken evrede meydana çıkan psikolojik endikasyonlar genellikle ile normal olmayan hadiselerle olağan verilen bir reaksiyon olarak değerlendirilebilir. Bu sebeple afetler sonrasında afetzedelerin yoğun negatif duygular içinde olması beklentiler arasındadır.

İlk zamanlarda afeti yeniden yaşıyormuş gibi duyumsamak, tekrar eden kâbuslar görmek, yaşanan afet anına ait tekrar eden hayaller görmek gibi emareler hissedilebilir. Bunlara ek olarak korku, kaygı, mide bulantısı, nefes almada zorlanmalar, bedensel sarsıntılar görülebilir.

Bu durum zaten olumsuz olan duyguları tetikleyebilir ve sonuç olarak afetzede psikolojik sorunlar yaşamaya başladığını düşünebilir. Zaman geç-tikçe afetzede olayın olduğu yerden ve durumdan uzaklaşmak isteyebilir. Duygusal bozukluklar ve dikkat eksikliği gibi durumlar meydana gelebilir. Öfke kontrolsüzlüğü, tedirgin olma, her zaman müteyakkız olmak gibi belir-tiler de eklenebilir. Afet sonrası afetzedelerin yakınlarını kaybetmesi onları derin üzüntü ve depresyona sokabilir. Yukarıda sayılan bu emareler afetler sonrasında afetzedelerde meydana gelebilecek işaretlerdir.

Kişilerin afet olayından ne kadar etkileneceği genel olarak olayı merkezi-ne ne kadar yakın olduğu ile paraleldir. Afetlere yaralanan, yakınlarını kay-beden, evi yıkılan, göçük altında kalan, yaşadığı ortam ve mahallesi kalma-yanlar duygusal olarak daha fazla etkilenebilirler (Yıldırım, 2021). Afetlerden ruhsal olarak hemen herkes az ya da çok etkilenir. Belirtiler başlangıçta yay-gın olarak görülse de kişilerin büyük bir bölümünde zamanla kendiliğinden azalacaktır (Yıldız vd., 2023).

Afetzedelerde oluşan travmaya bağlı ruhsal bozuklukların ana tedavi tarzı psikoterapi yöntemidir. Psikiyatride kullanılan ilaçların da pozitif tesir gösterdiği görülse de bu ilaçların etkisi sınırlı kalmaktadır.

Travmadan sonra erken dönemde travmayla ilişkili bozukluk belirtile-ri ortaya çıkarsa öncelikle psikolojik ilk yardım uygulanmalıdır. Kişiye özel terapi teknikleri, yapılandırılmış terapi yöntemleri ve ilaç tedavisi mümkün olduğunca uzak durulması gereken yöntemlerdir (Yıldırım ve İskender 2021).

Afetzedeye yapılacak olan psikolojik ilk yardım da öncelik şahsın güvenliğini sağlamaktır. Kendini emniyette hissetmeyen birisinin ruhsal yönden iyi olmasını sağlamak olası değildir. Daha sonra kişi bilgilendirilmelidir. Afetzedelere, afet olayı ile ilgili konuşmak, resim yaptırmak, ses kaydı yaparak bunu dinlettirmek, olayla ilgili yazılar yazdırmak gibi işler yaptırılarak afetin anısının işlenmesini tamamlayıcı faaliyetlerin önerilmesi uygun olabilir. Ayrıca, günlük alışkanlıklarına ve işlerine devam etmesi bunlara ilaveten bedeni faaliyetlerde bulunması da önerilebilir.

7.2. Afetler Sonrasında Erken Dönemde İlaç Tedavisi

Afetlerde ruhsal travmalarda akut dönemde stres yanıtı için ilaçla tedaviler kısıtlı olmaktadır (Martin vd., 2021). Afetzedelerin streslerinde ilerlemeler olduğunda kişi kendini koruma yetisini kaybedebilir ve güvenliğini sağlayamayabilir. Bu durum fiziksel yaralanmaları ile ilgili tedavisini engelleyecek ise psikolojik yardıma ek olarak ilaç tedavisine de başlanabilir.

Benzodiazoperin türevi ilaçların afetzedelere akut dönemde verilmesi çok önerilmez. Bu tür ilaçlar afetzedelerde, ortama uyum sağlamada, kendini koruma yeteneğinde azalmaya ve sağlık bir şekilde yas tutma hissiyatında azalmaya neden olabilir. Buda stres olayını artırır.

Afetzedelerde afetlerden sonra uyku bozuklukları görülebilir. Bunun nedeni kendine güven hissinde azalma ve kendini sakınma davranışına bağlı olabilmektedir. Böyle durumlarda afetzedeye kendini emniyette hissedeceği bir yer, uyku düzeni için uygun bir ortam sağlanması yararlı olacaktır. Egzersiz yapması da önerilebilir. Bu önerilerin fayda etmediği durumlarda ilaç tedavisine başlanabilir.

Travmaya bağlı vakalardan sonra oluşabilen travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) etkili ve güvenli olan ilaçlar hala bulunmamaktadır.

Afetlerde enkaz altında kalanlar ve kurtarma çalışmalarında çalışanlarda ortaya çıkabilecek kas iskelet yaralanmaları sonucundaki sancıları gidermek için öncelikle morfin türevi ilaçlar uygulanabilse de bu tür ilaçlar bağımlılık yapabileceğinden uzun süreli ağrı tedavisinde kullanılması sakıncalı olabilir.

Afetzedeler de oluşabilecek kas ezilmesi (crush sendromu) yaralının böbrek fonksiyonlarında bozulmalara neden olabileceğinden kullanılacak ilaçların dikkatli bir şekilde kullanılmasına itina gösterilmelidir.

7.3. Afetlerde Psikososyal Müdahale

Psikososyal müdahalenin temel stratejilerinden birisi bireyin sosyal ve filogenetik güven sınırı olan grubun ikame edilmesidir (Yıldırım ve Kaya, 2018).

Psikososyal müdahalelere öncelikli olan konu güvenliğim sağlanmasıdır. Güvenlikli bir ortamın tesisi öncelikle yeni bir travmanın yaşanmayacağı ve olası tehditlerin bertaraf edildiği bir ortam olmalıdır. Afetlerden sonra devam eden meçhullük süre gelen travmalara ruhsal tepkileri ortaya çıkarabilir.

Afetzedelerde oluşan yalnızlık, çaresizlik hislerine en hızlı şekilde müdahale edilmelidir. Afetin ilk zamanlarına yapılacaklar sınırlı olabilir. Fakat daha sonraki evrelerde afetzedelerin ihtiyaçlarına cevap vermek, yaşam ortamını yeniden düzenlemek ancak Psikososyal yardımla sağlanabilir.

Psikososyal müdahale sadece afetzedeleri değil alanda bulunan bütün ekipleri bir bütün olarak değerlendirmekle daha sağlıklı bir duruma ulaşabilir. Sahada yapılacak incelemeler afetzedelerin konuşlanacağı geçici ve kalıcı yerlerin düzenlenmesinde yardımcı olabilirler. Afetzedeler arasında sosyal bağın kurulması, sosyal yaşamın tekrar teşekkül edilmesi, yaşam bölgelerinin vaziyeti, nüfus yapısı, kalan kişilerin güçlendirilmesi ve destek hizmetleri afetten etkilenen gruplar için yapılacak tasarımlarda göz önüne alınmalıdır.

Afetlerde görevli personellerin daha sonra oluşabilecek travmalardan kollarınması da önemli bir konudur.

Afetlerin sonrasında iyileştirme işleri devam ederken etkin ve objektif müdahaleler yapılmaz ise afetzedelerin iyileşmesi ile alakalı akılcı olmayan istekler ile karşılaşılabilir. Ortalıkta dolaşan söylentiler menfi neticeler ortaya çıkarabilir. Bu durum önceden dikkate alınmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

7.4. Afetler Sonrası Erken Dönemde Çocuklarda Görülen Ruhsal Emareler ve Tedavi

Afetler ve travmalar sonrası bir ay içerisinde olan süreye erken dönem denilmektedir. Afetler sonrasında erken dönemde meydana gelen afetzedelerin verdikleri tepkiler bir bakıma sıhhatlidir. Bu tepkiler zihin ve beden hayatta kalmak için verdiği çabanın neticesidir.

Akut stres cevabı olarak değerlendirilebilecek bu dönem ICD-11 sınıflamasında travma sonrası iki hafta içerisinde durulması beklenen geçici tepki olarak tanımlanır (DSÖ, 2018a). Bu dönem içerisinde görülebilecek muhtemel emareler; oluşan afet ile alakalı konuşmadan çekinme, gerçekçilik algısında değişim, unutulamayan olayları tekrardan yaşama şeklinde görülebilir. Çocuklarda bu durumlara ilaveten ayrılık endişesinde eklenmelidir. Bu ilk süreçte çocuklara baskı yapılmamalı konuşmamalarına, çok ya da az konuşmalarına müsaade edilmelidir. Onlarla empati kurarak dayanak olunmalı, onları korkutmadan gereken malumatları öğrenmek gerekir. Bu esnada oluşan travmatik olay ile ilgili konuşmamak uygun olur.

Afetzede çocuk ile birlikte kimlerin olduğu dikkatle takip edilmelidir. Diğer insanlarla iletişim kurması sağlanmalı duygusal olarak destek verilmeli ve insanlarla bağlantı kurmasının sağlanması öncelikli yapılması gerekenlerdir. Afettede çocukları bilgilendirmek bu süreçte yaşadıklarının normal olduğunu anlatmak için onlara psikoeğitsel olarak yaklaşılmalıdır.

Çocukların ailelerine onlara ne şekilde yardım edebilecekleri hakkında temel bilgiler verilmesi yerinde olur. Afetten etkilenen çocuk bir bebekse daha sevecen davranılmalı, olanaklar var ise düzgün bir şekilde beslenilmesinin sağlanması ve uyutulması önem arz etmektedir.

Küçük çocuklar olay mahallinden uzak tutulmalı, olanlardan kendisinin meshul olmadığı anlatılmalıdır. Çocuklara olayla ilgili ürkütücü detaylar vermeden sormuş olduğu sorular cevaplanmalıdır. Bu dönemlerde aileler çocukların vermiş olduğu reaksiyonlara anlayış ile yaklaşmalıdırlar. Büyük olarak değerlendirilen çocuklar ile ergenlere duygularını yaşatmaları veya güvendikleri büyükler ile paylaşımları önerilmelidir.

7.5. Afetlerde Tükenmişlik

Afetlerde tükenmişlik önemli hayati buhranlara sebep olabilirler. ICD 11'de tükenmişlik " başarılı biçimde yönetilmemiş kronik iş yeri stresi sonucu" ortaya çıkan durum olarak tarif edilmektedir (DSÖ, 2018b).

Tükenmişlikle ilgili çalışma şartları ile alakalı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar;

- İş güvencesi,
- Rol karmaşası,
- İş yükü,
- Kontrol algısı ile ilgili sorunlardır.

Afet gibi süratli şekilde yeni bir organizasyona girilen ve yoğun iş yükü olan bir ortamda tükenmişlik açısından ekstra riskler vardır. Çalışanla alakalı mükemmeliyetçilik, karamsarlık, kontrolcülük, sosyal destek eksikliği gibi risk etmenleri de afetler döneminde belirginleşebilmektedir. İkincil travmalarda tükenmişlik için risk oluşturmaktadır (Küçükparlak, 2021). Yukarıda sayılan maddeler afetleri tükenmişlik açısından ileri seviyede tehlikeli duruma getirir.

Tükenmişlik ilerleyince bozulan benlik imgesini çabucak yenilemek için psikoeğitim uygulaması yapılabilir. Bununla beraber çalışma şartları ve ortam yaklaşımında değişiklik yapılması da gerekebilir. Uyku bozukluğu, endişe vb. halleride ilaç tedavisi ile çözme yolu düşünülebilir.

KAYNAKÇA

- AFAD, <https://www.afad.gov.tr/aciklamali-afet-yonetimi-terimleri-sozlugu> , Erişim Tarihi: 13/4/2023.
- AFAD-TA (2014). 2014-2023 Teknolojik afetler, yol haritası belgesi, ss. 1-76, Ankara.
- American Health Organization P, Salvador S, Salvador E. Foreign Field Hospitals WHO-PAHO Guidelines for the Use of Foreign Field Hospitals in the Aftermath of Sudden- Impact Disasters Area on Emergency Preparedness and Disaster Relief International Meeting Hospitals in Disasters-Handle with Care.
- Baskak, D. ve Büyüksaraç, A. (2021). Dünya'da ve Türkiye'de afetlerde acil yardım uygulamaları: Batman ili örneği, Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2(2):68-83.
- Bıçakçı, N ve Nevruz, M. (2021). Field hospitals disasters, Emergency Aid and Disaster Science, 1(1):17-21.
- Çelebi, İ. ve Uçku, Ş. R. (2015). Kayseri 112'de görevli personelin deprem bilgi düzeyi, depreme hazırlık durumu ve etkileyen etmenler, olağandışı durumlar ve halk sağlığı, 18. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 05-09 Ekim 2015, Konya.
- Debby. G.S. , Vos, F. , Below, R. and Ponserre, S. (UNISDR) (2012). Annual disaster statistical review 2011, The Numbers and Trends, Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED).
- DSÖ (2018a). Hastalıkların ve ilgili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre.
- DSÖ (2018b). Occupational safety and health in public health emergencies: A Manual for Protecting Health Workers and Responders, Cenevre.
- Guidelines for the Use of Foreign Field Hospitals in the Aftermath of Sudden-Impact Disaster. Prehosp Disaster Med. 2003;18(4):278-290. doi:10.1017/s1049023x00001229
- Guidelines on the offer and acceptance of field hospitals for use in Iraq | ReliefWeb. <https://reliefweb.int/report/iraq/guidelines-offer-and-acceptance-field-hospitals-use-iraq>. Erişim Tarihi: 14/4/2023.
- Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) (2020). Adverse childhood experiences. <https://www.cdc.gov/violenceprevention/aces/index.html> , Erişim Tarihi: 17/4/2023.
- Houston, J. B. , Pfefferbaum, B. , Rosenoltz, C. E. (2012), Disaster news: framing and frame changing in coverage of major U.S. natural disasters, 2000- 2010, Journalism & Mass Communication Quarterly, (4), ss. 606-62.
- International Federation of the Red Cross (IFRC) (2017). <https://www.ifrc.org/our-work/disasters-climate-and-crises/disaster-preparedness>, Erişim Tarihi: 13/4/2023.

- Iqbal, Q. , Mehler, K. and Yıldırım, M. B. (2007). Comparison of disaster logistics planning and execution for 2005 hurricane season, InTrans Project Reports, ss. 167.
- Kınıklı, S. ve Cesur, S.(2020). Afetlerde enfeksiyon kontrol önlemleri. Uluslararası Modern Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(1), 15-23.
- Küçükparlak, İ. (2021). Kitlesel travmalarda ikinci travmatizasyon ve tükenmişlik. kitlesel travmalar ve afetlerde ruhsal hastalıkları önleme, Müdahale ve Sağaltım Kılavuzu, A Başterzi, Ş Yüksel (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Li S, Gillani AH, Ibrahi, MMIM. Omer, S ve Fang, Y. (2022). Should we focus more on teaching and training disaster management in health-care colleges? An insight into the students' knowledge, attitude, and readiness to practice. Journal of pharmacy and bioallied sciences, 14(3), 147-156.
- Martin, A., Naunton. M., Kosari, S. ve ark. (2021). Treatment guidelines for PTSD: A Systematic Review. J Clin Med 10.
- Ochmas, FA. ve Balyemez, S. (2019). Afet yönetiminde disiplinler arası bilgi sistemleri. Kent Akademi. 12(4), 779-791.
- Prasad, A. S. and Francescutti, L. H. (2017). Natural disasters, reference module in biomedical sciences, International Encyclopedia of Public Health (Second Edition), ss. 215-222.
- Pregnancy and Natural Disasters (2021). In: Mother To Baby | Fact Sheets, May 1, Erişim link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35952183/> Erişim Tarihi:17/4/2023.
- Resmi Gazete (1999). Sivil müdafaa kanunu ile belediye kanununda değişiklik yapılmasına dair kanun hükmünde kararname, https://www.resmigazete.gov.tr/ar-siv/23919_1.pdf, Erişim Tarihi:29/4/2023.
- Resmi Gazete (2009). Afet ve acil durum yönetimi başkanlığının teşkilat ve görevleri hakkında kanun, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/06/20090617-1.htm>, Erişim Tarihi: 29/4/2023.
- Resmi Gazete (2015). Hastane afet ve acil durum planları (HAP) uygulama yönetmeliği, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/03/20150320-13.htm>. Erişim Tarihi:29/4/2023.
- Resmi Gazete (2018). Bakanlıklara bağlı ilgili, ilişkili kurum ve kuruluşlar ile diğer kurum ve kuruluşların teşkilatı hakkında cumhurbaşkanlığı kararnamesi, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/07/20180715-1.pdf>, Erişim Tarihi:29/4/2023.
- Şimşek, A. B. ve Göktekin, Z. (2022). Afet sonrası sağlık hizmeti sunum potansiye-line göre şehirlerin sınıflandırılması, <https://www.researchgate.net/publication/364830201>, Erişim Tarihi: 20/4/2023.
- T.C Başbakanlık Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı Türkiye Afet Müdahale Planı(TAMP) (2014).https://www.afad.gov.tr/kurumlar/afad.gov.tr/2419/files/afet_mud_pl_resmig_20122013.pdf. Erişim Terihi:29/4/2023.

- Tekin, E, Bayramoğlu, A, Uzkeser, M ve Çakır Z. (2017). Afet durumunda hastanelerin tahliyesi, sahra hastanesinin kurulumu ve haberleşme, *Eurasian J Med.*;49(2):137- 141. doi:10.5152/eurasianjmed..16102.
- Tercan, B. (2018). Türkiye’de afet politikaları ve kentsel dönüşüm, *Abant Kültürel Arş. Dergisi.* 3(5), 102-120.
- TÜİK, (2015). Türkiye’de Katastrofik Sağlık Harcamaları.
- Türkdemir A.H. (2016). Triaj, http://docs.neu.edu.tr/staff/gurkan.ozel/56_2.pdf, Erişim Tarihi: 15/4/2023.
- Torpuş, K. (2019). Afetlerde acil sağlık hizmetlerinin organizasyonu ve yaşanan sorunlar, *Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Gümüşhane.*
- UNDHA (1992). Internationally agreed glossary of basic terms related to disaster Management, <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources>, Erişim Tarihi:13/4/2023
- Usta, G., Torpuş, K. ve Küçük, U.(2017). Afetlerde START triaj skalası, *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 3(2), ss. 70-76.
- Ünsal, H. ve Atabey Ertürk, S. (2016). Türkiye’de acil durum ve doğal afetlerde sunulan sağlık hizmetlerinin finansmanı, *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, C.21, S.4, s.1127-1138.
- WHO, Earthquake. https://www.who.int/healthtopics/earthquakes#tab=tab_3, Erişim Tarihi:16/4/2023.
- Yıldırım, E, Kaya, N. (2018). Kitlese travmada etkilenmiş grupların sosyal, psikolojik analizi ve psikososyal müdahaleler. *Psikiyatride Güncel* 8: 9-21.
- Yıldırım, M. (2021). Kitlese travmalarda erken dönem etkilenme. kitlese travmalar ve afetlerde ruhsal hastalıkları önleme, Müdahale ve Sağaltım Kılavuzu, Ş Yüksel, A Başterzi (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Yıldırım, E., İskender, G. (2021). Akut dönemde ruhsal yaklaşımlar. kitlese travmalar ve afetlerde ruhsal hastalıkları önleme, Müdahale ve Sağaltım Kılavuzu, Ş Yüksel, A Başterzi (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Yıldız, M. İ., Başterzi, A. D., Yıldırım, E. A., Yüksel, Ş., Aker, A. T., Semerci., Çakıroğlu, S., Yazgan, Y., Sercan, M., Erim ,B.R., Küçükparlak, İ. , Hacıoğlu Yıldırım, M. (2023). Deprem sonrası erken dönemde koruyucu ve tedavi edici ruh sağlığı hizmeti, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2023;34(1):39–49.

Bölüm 10

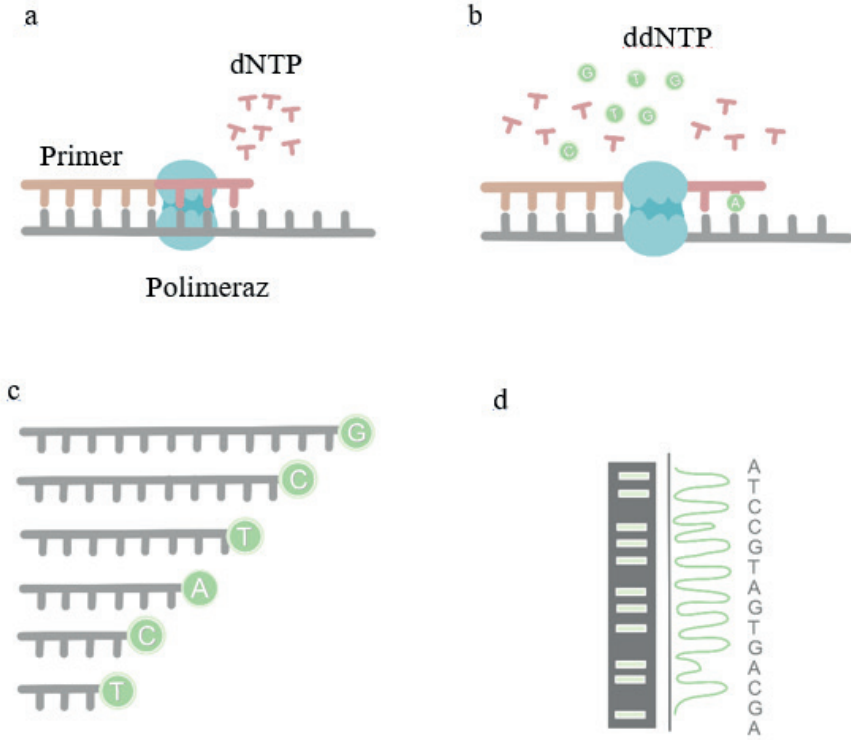
TIBBİ GENETİK ALANINDA YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİLERİNİN KULLANIMI

Cüneyd YAVAŞ¹



¹ Dr. Cüneyd Yavaş, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Tıbbi Genetik Bölümü, 0000-0002-1597-5922

Sanger 1975 yılında DNA dizileme yöntemlerine altın standart olacak bir yöntem sunmuştur (Sanger & Coulson, 1975). Bu yöntem, son 30 yıldır DNA dizileme için kullanılan, her araştırmacı tarafından kabul gören ve yeni dizileme tekniklerinin önünü açan önemli bir geçiş tekniğiydi. DNA polimeraz tarafından primer sentez ürünlerini uzayan zincir uzunluğu sırasına göre ayırmak için poliakrilamid jellerin kullanılması bu yöntemin için kritik noktalarından biridir (Hutchison, 2007). Sanger DNA dizilemesinde, genellikle sentez yoluyla dizileme (SBS) olarak bilinen tek sarmallı bir DNA şablonunun tamamlayıcı bir kopyasını oluşturmak için DNA'ya bağımlı bir polimeraz kullanılır (Sanger, 1988; Sanger, Air, et al., 1977). Tek iplikli bir “şablon” DNA ipliğine tamamlayıcı yeni bir primer DNA zinciri 3' ucundan başlayarak oluşturulur. Deoksिनükleotitler (dNTP) bu noktada uzayan zincire ve şablon DNA'daki nükleotitlere tamamlayıcı olarak eklenir. Primerin uzatan ucundaki 3' hidroksil grubu ile gelen deoksिनükleotidin 5' fosfat grubu arasında bir fosfodiester köprüsünün oluşması DNA zincirini uzatır ve bir dNMP entegre edildiğinde eşlik eden dNTP pirofosfat (PPi) salar (Shendure et al., 2011). Geleneksel zincir sonlandırma yaklaşımı için tek iplikli DNA şablonu, primeri, DNA polimeraz, dNTP (Adenin, Guanin, Sitozin ve Timin) ve modifiye dideoksिनükleotid trifosfatlar (ddNTP'ler) gereklidir. Bu zincir sonlandırıcı nükleotidler, iki nükleotid arasında bir fosfodiester bağı kurmak için gereken 3'-OH grubundan yoksundur ve modifiye bir ddNTP eklendiğinde DNA polimerazın DNA uzamasını durdurmasına neden olur (Sanger, Nicklen, & Coulson, 1977; Shendure et al., 2011). Bu işlemin sonucunda farklı boylarda farklı floresan renklerle boyanmış hedef DNA ampikonları oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. Sanger dizileme sonucunda ampliconların oluşumu ve dizilenmesi. a) hedef DNA gölgesine özgü primer, polimeraz ve dNTP ile kurulmuş polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonucunda hedef DNA çoğaltılır. b) hedef DNA tekrar PZR reaksiyonu ile ddNTP ile zincir sonlanması sağlanır. c) son nükleotidi farklı floresan boya ihtiva eden çeşitli boylarda ampliconlar elde edilir. d) Işık dalga boyuna göre ddNTP'lerin okunarak hedef DNA'nın dizisi elde edilir.

Sanger Dizilemenin Otomasyonu

Manuel dizileme döneminin sonuna doğru, 1986'da Applied BioSystems adlı firma jel elektroforez adımlarının otomasyonunu, floresan boyalı DNA ampliconlarının tespitini ve analizini içeren ilk nesil "otomatik dizileycileri" tanıtmıştır (Smith et al., 1986). Dört dizileme reaksiyonu seti manuel olarak slab jellere yerleştirilmiş ve elektroforez otomatik hale getirilmiştir. Dizileme, ampliconların jelin altındaki bir dedektör aracılığıyla art arda okunmasıyla elde edilmiştir. Radyoaktivitenin floresan etiketli primerler veya ddNTP'ler ile ikame edilmesi ve bu boyaları başarılı bir şekilde birleştirebilen polimerazların elde edilmesi, otomasyon süreci için kritik öneme sahiptir. Bu ilk nesil enzimler uzun süre kullanılmış olup halen daha günümüzde kullanılmaktadır. Günümüzde otomatik DNA dizileme, tipik olarak 8-96 baz uzun-

luğundaki dizileri aynı anda analiz eden otomatik kapiler elektroforezi, güçlü ve farklı floresan emisyonları sergileyen en yeni nesil floresan boyaların kullanımı ile birlikte kullanılmaktadır (Ju, Glazer, & Mathies, 1996). DNA dizilemenin otomasyonu sonucunda daha hızlı ve ucuz maliyetler ile daha fazla örnek üzerinde çalışmaya olanak sağlamıştır. Ayrıca el ile yapılan muamelelerin kaldırılması bazı zararlı kimyasalların maruziyetini azaltmaya neden olmuştur.

İnsan Genom Projesi (Referans DNA Dizisi)

30 yıl önce başlayan otomatik DNA dizileme teknolojisi, insan genomunun dizilenmesini mümkün hale getirerek hedef haline getirdi. Konseptle ilişkin resmi görüşmeler 1985 yılında Robert Sinsheimer'ın Santa Cruz'daki California Üniversitesi'nde insan genomu dizilimi üzerine bir sempozyum düzenlemesiyle başladı (Sinsheimer, 2006). Aynı yıl Charles DeLisi ve David A. Smith, İnsan Genomu Girişimi'nin uygulanabilirliğini araştırmak üzere Department of Energy (DOE) tarafından desteklenen ilk Santa Fe toplantısını düzenledi. 1990 yılında DOE ve National Institutes of Health (NIH), Kongre'ye ABD İnsan Genomu Projesi için 5 yıllık bir plan sundu. Projenin 15 yıl sürmesi ve 3 milyar ABD dolarına mal olması bekleniyordu. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) İnsan Genomu Projesi, insanların yanı sıra birden fazla model türün haritalanması ve bazı durumlarda dizilenmesi için hedefler belirlemiştir. *E. coli*, maya (*S. cerevisiae*), solucan (*C. elegans*), drosophila (*D. melanogaster*) ve fare (*Mus domesticus*'un laboratuvar suşları) bunlar arasındaydı. Kamu destekli bu girişim, ABD, Avrupa ve Japonya'dan dizileme merkezlerini içeren uluslararası bir ortaklığa dönüştü. Her tesis, dizileme için genomun belirli bölümlerini hedefledi ve ilk adım olarak kapsamlı haritalama talep etti. Murray ve arkadaşları 5.840 haritalanmış lokus ile insan genomunun kapsamlı bir genetik haritasını yayınladı (Murray et al., 1994). 1998 yılında, artık Celera ile rekabet halinde olan kamu projesi, yeni ABI Prism 3700 kapiler dizileme cihazlarını kullanmıştır. İnsan Genom Projesi 1999 yılında ilk milyar baz çiftinin dizilenmesini kutladı ve bir insan kromozomunun [kromozom 22] ilk tam dizilimi rapor edildi (Dunham et al., 1999). Başkan Clinton ve Başbakan Tony Blair, 25 Haziran 2000 tarihinde Beyaz Saray'da hem kamu destekli projeden hem de Celera'dan elde edilen insan genomu dizisinin taslak versiyonlarını resmen açıkladılar. Celera ve kamuya açık taslak insan genom dizileri Şubat 2001'de Science dergisinde aynı hafta içinde yayımlanmıştır (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001).

Yeni Nesil Dizileme Uygulamaları ve Platformları

Son yıllarda altın standart olan Sanger dizilemesi baz alınarak yeni teknolojiler ortaya çıkmıştır. Bu teknolojiler hem klasik Sanger dizileme gibi güvenilir hem de aynı anda birden fazla örneğin çalışılmasını sağlamıştır. Genel olarak ikinci nesil ya da yeni nesil dizileme (NGS) araçları olarak betimlen-

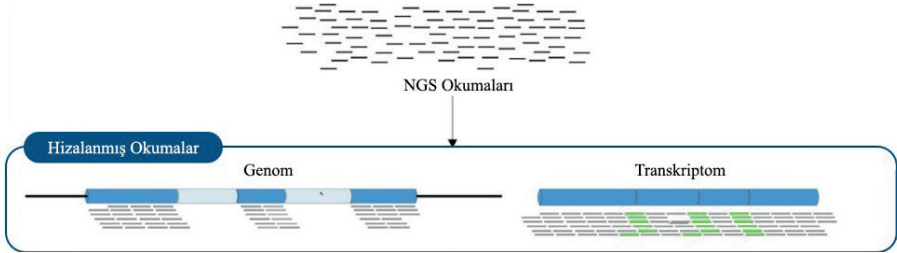
dirilmektedir. 454/Roche, Illumina, Applied Biosystems/Life Technologies, Dover, Helicos Biosciences, Ion Torrent ve Ion Proton dahil olmak üzere yakın zamanda geliştirilen ticari dizileme platformlarının tümü döngüsel dizi dizileme şemsiyesi altına girmektedir (Hu, Chitnis, Monos, & Dinh, 2021; Metzker, 2010). Döngüsel dizi cihazları paralel dizileme ile ucuz maliyetlerle işlemler yapılır, bu da tek bir örnekten elde edilen dizi okuma sayısının mevcut kapiler elektroforez tabanlı Sanger dizileme cihazlarıyla elde okuma sayısından çok daha fazla olduğu anlamına gelmektedir. Sanger dizilemede bir reaksiyonda hedef bölge en fazla 2 kere okunabilirken, NGS’de ise hedef bölge yüzlerce defa okumaya olanak sağlamaktadır. Sanger sekanslama ile karşılaştırıldığında, bu çok yüksek verim şu anda bireysel okumaların uzunluğu ve doğruluğunda önemli ölçüde arttırmaktadır. Bununla birlikte, mevcut geniş dizi kapsamı nedeniyle, bu tür veriler daha doğru sonuç verebilmektedir. En yaygın olarak, bu referanstan varyasyonları kontrol etmek için dizileme verilerinin bir referans genom dizisi ile hizalanmasını içeren dizilemelerde kullanılırlar. Dizileme konusunda çalışmalar devam etmekte olup üçüncü nesil hatta dördüncü nesil dizileme araçları kullanıma sunulmaya başlanmıştır (B. Lin, Hui, & Mao, 2021; Loit et al., 2019).

Pacific Biosciences veya Oxford Nanopore teknoloji platformlarında olduğu gibi üçüncü nesil dizileme, Sanger veya diğer NGS dizileme teknolojilerinin çok daha ilerisinde, 10 kb’ye kadar okuma uzunluklarına ulaşabilir. Bu “uzun okuma” teknolojileri, genom çapında tekrarlar ve yapısal varyant tespiti gibi kısa okumalarda karşılaşılan sorunların üstesinden gelebilir. İkinci nesil yöntemlerle karşılaştırıldığında, süreç değişiklikleri minimal kütüphane hazırlama adımlarını ve parçalanmamış DNA moleküllerinin gerçek zamanlı olarak doğrudan hedeflenmesini içerir; sınırlayıcı faktör bu amaçlar için yüksek moleküler ağırlıklı DNA üretimidir. Bu üçüncü nesil teknolojilerin ikinci nesil yöntemlere kıyasla erken dönemdeki bir sınırlaması, özellikle yazılım analizindeki ilerlemelerle zaman içinde gelişmeye devam eden okumaların doğruluğudur (B. Lin et al., 2021; Loit et al., 2019; Pervez et al., 2022).

Yeni Nesil Dizileme Platformlarına Genel Bakış

2004 ve 2006 yılları arasında biyomedikal araştırmalar için önem arz eden ve dizileme veri çıktısında hızlı bir artışa neden olan NGS teknolojileri tanıtıldı (Mardis, 2013). Veri çıktısındaki önemli artış, nanoteknoloji ilkeleri ve tek DNA moleküllerinin büyük ölçüde paralel dizilenmesine izin veren yeniliklerden kaynaklanıyordu. Yüksek verim ve tek molekül DNA dizilemesinin birleşik özellikleri, dizileme platformundan bağımsız olarak NGS’nin ayırt edici özellikleridir. Teknolojinin gelişen prosedürleri, veri toplama ve analizi ile daha iyi bir şekilde birleştirilerek, topluluğu daha emek yoğun ve düşük verimli klasik Sanger dizileme yaklaşımlarından kurtarmış ve veri çıktısında olağanüstü bir artışı kolaylaştırmıştır. Illumina veya Ion Torrent platformlarında olduğu gibi ikinci nesil yaklaşımlar genellikle DNA parça-

lanması, DNA uç onarımı, adaptör ligasyonu, yüzey ekleme ve yerinde amplifikasyon ile başlar. Bu “kısa okumalı” sekanslama teknolojileri, kısa okumaların büyük ölçüde paralel sekanslanmasını içerir; bu sayede milyonlarca ayrı sekanslama reaksiyonu paralel olarak gerçekleşir. Bununla birlikte, kısa okuma teknolojilerinin doğası gereği, DNA’nın uzun uzantıları üzerindeki dizileme verilerinin yeniden birleştirilmesi gerekir, bu da yapısal varyasyonlar veya düşük karmaşıklıkta bölgelerle ilgili zorluklar ortaya çıkarır (Shipulin et al.; Speranskaya et al., 2018). Genel olarak NGS platformları çalışma akışı dört adımdan oluşur; DNA izolasyonu, hedef dizilerin zenginleştirilmesi (Hedef DNA’nın belli uzunluklarda fragmente edilmiş DNA dizileri), bir NGS platformu ile dizileme ve biyoinformatik analiz (Şekil 2). Analiz sırasında, fragman dizileri referans DNA’ya hizalanır ve varyantlar elde edilir. Potansiyel olarak hastalığa sebebiyet verdiği düşünülen varyantları (varyantların bulunduğu genleri) tanımlamak için çeşitli filtreler uygulanarak önceliklendirilir. Varyantlar klasik Sanger dizileme ile konfirme edilir yada ailesel segregasyon ile tespit edilen varyasyonların doğruluğu ve etkinliği belirlenir. NGS, tanımlanmış aparatın mikro bölmesinde (platformlara göre farklı isimlendirilen flow hücreleri, flow çipleri veya pikotitre plakası olarak adlandırılmaktadır) ayrılmış, klonal olarak çoğaltılmış tek DNA moleküllerini takip eden neredeyse tüm mevcut NGS platformları tarafından kullanılan ortak bir özelliktir.



Şekil 2. NGS platformlarının genel olarak RNA ve DNA dizilemelerde tipik bir biyoinformatik çalışma akışı. Kısa okumalar önce bir referans genom veya transkriptomla eşlenir. Haritalamadan sonra, DNA’da bulunan varyantların ya da ekzonik ifadelerin belirlenmesi sağlanır.

İkinci nesil dizileme yani NGS platformları iki ana prensip çerçevesinde çalışmaktadır; sentez yoluyla dizileme (Illumina, Roche 454 ve Ion Torrent) ve ligasyon yoluyla dizileme (Applied Biosystem SOLiD). Üç sentez tabanlı dizileme yönteminin tespiti için kullanılan kimyasallar farklıdır. Roche 454, DNA sentezinden salınan inorganik PPi’nin ATP’ye dönüştürülmesine dayanır ve bu da lusiferaz tarafından ışık yaymak için kullanılır (Margulies et al., 2005). Ion Torrent’in kimyası, nükleotid birleştirme olay(lar)ının neden olduğu küçük pH değişikliklerini ölçmesi dışında Roche 454’ün kimyasına ben-

zer (Rothberg et al., 2011). PPI veya proton salınımı hangi nükleotidin dahil edildiğinden bağımsız olduğundan, dört farklı nükleotidin her biriyle sıralı reaksiyonlar gereklidir. Homopolimer uzantılarının tespiti kümülatif sinyal yoğunluğunun nicelleştirilmesiyle yapılır. Bu nedenle, özellikle sayı büyük olduğunda, bir homopolimer uzantısındaki nükleotid sayısını doğru bir şekilde belirlemek zordur. Örneğin, bir sırada aynı nükleotitlerden 3 veya 4'ten fazlası (Wicker et al., 2006). Öte yandan Illumina'nın platformu, her bir spesifik nükleotid tarafından salınan farklı renkteki floresan emisyonunu teker teker algılar. Bu nedenle, sinyal ölçümleri arasında her seferinde yalnızca bir nükleotid dahil edildiğinden, homopolimerlerin tam sayısını tespit etmede belirsizlik yoktur (Cui, 2013; Wicker et al., 2006). SOLiD platformu, ligasyon için hedef dizilere özgü çok sayıda primer kullanır. Okuma uzunluğu kısadır ve reaktif maliyeti son derece yüksektir. Sonuç olarak SOLiD yöntemi büyük hedeflerin dizilenmesi için uygun değildir. Çözünürlük, hız, kapasite ve doğrulukta yapılan sürekli iyileştirmeler, Illumina platformlarının dizileme pazarına hakim olmasını sağlamıştır. Çeşitli NGS platformlarının kapsamlı bir karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir.

Bunun bir istisnası, klonal amplifikasyon olmadan tek molekül dizileme teknolojilerini kullanan Pacific Biosciences'tır (Carneiro et al., 2012). Buna karşılık, Sanger dizileme, bireysel dizileme reaksiyonlarında üretilen ürünleri dizileyerek daha düşük verim sırasına sahiptir. NGS ilk olarak genomik DNA'nın genellikle 300-500 bps aralığında küçük parçalara ayrılmasıyla gerçekleştirilir (Borgstrom, Lundin, & Lundeberg, 2011). Daha sonra, platforma özgü adaptörler DNA segmentlerinin uçlarına bağlanarak bağlanmalarına ve dizilemelerine izin verilir. NGS uygulamasında, dizileme sonuçları, dört farklı renkteki polimeraz aracılı floresan nükleotid uzantılarından tekrarlanan döngüler sırasında optik sinyallerin okunmasıyla (örn, Illumina'nın HiSeq sistemi), floresan etiketli oligonükleotid ligasyonunun yinelemeli döngülerinden (örneğin ABI SOLiD sistemi), küçük pH değişikliklerini ölçülmesi ve pyrosequencing prensibiyle (örneğin Roche 454 sistemi) (Guo et al., 2016; Margulies et al., 2005; Ruparel et al., 2005). Yarı iletken algılayıcı iyon çipleri üzerinde DNA polimeraz sentezi tarafından üretilen hidrojen protonlarını tespit ederek optik olmayan DNA dizileme de son zamanlarda geliştirilmiştir (Rothberg et al., 2011). Böyle büyük ölçüde paralel bir dizileme sürecinde, NGS platformları tek bir cihaz çalışmasından 600 Gb'a kadar nükleotid dizisi üretir (Clark et al., 2011). Sekanslanan parçalara "okuma" adı verilir ve bunlar bir veya her iki uçtan 25-100 bps olabilir. NGS'nin devasa kapasitesi, rastgele örtüşen birçok DNA parçasının dizilenmesine izin verir; bu nedenle, hedeflenen bölgelerdeki her nükleotid birçok okumaya dahil edilebilir ve bu da kapsama derinliği sağlayan tekrarlanan analize izin verir. Artan kapsama derinliği genellikle dizileme doğruluğunu artırır, çünkü nihai nükleotid çağrılarının belirlenmesinde bir konsensüs oylama algoritması kullanılır (X. Lin et al., 2012).

Kromozomal Kopya Sayısı Değişimleri

Kromozomların yapısındaki değişiklikler gen dozunu ve transkripsiyon için gerekli olan kopyaların sayısını etkiler (CNV). Bu genomik değişiklikler büyük ve küçük değişimler olarak ayrılır. CNV değişimlerinde büyük ölçekli kromozomal değişimleri sitogenetik yöntemlerle tespit edilmektedir. Büyük değişimler tam veya kısmi kromozomların kaybı veya eklenmesini içerirken, küçük değişimler ise genellikle 1kb'den az değişiklikler içeren kayıplar veya eklenmelerdir. (Sood et al., 2022; Wang et al., 2020). Küçük CNV'lerin tespit edilme noktasında NGS platformları çözümler üretmektedir. CNV analizleri genel olarak her platformda aynı çalışma prensibinde çalışmaktadır. En az 8 hasta ya da daha fazla hasta dizi verilerinin birbirleri ile karşılaştırılarak var olan kopya sayısının tahminine dayanmaktadır (Ellingford et al., 2018; Zhu et al., 2016).

PLATFORM	Firma	Kütüphane	Dizileme Yöntemi	Data Yakalama Metodu	Fragman Uzunluğu (baz çifti)	Hata Payı (%)	Ortalama Maliyet (1 mega baz başına \$)	Avantaj	Limitasyon
454 GS	Roche	Emülsiyon PCR tabanlı	Pyrosequencing	Kemilüminesan ışma	400 bp	1	10	Homopolimer bölgelerde daha iyi hizalama	Yüksek maliyetli, düşük verim, homopolimer bölgelerde hata oranı çok
HI-SEQ SERIES	İllumina	Katı yüzey üzerinde köprü amplifikasyon	Sıralama sentez ile boyalı sonlandırıcılar	Floresan ışma	50–100 bp	0,1	0,07	Mb başına en düşük maliyet, homopolimer bölgelerde iyi hizalama	Kısa okumalar, uzun çalışma süresi
SOLID	Applied Biosystems	Emülsiyon PCR tabanlı	Ligasyon ile dizileme	Floresan ışma	(75) + 35 bp	<0,1	0,13	Çok düşük hata oranı	Kısa okumalar, uzun çalışma süresi
ION TORRENT	Thermo Fisher	Emülsiyon PCR tabanlı	Yarıiletken (pH seviyesi ölçerek)	Hidrojen iyonu çıkışı	200 bp	1	1	Düşük sermaye, kısa çalışma süresi	Düşük verim, homopolimer bölgelerde hata oranı çok
HELISCOPE	Helicos Biosciences	Klonal amplifikasyon gerekli değil	Sıralama sentez ile boyalı sonlandırıcılar	Floresan ışma	Ortalama 35 bp	<1	0,45–0,6	Tek molekül seviyesinde dizileme	Kısa okuma, yüksek yatırımı maliyeti, uzun çalışma süresi
SMRT	Pacific Biosciences	Klonal amplifikasyon gerekli değil	Sentez yoluyla dizileme (Fosfo-boya grubu)	Floresan ışma	Ortalama 1000 bp	1	>7	Tek molekül seviyesinde dizileme, metillenmiş DNA'nın doğrudan analiz edilmesi, uzun okuma, kısa çalışma süresi	Yüksek sermaye yatırımı, Mb başına yüksek maliyet, yüksek hata oranı
GRIDION	Oxford Nanopore Technologies	Klonal amplifikasyon gerekli değil	Akım değişimi sırasında ölçülen parametreler	Molekül tabanlı karakteristik akım bozulması	Ortalama 10000 bp	4	1	Tek molekül düzeyinde dizileme, DNA-RNA ve proteini doğrudan analiz edebilme, uzun okumalar, düşük sermaye	Yüksek hata oranı, henüz piyasada mevcut değil

Klinik Çalışmalarda Dizileme Yöntemlerinin Önemi

Yüksek verimli dizileme yöntemleri kanser ve kalıtsal genetik hastalıkları gibi çeşitli genetik hastalıklar için yeni genlerdeki mutasyonları etkili bir şekilde tanımlamıştır (Gilissen et al., 2010; S. B. Ng et al., 2010). NGS, daha hızlı, daha doğru ve daha az maliyetli tanı uygulamaları için hedef dizilemeyi mümkün kılmaktadır. Mikroarray tabanlı çalışmalar, çözelti içi yakalama ve PZR tabanlı amplifikasyon gibi çeşitli hedef zenginleştirme stratejileri ile (Albert et al., 2007; Gnirke et al., 2009; Hodges et al., 2009; Kirkness, 2009; Nikolaev et al., 2009; Okou et al., 2007; Tewhey et al., 2009) NGS sekanslama platformları, teknolojilerin seçimi ve doğrulanması klinik uygulamalar için çok önemli hale gelmektedir. Son yıllarda, çeşitli fenotipik ve/veya genetik olarak heterojen bozukluklarda gen mutasyonlarının tespiti için bir dizi klinik NGS paneli geliştirilmiştir (Valencia et al., 2012; Yavas et al., 2022). Ayrıca, hamile kadınların maternal DNA'sının NGS'sinin fetal anöploidilerin tanımlanması için güçlü bir moleküler tanı aracı olduğunu gösteren üç büyük ölçekli klinik çalışma yayınlanmıştır (Chiu et al., 2011; Ehrich et al., 2011; Palomaki et al., 2011).

Klinik Çalışmalara Yeni Nesil Dizileme Yaklaşımları

Hastanın durumuna ve merkezin sahip olduğu maddi imkanlar çerçevesinde farklı NGS dizileme yaklaşımları mevcuttur. Bu yaklaşımlarda çalışma yapılacak merkez 3 farklı dizileme yaklaşımına göre klinik çalışmalarını yapmaktadır (Tablo 2).

Tüm Genom Dizileme; Genom dizileme teknolojisi sayesinde doku veya kandan izole edilen DNA'daki mutasyonlar kapsamlı ve hızlı bir şekilde keşfedilebilir. Klinik ölçekli veya hastanın kliniği dışında yeni mutasyonlar bulunabilmektedir (Gudbjartsson et al., 2015; Lieber, 2016; P. C. Ng & Kirkness, 2010).

Tüm Ekzom Dizileme; Protein kodlayan ekzonları ve ekzon kavşaklarındaki dizileri (10 baz uzunluğu) hedef alan bu yöntem, genom dizilemeye göre daha ucuz ve analizi daha kolaydır. Çalışma yapılan zamana kadar literatürdeki ilişkili genler kullanıldığı için, genetik sebepli hastalıkların araştırmalarında dar bir gen koleksiyonuna odaklanan bu dizileme ile genetik hastalıklar çok net bir şekilde anlaşılabilmektedir (Retterer et al., 2016; Tetreault, Bareke, Nadaf, Alirezaie, & Majewski, 2015).

Panel Sekanslama; Hedeflenen bölge için uygun teknolojiyi kullanarak özel yeni nesil dizileme panelleri tasarlamak ve uygun iş akışını kullanarak ham verileri değerlendirmek hem panelin başarısını arttırmakta hem de uygulama maliyetlerini düşürmektedir. Fakat bu yaklaşımda klinik ile ilişkili olan en uygun genlerin seçilmesi, panelin kullanım sürekliliği için ve hastadaki genetik hastalık açısından tanıyı koymak için kritik süreçlerdir (Campesato et al., 2015; Firtina, NG, Sayitoğlu, & Yuk; Sturm et al., 2018).

Tablo 2. Dizileme Büyüklüklerine Göre Karşılaştırma

Dizileme Yaklaşımı	Avantaj	Dezavantaj	Ortalama Okuma~	Data Miktarı~ (1 Örnek)
Tüm Genom Dizileme	-Yapısal değişkenler dâhil tüm mutasyonların tespiti. -Tüm çalışmalar standart. -Hastalık hakkında önceden bilgi gerektirmez	-Pahalı, Büyük veri hacmi - yorumlanması için zorluk teşkil eder. -Analiz zorluğu, Bulguların fenotiple ilişkisi şüpheli -Tesadüfi bulgu miktarı çok -Derin okuma düşük, hedeflenen yaklaşımlardan daha az hassas	37,7x	193 Gigabytes
Tüm Ekzom Dizileme	-Tüm genoma göre düşük maliyet. -Kolay analiz. -Tüm çalışmalar standart. -İndelleri, SNP'leri ve CNV'leri saptar. -Hastalıkla ilgili herhangi bir ön bilgi gerektirmez. -Yüksek derin okuma.	-Ekzon bölgelerin dizilenmesi (Genomun yaklaşık %2'si). -Füzyon genlerini ve onkogenleri gözden kaçırabilir -Bulgular kanser ile daha ilişkili olarak nitelendirilebilir -Tesadüfi bulgu miktarı tüm genom dizilemeye göre düşük olsa da miktar olarak fazla.	75x	7,1 Gigabytes
Panel Dizileme	-Uygun maliyetli -Sonuçların yorumlanması kolay. -Kanserle ilgili genler için uygulanabilir. -Nadir klonlar için çok yüksek hassasiyetle, yüksek derin okumalar.	-Birçok mutasyonu kaçırma ihtimali. -İlgilenilen genler hakkında önceden bilgi gerektirir. -Panelde olmayan, kansere sebep olan nadir genlerin mutasyonlarını kaçırır.	>200x	0,1-1 Gigabytes

Sonuç

Moleküler teşhis, gelecek yıllarda da dünya çapında halk sağlığı için önemli olmaya devam edecektir. Moleküler genetik testler, hastalık teşhisi ve karakterizasyonunun yanı sıra tedavi, tedavi yanıtının izlenmesine yardımcı olacaktır. Genetik bozukluklara sebebiyet veren etmenler ve hastalık duyarlılığının belirlenmesine yardımcı olacaktır. Yakın gelecekte, dizileme platformlarının daha ucuz ve kapsamlı şekilde çalışması klinik olarak tanı konulmasında önemini arttırmaya devam edecektir. Çok tekrarlayan ve yüksek GC bölgelerine sahip ekzonlar, ya yeni platformlar ile ya da mevcut platformların iyileştirilmesi sonucunda dizileme kaliteleri artacaktır. Bu bölgelerde ya da yakın bölgede görülen mutasyonlar için doğrulama testi yani Sanger dizilemesi ve aile segregasyonu halen daha gerekmektedir. Fakar daha kaliteli NGS dizi verileri alındıkça altın standart NGS sonuçlarına doğru kayma eğilimde olacağı beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Albert, T. J., Molla, M. N., Muzny, D. M., Nazareth, L., Wheeler, D., Song, X., . . . Gibbs, R. A. (2007). Direct selection of human genomic loci by microarray hybridization. *Nat Methods*, 4(11), 903-905. doi:10.1038/nmeth1111
- Borgstrom, E., Lundin, S., & Lundeborg, J. (2011). Large scale library generation for high throughput sequencing. *PLoS One*, 6(4), e19119. doi:10.1371/journal.pone.0019119
- Campesato, L. F., Barroso-Sousa, R., Jimenez, L., Correa, B. R., Sabbaga, J., Hoff, P. M., . . . Camargo, A. A. (2015). Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice. *Oncotarget*, 6(33), 34221-34227. doi:10.18632/oncotarget.5950
- Carneiro, M. O., Russ, C., Ross, M. G., Gabriel, S. B., Nusbaum, C., & DePristo, M. A. (2012). Pacific biosciences sequencing technology for genotyping and variation discovery in human data. *BMC Genomics*, 13, 375. doi:10.1186/1471-2164-13-375
- Chiu, R. W., Akolekar, R., Zheng, Y. W., Leung, T. Y., Sun, H., Chan, K. C., . . . Lo, Y. M. (2011). Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*, 342, c7401. doi:10.1136/bmj.c7401
- Clark, M. J., Chen, R., Lam, H. Y., Karczewski, K. J., Chen, R., Euskirchen, G., . . . Snyder, M. (2011). Performance comparison of exome DNA sequencing technologies. *Nat Biotechnol*, 29(10), 908-914. doi:10.1038/nbt.1975
- Cui, H. (2013). Methods of gene enrichment and massively parallel sequencing technologies. *Next Generation Sequencing: Translation to Clinical Diagnostics*, 39-58.
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B. A., Chisoe, S., Hunt, A. R., Collins, J. E., . . . et al. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402(6761), 489-495. doi:10.1038/990031
- Ehrich, M., Deciu, C., Zwiefelhofer, T., Tynan, J. A., Cagasan, L., Tim, R., . . . van den Boom, D. (2011). Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*, 204(3), 205 e201-211. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.060
- Ellingford, J. M., Horn, B., Campbell, C., Arno, G., Barton, S., Tate, C., . . . Black, G. C. M. (2018). Assessment of the incorporation of CNV surveillance into gene panel next-generation sequencing testing for inherited retinal diseases. *J Med Genet*, 55(2), 114-121. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104791
- Firtina, S., NG, Ö. H., Sayitoğlu, M., & Yuk, Y. Tanısı zor tek gen hastalıklarında hedefe yönelik yeni nesil dizileme panel tasarımı: primer immün yetersizlik örneği. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 3(3), 93-101.
- Gilissen, C., Arts, H. H., Hoischen, A., Spruijt, L., Mans, D. A., Arts, P., . . . Brun-

- ner, H. G. (2010). Exome sequencing identifies WDR35 variants involved in Sensenbrenner syndrome. *Am J Hum Genet*, 87(3), 418-423. doi:10.1016/j.ajhg.2010.08.004
- Gnirke, A., Melnikov, A., Maguire, J., Rogov, P., LeProust, E. M., Brockman, W., . . . Nusbaum, C. (2009). Solution hybrid selection with ultra-long oligonucleotides for massively parallel targeted sequencing. *Nat Biotechnol*, 27(2), 182-189. doi:10.1038/nbt.1523
- Gudbjartsson, D. F., Helgason, H., Gudjonsson, S. A., Zink, F., Oddson, A., Gylfason, A., . . . Stefansson, K. (2015). Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet*, 47(5), 435-444. doi:10.1038/ng.3247
- Guo, F., Zhou, Y., Song, H., Zhao, J., Shen, H., Zhao, B., . . . Jiang, X. (2016). Next generation sequencing of SNPs using the HID-Ion AmpliSeq Identity Panel on the Ion Torrent PGM platform. *Forensic Sci Int Genet*, 25, 73-84. doi:10.1016/j.fsigen.2016.07.021
- Hodges, E., Rooks, M., Xuan, Z., Bhattacharjee, A., Benjamin Gordon, D., Brizuela, L., . . . Hannon, G. J. (2009). Hybrid selection of discrete genomic intervals on custom-designed microarrays for massively parallel sequencing. *Nat Protoc*, 4(6), 960-974. doi:10.1038/nprot.2009.68
- Hu, T., Chitnis, N., Monos, D., & Dinh, A. (2021). Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*, 82(11), 801-811. doi:10.1016/j.humimm.2021.02.012
- Hutchison, C. A., 3rd. (2007). DNA sequencing: bench to bedside and beyond. *Nucleic Acids Res*, 35(18), 6227-6237. doi:10.1093/nar/gkm688
- Ju, J., Glazer, A. N., & Mathies, R. A. (1996). Energy transfer primers: a new fluorescence labeling paradigm for DNA sequencing and analysis. *Nat Med*, 2(2), 246-249. doi:10.1038/nm0296-246
- Kirkness, E. F. (2009). Targeted sequencing with microfluidics. *Nat Biotechnol*, 27(11), 998-999. doi:10.1038/nbt1109-998
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., . . . International Human Genome Sequencing, C. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921. doi:10.1038/35057062
- Lieber, M. R. (2016). Mechanisms of human lymphoid chromosomal translocations. *Nat Rev Cancer*, 16(6), 387-398. doi:10.1038/nrc.2016.40
- Lin, B., Hui, J., & Mao, H. (2021). Nanopore Technology and Its Applications in Gene Sequencing. *Biosensors (Basel)*, 11(7). doi:10.3390/bios11070214
- Lin, X., Tang, W., Ahmad, S., Lu, J., Colby, C. C., Zhu, J., & Yu, Q. (2012). Applications of targeted gene capture and next-generation sequencing technologies in studies of human deafness and other genetic disabilities. *Hear Res*, 288(1-2), 67-76. doi:10.1016/j.heares.2012.01.004
- Loit, K., Adamson, K., Bahram, M., Puusepp, R., Anslan, S., Kiiker, R., . . . Tedersoo, L. (2019). Relative Performance of MinION (Oxford Nanopore Technologies)

- versus Sequel (Pacific Biosciences) Third-Generation Sequencing Instruments in Identification of Agricultural and Forest Fungal Pathogens. *Appl Environ Microbiol*, 85(21). doi:10.1128/AEM.01368-19
- Mardis, E. R. (2013). Next-generation sequencing platforms. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 6, 287-303. doi:10.1146/annurev-anchem-062012-092628
- Margulies, M., Egholm, M., Altman, W. E., Attiya, S., Bader, J. S., Bemben, L. A., . . . Rothberg, J. M. (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*, 437(7057), 376-380. doi:10.1038/nature03959
- Metzker, M. L. (2010). Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*, 11(1), 31-46. doi:10.1038/nrg2626
- Murray, J. C., Buetow, K. H., Weber, J. L., Ludwigsen, S., Scherpbier-Heddema, T., Manion, F., . . . Duyk, G. M. (1994). A comprehensive human linkage map with centimorgan density. *Science*, 265(5181), 2049-2054.
- Ng, P. C., & Kirkness, E. F. (2010). Whole genome sequencing. *Methods Mol Biol*, 628, 215-226. doi:10.1007/978-1-60327-367-1_12
- Ng, S. B., Bigham, A. W., Buckingham, K. J., Hannibal, M. C., McMillin, M. J., Gildersleeve, H. I., . . . Shendure, J. (2010). Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet*, 42(9), 790-793. doi:10.1038/ng.646
- Nikolaev, S. I., Iseli, C., Sharp, A. J., Robyr, D., Rougemont, J., Gehrig, C., . . . Antonarakis, S. E. (2009). Detection of genomic variation by selection of a 9 mb DNA region and high throughput sequencing. *PLoS One*, 4(8), e6659. doi:10.1371/journal.pone.0006659
- Okou, D. T., Steinberg, K. M., Middle, C., Cutler, D. J., Albert, T. J., & Zwick, M. E. (2007). Microarray-based genomic selection for high-throughput resequencing. *Nat Methods*, 4(11), 907-909. doi:10.1038/nmeth1109
- Palomaki, G. E., Kloza, E. M., Lambert-Messerlian, G. M., Haddow, J. E., Neveux, L. M., Ehrich, M., . . . Canick, J. A. (2011). DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*, 13(11), 913-920. doi:10.1097/GIM.0b013e3182368a0e
- Pervez, M. T., Hasnain, M. J. U., Abbas, S. H., Moustafa, M. F., Aslam, N., & Shah, S. S. M. (2022). A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. *Biomed Res Int*, 2022, 3457806. doi:10.1155/2022/3457806
- Retterer, K., Juusola, J., Cho, M. T., Vitazka, P., Millan, F., Gibellini, F., . . . Bale, S. (2016). Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med*, 18(7), 696-704. doi:10.1038/gim.2015.148
- Rothberg, J. M., Hinz, W., Rearick, T. M., Schultz, J., Mileski, W., Davey, M., . . . Bustillo, J. (2011). An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. *Nature*, 475(7356), 348-352. doi:10.1038/nature10242
- Ruparel, H., Bi, L., Li, Z., Bai, X., Kim, D. H., Turro, N. J., & Ju, J. (2005). Design and synthesis of a 3'-O-allyl photocleavable fluorescent nucleotide as a reversible ter-

- minator for DNA sequencing by synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(17), 5932-5937. doi:10.1073/pnas.0501962102
- Sanger, F. (1988). Sequences, sequences, and sequences. *Annu Rev Biochem*, 57, 1-28. doi:10.1146/annurev.bi.57.070188.000245
- Sanger, F., Air, G. M., Barrell, B. G., Brown, N. L., Coulson, A. R., Fiddes, C. A., . . . Smith, M. (1977). Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature*, 265(5596), 687-695. doi:10.1038/265687a0
- Sanger, F., & Coulson, A. R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*, 94(3), 441-448. doi:10.1016/0022-2836(75)90213-2
- Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74(12), 5463-5467. doi:10.1073/pnas.74.12.5463
- Shendure, J. A., Porreca, G. J., Church, G. M., Gardner, A. F., Hendrickson, C. L., Kieleczawa, J., & Slatko, B. E. (2011). Overview of DNA sequencing strategies. *Curr Protoc Mol Biol*, Chapter 7, Unit7 1. doi:10.1002/0471142727.mb0701s96
- Shipulin, G., Severova, E., Krinitsina, A., Khafizov, K., Logacheva, M., Samokhina, E., . . . Nilova, M. Comparative analysis of Illumina and Ion Torrent high-throughput sequencing platforms for identification of plant components in herbal teas.
- Sinsheimer, R. L. (2006). To reveal the genomes. *Am J Hum Genet*, 79(2), 194-196. doi:10.1086/505887
- Smith, L. M., Sanders, J. Z., Kaiser, R. J., Hughes, P., Dodd, C., Connell, C. R., . . . Hood, L. E. (1986). Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature*, 321(6071), 674-679. doi:10.1038/321674a0
- Sood, A., Shamim, U., Kharbanda, O. P., Kabra, M., Gupta, N., Mathur, A., . . . Sharma, P. (2022). Next Generation Sequencing and Cytogenetic Based Evaluation of Indian Pierre Robin Sequence Families Reveals CNV Regions of Modest Effect and a Novel LOXL3 Mutation. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 59(11), 1329-1339.
- Speranskaya, A. S., Khafizov, K., Ayginin, A. A., Krinitsina, A. A., Omelchenko, D. O., Nilova, M. V., . . . Logacheva, M. D. (2018). Comparative analysis of Illumina and Ion Torrent high-throughput sequencing platforms for identification of plant components in herbal teas. *Food Control*, 93, 315-324.
- Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., . . . Cuchel, M. (2018). Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(6), 662-680.
- Tetreault, M., Bareke, E., Nadaf, J., Alirezaie, N., & Majewski, J. (2015). Whole-exome sequencing as a diagnostic tool: current challenges and future opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*, 15(6), 749-760. doi:10.1586/14737159.2015.1039516
- Tewhey, R., Warner, J. B., Nakano, M., Libby, B., Medkova, M., David, P. H., . . . Fra-

- zer, K. A. (2009). Microdroplet-based PCR enrichment for large-scale targeted sequencing. *Nat Biotechnol*, 27(11), 1025-1031. doi:10.1038/nbt.1583
- Valencia, C. A., Rhodenizer, D., Bhide, S., Chin, E., Littlejohn, M. R., Keong, L. M., . . . Hegde, M. (2012). Assessment of target enrichment platforms using massively parallel sequencing for the mutation detection for congenital muscular dystrophy. *J Mol Diagn*, 14(3), 233-246. doi:10.1016/j.jmoldx.2012.01.009
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., . . . Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351. doi:10.1126/science.1058040
- Wang, H., Yuan, D., Wang, S., Luo, L., Zhang, Y., Ye, J., & Zhu, K. (2020). Cytogenetic and genetic investigation of miscarriage cases in Eastern China. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(20), 3385-3390. doi:10.1080/14767058.2019.1572738
- Wicker, T., Schlagenhauf, E., Graner, A., Close, T. J., Keller, B., & Stein, N. (2006). 454 sequencing put to the test using the complex genome of barley. *BMC Genomics*, 7, 275. doi:10.1186/1471-2164-7-275
- Yavas, C., Un, C., Celebi, E., Gezdirici, A., Dogan, M., Ili, E. G., . . . Ozgenturk, N. O. (2022). Whole-Exome Sequencing (WES) results of 50 patients with chronic kidney diseases: a perspective of Alport syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 68(9), 1282-1287. doi:10.1590/1806-9282.20220405
- Zhu, X., Li, J., Ru, T., Wang, Y., Xu, Y., Yang, Y., . . . Hu, Y. (2016). Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing. *Prenat Diagn*, 36(4), 321-327. doi:10.1002/pd.4782

Bölüm 11

MAY-THURNER SENDROMU

Hüseyin DEMİRTAŞ¹

Dilara YİĞİT²



1 Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı ORCID:0000000257101385

2 Araş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı ORCID:0000000293255744

Tanım ve Tarihçe

May-Thurner Sendromu (MTS), iliokaval ven sisteminin alttaki vertebalar ile üstteki arteriyel sistem arasında sıkışması olarak tanımlanan bir klinik durumdur. Aynı zamanda Cockett sendromu veya iliak ven kompresyon sendromu olarak da adlandırılır. En sık görülen versiyonu ise sol iliofemoral venin sağ ana iliak arter ile 5. lumbar vertebra arasında sıkışmasıdır (1). Sağ tarafta MTS, sol ana iliak arter tarafından vena kava inferior (VKI)'a kompresyon ve sol ana iliak vene aynı taraf internal iliak arter tarafından kompresyon gibi varyasyonları da mevcuttur (2-4). Çoğu bireyde benign bir anatomik anormallik olarak yer almaktadır. Bunun yanı sıra önemli derecede ven kompresyonu olan hastalarda, çıkış obstrüksiyonu ve kronik intraluminal venöz hasar varlığı MTS'ye yol açabilir.

İlk kez 1851 yılında Rudolph Virchow, sol iliofemoral ven trombozlu hastaların kadavra diseksiyonlarında sol iliak ven'e sağ iliak arter tarafından bası insidansının arttığını bildirmiştir. Ancak esas olarak May-Thurner Sendromu ilk kez 1956 yılında May ve Thurner adlı iki radyolog tarafından, derin ven tromboz gelişimine neden olan bası patofizyolojisi bir dizi vaka ile bildirilerek tıp literatürüne geçmiştir. MTS aynı zamanda Cockett Sendromu, iliak ven kompresyon sendromu ve iliokaval kompresyon sendromu olarak da adlandırılmaktadır (5).

Epidemiyoloji

MTS nispeten nadir görülen bir klinik olmakla birlikte gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, derin ven trombozu (DVT) olan hastaların %2-5'inde MTS olduğu tahmin edilmektedir (6). Seçilmemiş hastalarda yapılan çoklu otopsilerde ise MTS prevalansının %14-32 olduğu gösterilmiştir. Sol alt ekstremitte DVT'si olan hastalarda yapılan radyolojik çalışmalarda ise MTS insidansının %22-76 olduğu bildirilmiştir (7).

Cinsiyete göre incelendiğinde MTS'nin üçüncü ile beşinci dekattaki kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmiştir (6,8). Ayrıca, erkeklerin sol bacağına ağrı ve şişlik daha fazla görülürken, kadınların daha genç ve DVT'ye ek olarak pulmoner emboli ile başvurma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9).

MTS'nin genetik bir bileşeninin de olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü olan ailelerde, faktör V Leiden mutasyonu ve hiperkoagülopati olan kişilerde MTS'nin daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir ancak MTS'nin genetiği ve nasıl kalıtsal olabileceğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (10). MTS gelişimi için diğer risk faktörleri ise gebelik, obezite, geçirilmiş cerrahi, hareket azlığı ve oral kontraseptif kullanımıdır (7,11,12).

Patofizyoloji

May-Thurner Sendromu'ndaki esas problem sol iliak vene kronik basıdır. Üstteki ana iliak arterin kronik pulsasyonu ve sol iliak ven kompresyonu sonucu ven lümeni hasarlanarak kollajen ve elastin formasyonları oluşmaktadır. “Spur” olarak adlandırılan bu yapılar uzun sürede ven lümenini daraltarak tromboza yatkınlık yaratmaktadır (13). Kan akımının sürekliliğini sağlamak adına venöz kollateraller geliştiği veya venöz stenozun kritik seviyeye ulaşmadığı bazı durumlarda klinik tablo asemptomatik seyredebilmektedir.

Semptomatoloji ve Klinik Prezantasyonlar

Hastaların çoğunluğu DVT olmadan MTS ile yaşamaktadır. Bu hastalarda sessiz şekilde sol alt ekstremitte venöz hipertansiyonu, nadir de olsa Phlegmasia Cerulea Dolens gelişebilmektedir (14). Hastalarda genellikle ilk bulgu alt ekstremitte şişliğidir. Buna hiperpigmentasyon, telenjektaziler veya venöz ülserasyon eşlik edebilmektedir ancak bu belirtilerin hiçbiri MTS'ye spesifik değildir. Bu sendrom genellikle tek taraflı sol bacak şişmesi veya akut iliofemoral derin ven trombozu olarak kendini gösterir. Bu hastalarda iliak ven kompresyonu şüphesi akılda tutulmalıdır (15,16).

Tanı Yöntemleri

MTS tanısı en iyi, görüntüleme yöntemleri kullanılarak koyulur. Hastalarda mevcut olan klinik bulgulara ek olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi venografisi veya manyetik rezonans venografi ile tanı konur. İliak venin kompresyon derecesi en iyi intravasküler ultrason ile venografi ile değerlendirilmesi neticesinde belirlenir. (17).

1. Doppler Ultrasonografi

İlk başvuruda en sık kullanılan yöntemdir. Derin ven trombozunun teşhisinde ve venöz yetmezlik değerlendirilmesinde yeterli olmasına rağmen, MTS tanısına yönelik iliak ven ve vena kava inferiorun değerlendirilmesinde teknik zorluk nedeniyle yetersizdir. Doppler ultrasonografiyle proksimal vena kava inferior görüntülenebiliyorsa, stenozun distalindeki kan akımının fazik varyasyon yokluğu veya azlığını, stenoz bölgesindeki türbülans akımı ve common iliak vendeki yüksek kan akım hızını gösterebilir (1,18).

2. Bilgisayarlı Tomografi Venografi

Venöz kompresyonu saptamakta spesifikite ve sensitivitesi daha yüksek bir tanı yöntemidir. Kompresyon segmentinin anatomisini saptamak, lenfadenopati, hematoma gibi basıya neden olabilecek dış yapıların görüntülenmesi açısından yararlıdır. Ulaşılabilir ve maliyetinin düşük olması nedeniyle kullanımı yaygındır (19). Ancak pelvik bölgedeki kemik yapıları nedeniyle rezolüsyon sorunları mevcuttur. Dehidrate bir hastada kompresyon derecesini olduğundan fazla gösterme olasılığı da eksik yönlerindendir (20,21).

3. Manyetik Rezonans Venografi

Venöz kollateraller ve venöz retrograd akımı gösterebidiğinden kompresyonun hemodinamik ciddiyetini saptamaya yardımcıdır. Radyasyon probleminin olmaması avantajlı yönü olmakla birlikte maliyetinin yüksek olması ve metalik eşyaları olan hastalarda kullanılamaması dezavantajlarıdır (22,23).

4. İntravenöz Ultrasonografi (IVUS)

MTS tanısında en hassas yöntemdir. Damar lümeni, duvar yapısı hakkında bilgi vermekle birlikte trombüs kronikliği konusunda ve tedavi yönteminin belirlenmesinde de yardımcı olabilmektedir. İnvasiv olması ve ekstralüminal bası durumlarının değerlendirilmesinde yetersiz olması eksik yönleridir (24).

5. Katerer Aracılı Venografi

Altın standart tanı yöntemidir. İnvasiv olması nedeniyle non-invasiv tanı yöntemleriyle kesin tanı koyulamadığı durumlarda kullanılır. Eşzamanlı tanı ve tedavi imkanı sunmaktadır. Hemodinamik basınç gradienti ölçülebildiğinden stenoz varlığının doğrulanmasında değerlidir (1).

Ayırıcı Tanı:

MTS' nin ayırıcı tanısı alt ekstremité şişlik ve ağrı nedenlerini içerir. Ancak MTS ilişkili şişlik ve ağrı tek taraflı olduğundan, alt ekstremité şişkinliğinin MTS ile karıştırılabilecek medikal ve vasküler olmayan nedenleri sınırlıdır.

MTS dışındaki iliak ven kompresyonunun ilk üç ana nedeni şunlardır.	Bu üç neden dışında, diferansiyelde iliofemoral veni sıkıştıran diğer anatomik durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.
• Malignite veya lenfadenopati • Hematom • Selülit	• Fibroidlerden, kanserden veya hamilelikten uterus genişlemesi ve ayrıca pelvik kitleler • Aortoiliak anevrizma • Retroperitoneal fibroz • Osteofit
Bunlarla birlikte, kan pıhtısı ile başvuran herhangi bir genç hastada alternatif tromboz nedenleri düşünülmelidir. Tromboz ile başvuran tüm hastalar yaşa uygun kanser taramasından geçirilmelidir.	

Tablo 1 (25)

Tedavi Yöntemleri

Tedavi başlamada DVT'nin eşlik edip etmemesi önemli bir kriterdir. MTS'ye DVT eşlik etmiyorsa konservatif tedavi önerilir. DVT varlığında tedavi seçenekleri antikoagülatif medikal tedavi, endovasküler tedavi ve cerrahi tedavidir. Orta-şiddetli semptomları olan ve MTS ile ilişki gösterilebilir venöz stenoza olan hastalar için, konservatif tedavi yerine endovenöz tedavi önerilir. Venöz obstrüksiyonunun giderilmesi, semptomların dramatik şekilde düzelmesiyle sonuçlanır ve post-trombotik sendrom insidansını azaltır.

1. Medikal Tedavi

Antikoagülan tedavi; DVT ile başvuran MTS'li hastaların yönetiminde önemli bir bölümdür. Tedaviye başlamada gecikilirse pulmoner emboli riski artmaktadır. Heparine bağlı kanama ve trombositopeni gibi yan etkileri azaltmak için düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinux tercih edilir. Ancak büyük oranda, iliofemoral trombozu olan hastalara warfarin önerilmektedir (26). Apiksaban ve rivaroksaban gibi faktör Xa inhibitörleri de tedavinin bir parçasıdır. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu ve distal embolizasyondan korunmak amacıyla vena kava filtreleri de koruyucu tedavi seçeneklerindendir (27,28).

2. Endovasküler Tedavi

Endovasküler tedavi günümüzdeki en yaygın tedavi seçeneğidir. Endovasküler tedavi stenoz derecesinin gösterilmesi, MTS'nin doğrulanması amacıyla venografi ile başlar. IVUS ile intralüminal değerlendirme sağlanır. DVT'si olan hastalarda trombüsün aspirasyonunun ardından komprese bölgeye perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA) uygulanarak intralüminal boşluk genişletilmeye çalışılır. Son olarak da self-expanding stentler yerleştirilerek süreç tamamlanır (28,29).

Akut trombozlu tüm hastalara kateter aracılı tromboliz tedavisi uygulandıktan sonra endovasküler stent yerleştirilir. Birçok çalışma, vasküler anjiyoplasti'nin MTS için yeterince iyi olmadığını göstermiştir (29,30). Girişimsel Radyoloji Derneği ve Vasküler Cerrahi Derneği'nin kılavuzları, eksternal iliak ven kompresyonu durumunda iliak venöz stent kullanımını önermektedir. (31,32). Kateter aracılı tromboliz kanama riskini artırır.

MTS tedavisinde endovasküler tedavi sıklıkla tercih edilmesine rağmen komplikasyonları da mevcuttur. Bu komplikasyonlar arasında iliak venin yırtılması, stentin yer değiştirmesi, migrasyonu ve üstündeki arteri eroze etmesi yer alır.

Kateter yönelimli farmakolojik trombolize mutlak kontrendikasyonlar şunları içerir:

- Aktif iç kanama
- Serebral enfarktüs
- Nörolojik ve göz prosedürleri
- Üç ay içinde kafa travması
- İntrakraniyal tümör, anevrizma veya vasküler malformasyon varlığı

Tablo 2 (25)

Göreceli kontrendikasyonlar şunları içerir:

- 10 gün içinde majör travma, ameliyat veya obstetrik doğum
- Kontrolsüz hipertansiyon (180 mmHg'den büyük sistolik veya 110 mmHg'den büyük diyastolik)
- 3 ay içinde gastrointestinal kanama
- Hamilelik
- Enfekte venöz trombüs
- Şiddetli böbrek veya karaciğer hastalığı
- Hemorajik diyabetik retinopati
- Kanama diyatezi

Tablo 3 (25)

3. Cerrahi Tedavi

Endovasküler tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi tercih edilir. Palma operasyonu olarak bilinen bu operasyonda safen ven kullanılarak femoral-femoral ven bypass yapılır. Sonraki yıllarda safen ven grefti yerine prostetik greftler de kullanılmıştır. Greftin tromboze olmaması adına arteriovenöz fistül açılır ve altı hafta sonra kapatılır (33).

Cerrahi çoğunlukla endovasküler tedavinin başarısız olan hastalara uygulanır. Endovasküler tedavinin başarısız olduğu oklude sol iliak veni olan nadir hastalarda, safenofemoral kross bypass, kross pelvik venöz bypass (Palmae Dale prosedürü), femoro-femoral prostetik bypass, femoro-kaval bypass, ilio-ilial protez bypass ve aort elevasyonu takip edilebilir (6).

Prognoz:

MTS hastaların çoğunda saptanamaz veya klinik olarak sessiz kalmaktadır. Yapılan çok sayıda kadavra çalışması, canlı hastalarda bildirilen gerçek tromboz olaylarından çok daha yüksek bir prevalans göstermiştir. Posttrombotik sendrom (PTS) MTS'nin sık görülen bir komplikasyonudur ve hastaların morbiditesine katkıda bulunur (33,34).

Posttrombotik sendrom Komplikasyonu Gelişmesi Halinde İzlenecek Tedavi yolu:

PTS; semptom ve bulgulara dayanan klinik bir tanıdır. Akut DVT semptomlarının azalmasına zaman tanımak için PTS tanısı DVT'den 3-6 ay sonraya ertelenmelidir. PTS için özel olarak üç ölçek geliştirilmiştir (Villalta, Ginsberg ve Brandjes). Villalta ölçeği, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından PTS'nin teşhisi amacıyla onaylanmıştır ve şu anda yaygın olarak kullanılmaktadır (34). Hangi ölçek kullanılırsa kullanılsın, klinisyen hiçbirinin PTS'ye özgü olmadığını akılda tutmalıdır.

PTS için önerilen yaşam tarzı değişikliklerinde kilo kaybı, fiziksel egzersiz, istirahat halindeyken bacakların elevasyonu yer alır. Bacak kaslarını güçlendiren fiziksel egzersiz, baldır kas pompa fonksiyonunu iyileştirerek PTS'yi rahatlatılabilir (35). Aynı şekilde kilo kaybı da intraabdominal basıncı azaltarak venöz hipertansiyonu düşürür.

Venoaktif ilaçlar, kronik venöz semptomları tedavi etmek için dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bu kullanım yalnızca orta kalitede kanıtlarla desteklenmektedir (36,37). Venoaktif ilaçların etki mekanizması tam olarak net değildir (38). Rutosidlerin kılcal geçirgenliği azalttığı düşünülmektedir (39) ve flavonoidler çok yönlü bir etki mekanizmasına sahiptir.

Kompresyon tedavisi, PTS'nin tedavisinin temel dayanağıdır. PTS'nin önlenmesi için elastik kompresyon tedavisi hakkında tartışmalar olsa da, klinisyenler genellikle elastik kompresyonun PTS tedavisindeki rolünü kabul etmektedir (34).

Venöz dönüş destek cihazları kompresyon tedavisine yanıt vermeyen orta ila şiddetli PTS semptomları olan hastalar için denenebilir ancak kanıt değeri düşüktür (40). Bu cihazları destekleyen veriler düşük kesinliğe sahiptir ve gösterilen fayda orta düzeydedir. Bununla birlikte, yan etkiler nadirdir.

Şiddetli PTS'si olan hasta grubu için endovenöz ve açık cerrahi tedavi düşünülebilir (37). Olası müdahaleler arasında kronik iliak ven oklüzyonu için stentleme, büyük safen ven (GSV) ablasyonu, reflü için kapak rekonstrüksiyonu ve hibrid prosedürler yer alır (41).

Gebelerde May Turner Sendromu:

Gebelik ve doğum sonrası süreçte tromboembolik olayların gelişiminde MTS'nin etyolojisi az bilinmektedir. Gebelerde anatomik yapılarıdaki yer değişimi ve beraberinde hematolojik sistemdeki fizyolojik değişiklikler sonucunda tromboz gelişimi morbiditeye katkıda bulunabilir. MTS'li hastalar gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde uygun antikoagülasyon ile güvenli ve başarılı bir şekilde mevcut süreci geçirebilirler. Gebe hastalarda,

May Thurner anatomisine bağlı tromboz insidansı, abartılı lordoz ve gravid uterustan kompresyon göz önüne alındığında muhtemelen daha da yüksektir. Sol ana iliak venin gravid uterus tarafından fizyolojik kompresyonuna ve abartılı lordoza sekonder olarak, altta yatan MTS, özellikle gebelik yaşının artmasıyla birlikte tromboembolik olayları artırabilir. Bu nedenle, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) de dahil olmak üzere bazı otoriteler, akut sol alt ekstremité DVT'li gebe kadınlarda MTS'nin ekarte edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Hamilelik sırasında yönetim konusunda kanıta dayalı rehberlik eksikliği mevcuttur. Gebe hastalarda venöz hastalığın etyolojisi olarak MTS'nin teşhisi imkansız olmasa da zor olabilir ve mevcut olabileceğinin akılda tutulması gerektirir. Radyasyona maruz kalma ile ilgili endişe, hamile hastalara sunulan tanı ve tedavi seçeneklerinin önünde önemli bir engeldir. Görüntüleme gerektiğinde ultrason ve kontrastsız MR kullanılmalıdır (42,43).

Sonuç:

Anatomik olarak May Thurner'e sahip olan hastalar semptomsuz olarak hayatlarını sürdürebilirler veya hastalarda rahatsızlık vermeyen hafif semptomlar için tıbbi desteğe ihtiyaç duymazlar. Semptomatik özelliğe sahip olan hastalar ise kronik venöz yetmezliğin semptomatik özellikleri ile karşımıza çıkabileceği gibi genellikle sol alt ekstremitéyide tutan akut derin ven trombozu ve derin ven trombozu atakları ile kendisini gösterebilir. Özellikle genç, kadın cinsiyete sahip ve beraberinde oral kontraseptif kullanımı olan sol bacağında proximal bölgesinden akut derin ven trombozu ile müracaat eden hastalarda MTS akılda tutulmalı ve ayrıntılı görüntülemeler istenmelidir. MTS'ye sahip olan hastalarda erken dönemde tanı konup uygun tedavinin uygulanması post trombotik sendromun gecikmiş morbiditesini en aza indirmeyi sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Poyyamoli S, Mehta P, Cherian M, Anand RR, Patil SB, Kalva S, et al. May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Oct;11(5):1104-11.
2. Burke RM, Rayan SS, Kasirajan K, Chaikof EL, Milner R. Unusual Case of Right-Sided May-Thurner Syndrome and Review of Its Management. *Vascular*. 2006 Jan 1;14(1):47-50.
3. Fretz V, Binkert CA. Compression of the inferior vena cava by the right iliac artery: a rare variant of May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:1060-3.
4. Sharafi S, Farsad K. Variant May-Thurner syndrome: Compression of the left common iliac vein by the ipsilateral internal iliac artery. *Radiology Case Reports*. 2018 Apr;13(2):419-23.
5. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 8;52(10):816-21.
6. Mousa AY, AbuRahma AF. May-Thurner syndrome: update and review. *Ann Vasc Surg*. 2013 Oct;27(7):984-95.
7. Harbin MM, Lutsey PL. May-Thurner syndrome: History of understanding and need for defining population prevalence. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar;18(3):534-542.
8. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957;8:419-27.
9. Kaltenmeier CT, Erben Y, Indes J, Lee A, Dardik A, Sarac T, Ochoa Chaar CI. Systematic review of May-Thurner syndrome with emphasis on gender differences. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 May;6(3):399-407.e4.
10. De Bast Y, Dahin L. May-Thurner syndrome will be completed?. *Thrombosis Research*. 2009 Jan;123(3):498-502.
11. Marques MA, Silveira PRMd, von Ristow A, Gress M, Massière B, Vescovi A, et al. Prevalência de marcadores de trombofilia em pacientes portadores da síndrome de May-Thurner e trombose de veia ilíaca comum esquerda. *J vasc bras*. 2010 Dec;9(4):229-32.
12. Murphy EH, Davis CM, Journeycake JM, et al. Symptomatic ileofemoral DVT after onset of oral contraceptive use in women with previously undiagnosed May-Thurner Syndrome. *J Vasc Surg* 2009;49:697-703.
13. Oğuzkurt L, Ozkan U, Tercan F, Koç Z. Ultrasonographic diagnosis of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *Diagn Interv Radiol*. 2007 Sep;13(3):152-5.
14. Brinegar KN, Sheth RA, Khademhosseini A, Bautista J, Oklu R. Iliac vein compression syndrome: Clinical, imaging and pathologic findings. *World J Radiol*. 2015 Nov 28;7(11):375-81.

15. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005;111:2398-409.
16. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann Surg* 2004;239:118-26.
17. Knuttinen MG, Naidu S, Oklu R, Kriegshauser S, Eversman W, Rotellini L, Thorpe PE. May-Thurner: diagnosis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S159-S164.
18. Metzger PB, Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM, Saleh MH, Pinto IM, Amorim JE, Thorpe PE. Criteria for detecting significant chronic iliac venous obstructions with duplex ultrasound. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016 Jan;4(1):18-27.
19. Wu WL, Tzeng WS, Wu RH, Tsai WL, Chen MC, Lin PC, Tsai IC. Comprehensive MDCT evaluation of patients with suspected May-Thurner syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):W638-45.
20. Ibrahim W, Al Safran Z, Hasan H, Zeid WA. Endovascular management of may-thurner syndrome. *Ann Vasc Dis.* 2012;5(2):217-21.
21. Galanakis N, Kontopodis N, Kehagias E, Daskalakis N, Tsetis K, Ioannou CV, et al. Direct Iliac Vein Stenting in Phlegmasia Cerulea Dolens Caused by May-Thurner Syndrome. *Vasc Specialist Int.* 2021 Dec 27;37:37. **BİLATERAL BACAK FOTO**
22. Mir WAY, Shrestha DB, Aryal BB, Lord V, Verda L. May-Thurner Syndrome: An Anatomic Predisposition to Deep Vein Thrombosis. *Cureus.* 2021 Jul;13(7):e16682. **BT VENOGRAFİ FOTO**
23. McDermott S, Oliveira G, Ergül E, Brazeau N, Wicky S, Oklu R. May-Thurner syndrome: can it be diagnosed by a single MR venography study? *Diagn Interv Radiol.* 2013 Jan-Feb;19(1):44-8.
24. Forauer AR, Gemmete JJ, Dasika NL, Cho KJ, Williams DM. Intravascular ultrasound in the diagnosis and treatment of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2002 May;13(5):523-7.
25. Mangla A, Hamad H. May-Thurner Sendromu. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2022 Nov 30. PMID: 32119264.Bookshelf ID: NBK554377
26. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Lohr JM, McLafferty RB, Murad MH, Padberg F, Pappas P, Raffetto JD, Wakefield TW., Society for Vascular Surgery. American Venous Forum. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2012 May;55(5):1449-62.
27. Desai J, Desai Z, Shah J, Hai O, Mignatti A, Zeltser R, et al. Deep Vein Thrombosis of the Left Leg: A Case of May-Thurner Syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(4):000829.
28. Narese D, Bracale UM, Vitale G, Porcellini M, Midiri M, Bracale G. What the

- young physician should know about May-Thurner syndrome. *Transl Med UniSa*. 2015;12:19-28.
29. Park JY, Ahn JH, Jeon YS, Cho SG, Kim JY, Hong KC. Iliac vein stenting as a durable option for residual stenosis after catheter-directed thrombolysis and angioplasty of iliofemoral deep vein thrombosis secondary to May-Thurner syndrome. *Phlebology*. 2014 Aug;29(7):461-70.
 30. Nazarian GK, Bjarnason H, Dietz CA, Bernadas CA, Hunter DW. Iliofemoral venous stenoses: effectiveness of treatment with metallic endovascular stents. *Radiology*. 1996 Jul;200(1):193-9.
 31. Vedantham S, Millward SF, Cardella JF, Hofmann LV, Razavi MK, Grassi CJ, Sacks D, Kinney TB., Society of Interventional Radiology. Society of Interventional Radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Apr;17(4):613-6.
 32. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007 Nov;46(5):979-990.
 33. Passari G, Lentini S, Benedetto F, La Spada M, Spinelli F. Cross-Femoral Venous By-Pass (Palma's Procedure) to Relieve Venous Hypertension Due to Retroperitoneal Leiomyosarcoma: A Case Report. *Acta Chirurgica Belgica*. 2010 Jan;110(3):383-6.
 34. Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., Evans N.S., Ginsberg J.S., Goldenberg N.A., Gupta D.K., Prandoni P., Vedantham S., Walsh M.E., et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:1636–1661. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130.
 35. Padberg F.T., Johnston M.V., Sisto S.A. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: A randomized trial. *J. Vasc. Surg*. 2004;39:79–87. doi: 10.1016/j.jvs.2003.09.036.
 36. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S., De Wolf M., Eggen C., Giannoukas A., Gohel M., et al. Editor's choice—Management of chronic venous disease: Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2015;49:678–737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
 37. Belcaro G., Dugall M., Luzzi R., Corsi M., Ledda A., Ricci A., Pellegrini L., Cesarone M.R., Hosoi M., Errichi B.M., et al. Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings. *Int. J. Angiol*. 2017;26:170–178.
 38. Rabinovich A., Kahn S.R. How i treat the postthrombotic syndrome. *Blood*. 2018;131:2215–2222. doi: 10.1182/blood-2018-01-785956.
 39. Frulla M., Marchiori A., Sartor D., Mosena L., Tormene D., Concolato A., Hartman L., Prandoni P. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the

- treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb. Haemost.* 2005;93:183–185. doi: 10.1055/s-0037-1616166.
40. Azirar S., Appelen D., Prins M.H., Neumann M.H., de Feiter A.N., Kolbach D.N. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 doi: 10.1002/14651858.CD004177.pub2.
 41. Schleimer K., Barbati M.E., Grommes J., Hoeft K., Toonder I.M., Wittens C.H.A., Jalaie H. Update on diagnosis and treatment strategies in patients with post-thrombotic syndrome due to chronic venous obstruction and role of endovenous recanalization. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2019;7:592–600. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.01.062.
 42. Schrufer-Poland T.L, Florio K, Grodzinsky A, Borsa J.J, Schmidt L. Management of May Thurner Syndrome in Pregnant Patients. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022, 9(12), 410; <https://doi.org/10.3390/jcdd9120410>
 43. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji. Uygulama Bültenleri Komitesi - Obstetrik ACOG Uygulama Bülteni No. 196: Gebelikte Tromboembolizm. *Jinekoloj* 2018, 132, e1–e17. [Google Akademik] [CrossRef] [PubMed]

Bölüm 12

DİYABET VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR

DIABETES AND COGNITIVE FUNCTIONS

Burcu YÖN¹

Selda ÇELİK²

1 Öğr. Gör, Düzce Üniversitesi, SHMYO, İlk ve Acil Yardım Programı,
Düzce, Türkiye. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5717-3637>,
burcuyonn@gmail.com

2 Doç. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, İç
Hastalıkları Hemşireliği ABD, İstanbul, Türkiye.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4328-3189>
selda.celik@sbu.edu.tr



1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği ya da insülinin kullanımı ve etkinliğinde ki yetersizlikler nedeniyle protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2021 yılında yayınladığı 'Onuncu Diyabet Atlası' verilerine göre dünya genelinde 537 milyon bireyin diyabet hastası olması, bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona çıkmasının beklendiği belirtilmiştir. Hastalığın hızla artış göstermesi nedeniyle diyabet, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) 2017 raporuna göre Türkiye, örgüte üye 35 ülke içerisinde diyabet prevalansının en yüksek ikinci ülkesi ve diyabet artış hızının en yüksek ülkesi olarak bildirilmiştir (Satman, 2018).

Amerikan Diyabet Birliği tarafından 2003 yılında DM, Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve diğer spesifik diyabet olarak dört gruba ayrılmıştır. En sık karşılan T1DM, T2DM'dir. Pankreasın beta hücrelerinde meydana gelen otoimmün hasar sonucu ortaya çıkan mutlak insülin eksikliğiyle T1DM oluşurken, insülinin yanıtındaki yetersizlik sebebiyle ise T2DM görülmektedir (ADA, 2023).

Akut ve kronik komplikasyonlara neden olan diyabet, bireyin sağlığını etkileyen önemli bir metabolik hastalıktır. Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmoloz nonketotik koma (HNKK) ve laktik asidoz diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılan kronik komplikasyonlar uzun vadede vücut sistemlerinde çeşitli hasarlara ve hastalıklara neden olmaktadır. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olay (SVO), periferik damar hastalıkları diyabetin önemli kronik komplikasyonları arasındadır. Diyabet retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da yol açarak görme bozuklukları, böbrek hastalığı ve alt ekstremitte amputasyonlarına zemin hazırlar (Olgun & Çelik, 2021).

Diyabette bilişsel bozukluğun altında yatan kesin mekanizma karmaşıktır; bununla birlikte, bozulmuş glikoz metabolizması ve anormal insülin işlevi, genellikle kognitif bozuklukla ilişkilendirilir. Çalışmalar, hipergliseminin hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal ekseninde hipertansiyon, dislipidemi, inflamasyon ve anormalliklere yol açtığını göstermiştir (Hazari ve ark., 2015; Rama & Sagar, 2019; Bahiru ve ark., 2021).

2.İNSÜLİN, GLİKOZ VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İLİŞKİSİ

Beyin ana enerji kaynağı olarak kandaki glikozu kullanır ve beyin nöronlarının enerji ihtiyacı oldukça yüksektir. Genel olarak, insan beyninin ağırlığı

vücut ağırlığının sadece %2'si olmasına rağmen, beyin dinlenme halinde vücudun toplam oksijeninin yaklaşık %20'sini ve glikoz tüketiminin %20-25'ini üstlenir. Glikoz metabolizmasının düzenlenmesi beyin için kritik öneme sahiptir ve bozulmuş glikoz metabolizması hem beyni hem de tüm organizmayı etkileyen çeşitli hastalıklara zemin hazırlamaktadır (Howart ve ark., 2012).

Beyinde glikoz, kan beyin bariyerindeki sodyumdan bağımsız glukoz taşıyıcı protein 1 (GLUT1) aracılığıyla geçer. Arkuat nükleus, hipokampus, serebellum ve globus pallidus'ta GLUT 1 ve GLUT 4, mikroglial hücrelerde GLUT 5 ve serebral korteks, hipotalamus, hipokampusta ayrıca GLUT 8 glikoz taşınmasında etkin rol oynar. GLUT 4 ve GLUT 8 insüline duyarlı taşıyıcılardır. (Reagan ve ark., 2002, Shah ve ark., 2012). Ekstraselüler alandaki glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak gerçekleşen beyin hücrelerine glikoz geçişi, hiperglisemi varlığında, ihtiyaç duyulandan daha çok miktarda glikozun hücre içine girmesine neden olur. Normalden fazla oranda bulunan glikoz, metabolik faaliyetleri aracılığıyla, kan beyin bariyerinin yapısının bozulmasına ve nöron hasarına yol açar (Rom ve ark., 2019). Hipergliseminin, kan beyin bariyerindeki glukoz taşıyıcılarının, down-regülasyonuna ve azalmış ekspresyonuna neden olduğunu bazı çalışmalarda ifade edilmiştir (Pardridge ve ark., 1990, Hou ve ark., 2007). Hiperglisemi ve GLUT etkileşimini araştıran bir çalışmada, hiperglisemi varlığında, kan beyin bariyerindeki taşıyıcı protein konsantrasyonunda % 77 oranında azalma raporlanmıştır. GLUT kapasitesindeki değişikliklere paralel olarak serebral kan akımında da % 44 oranında azalma olduğu ifade edilmiştir (Pardridge ve ark., 1990).

Bir anabolik peptid hormonu olan insülin, vücudun glikoz homeostazında kritik bir role sahiptir. İnsülin reseptörleri karaciğer, iskelet kası, adipoz doku gibi hedef dokuların yanı sıra beyinde özellikle de hipokampus ve serebral kortekste dahil bilişsel alanların yoğun olduğu bölgelerde bulunmaktadır. İnsülinin beyinde gıda alımını düzenlemesi, beslenme davranışlarının yönetimine destek sağlaması, vücut ağırlığının kontrolü, nöronal gelişim ve bilişsel işlevler üzerine etkisi bilinmektedir (Plum ve ark., 2005). İnsülin ayrıca sinaps ve dentrit yapılarında artış, öğrenme ve hafıza faaliyetlerinde de rol oynamaktadır (Banks ve ark., 2012). Deneysel çalışmalarda, farelerde insülin reseptör hasarları meydana geldiğinde, hiperfaji, insülin direnci ve obezite görülmesi, beyindeki insülin sinyalinin, metabolik homeostazın düzenlenmesindeki önemi ortaya koymaktadır (Brunning ve ark., 2000, Obici ve ark., 2002, Milanova ve ark., 2022, Murakami ve ark., 2022). Scherer ve ark., 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında, hipotalamik insülin sinyali artışının, yağ dokusuna sempatik sinir uyarısını azaltarak lipolizi baskıladığını ve novo lipogenezi uyardığını, insülin reseptöründen yoksun farelerde ise yağ dokusunda sınırsız lipoliz ve azalmış novo- lipogenezin gerçekleştiğini bildirmişlerdir. İnsüline dirençli insanlarda, yağ dokusunda artan lipoliz ve bozulmuş lipogenez, sitokinlerin ve lipid metabolitlerinin salınmasına yol açarak sonuçta insülin direncini artırır (Bodis & Roden, 2018). Bu verileri

doğrultusunda, periferik metabolizma ve beyin arasındaki faaliyetlerin düzenlenmesinde insülinin önemli olduğunu ifade etmişlerdir.

3. KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Kognitif fonksiyonlar; algılama, odaklanma, dikkat, hafıza, sorun çözme planlama, görsel yetenek ve dil becerilerini içeren kapsamlı bir tanımlamayı ifade eder. Bu işlevler bir bütünlük içinde gerçekleştirilir. Algılanan bilgi işlenir ve belleğe gönderilir.

Öğrenme ve bellek, beyinde hipokampus, limbik sistem, retiküler alanlarında dahil olduğu kortekste ki pek çok yapının koordineli çalışması sonucu oluşur. Öğrenme iç ve dış uyaranlara karşı gösterilen bir adaptasyondur ve çevreyle etkileşim ve deneyim sonucunda kalıcı davranış değişikliği oluşmasıdır. Kalıcı öğrenmede belleğe ihtiyaç vardır. Bellek bilginin kopyalanması, kodlanması ve ihtiyaç halinde geri çağırılması sürecidir (Zeithamova ve ark., 2019).

Limbik sistem, singulat girus, mamiller cisim, hipokampal girus, mamillo-talamik yol, amigdala ve fornixten oluşur ve bilgilerin, davranışların depolanması, değerlendirilmesi ve bellek süreçlerinde önemli bir alandır. Öğrenme ve hafızada etkili bir diğer yapı olan hipokampus, yeni bilgilerin saklanması ve kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılmasında görev alır (Topolnik & Tampoli, 2022).

4. DİYABETİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

DM, insülin üretememe ve glikozun uygun şekilde kullanılamaması (T1DM) veya bu hormonun üretildiği ancak reseptörleri ile etkileşime giremediği insülin direnci (T2DM) ile ilgili metabolik bir hastalıktır. Her iki durum da kanda yüksek glikoz seviyeleri, artan reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve mikrovasküler anormalliklerden kaynaklanan uç organ hasarı ile sonuçlanır (Marco ve ark., 2015).

Son yıllarda, mikrovasküler değişiklikler ile DM’de ki bilişsel gerileme arasındaki ilişkinin, kan perfüzyonu, nöronal fonksiyon, beyaz cevher mikro yapısı ve metabolik fonksiyon değişiklikleriyle alakalı olabileceğine dair bilgiler raporlanmıştır (Van Bussel ve ark., 2017; Petrie ve ark., 2018; Antal ve ark., 2022). DM’deki diğer bir önemli faktör de kan-beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinin artmasıdır. KBB, merkezi sinir sisteminin (MSS) ortamının korunmasını destekler ve ihtiyaç duyulan besinlerin ulaşmasını sağlarken, toksik maddelerin bariyerden geçişini kısıtlar. KBB’nin bozulması ve bu durumun bilişsel gerileme ile ilişkisi yakın zamanda DM hastalarında gösterilmiştir (Janelidze ve ark., 2017).

Kognitif bozukluk T1DM ve T2DM ‘nin iyi bilinen bir komplikasyondur; ancak mekanizma(lar)ı bilinmemektedir. T1DM diyabetli bireylerin dikkat ve psikomotor hız gibi bilişsel işlevlerinde bozulma olduğunu bildirmiştir (McCrimmon ve ark., 2012).

Yetersiz insülin sekresyonu veya insülin direnci nedeniyle, T2DM hastaları her zaman kan damarları, sinirler, beyin ve diğer doku ve organlarda kronik hasara ve işlev bozukluğuna yol açan hiperglisemik bir durumdadır (Koekkoek ve ark., 2015). Bilişsel gerileme için risk faktörlerinden biri olan diyabet, yalnızca bilişsel bozulma riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda bilişsel bozukluğun bunama gibi daha ciddi aşamalara ilerlemesini de destekler.

Özellikle T2DM, hafif bilişsel bozukluk için yüksek risk faktörüdür (Albai ve ark, 2019). Callisaya ve ark.,(2019) çalışmalarında T2DM tanılı yaşlı bireylerde olmayanlara kıyasla daha fazla bilişsel gerileme olduğunu ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada hatırlama süresinde artış, psikomotor hızda azalma ve hareketlerin geçişinde yavaşlama gibi bilişsel gerilemeler, diyabetli yaşlı bireylerde, aynı yaştaki diyabet tanısı olmayanlara kıyasla anlamlı farklılık göstermiştir (Musen ve ark., 2018).

Glikoza oldukça bağımlı beyinde tekrarlayan disglisemi ataklarının gri madde hacminde azalma, nöronal hasar ve kortikal atrofi gibi yapısal değişikliklerle sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Li ve ark.,2022). Bir diğer çalışmada diyabet tanılı olmayanlarla karşılaştırıldığında diyabetlilerde bilateral prefrontal kortekslerde, para-hipokampal girusta, serebellar kortekste, vermiste, beyin sapında ve bilateral serebellar tonsilde bölgesel gri madde hacmi kaybı olduğu raporlanmıştır (Roy ve ark., 2020). Groeneveld ve ark., (2018) beyin görüntüleme teknikleri kullanarak yaptıkları çalışmalarında T2DM'li bireylerin olmayanlara kıyasla daha belirgin gri cevher atrofisi olduğunu belirtmişlerdir.

Kronik inflamasyon, AH'de olduğu gibi nöronal kayıplarına yol açabilir. Chen ve ark.(2022) çalışmalarında diyabetli farelerin beyindeki prefrontal kortekte, TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin kontrol grubuna göre artış gösterdiğini bildirmiş ve bu durumun kognitif bozulma süreçlerini başlattığını ifade etmişlerdir. Bir çalışmada AH tanısı alan bireylerin beyinlerinde oksidatif stres biyobelirteçleri, normal bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Zhu ve ark.,2004). Oksidatif stres, diyabet komplikasyonlarının yanı sıra insülin direnci gelişimi için önemli bir olaydır. Oksidatif stres, adipositlerde nükleer faktörün GLUT-4 reseptörünün insüline duyarlı elemanına bağlanmasını bozarak gen ekspresyonunu olumsuz etkileyerek GLUT-4 içeriğini azaltabileceği düşünülmektedir (Hurrell & Hsu, 2017).

Jin ve ark. (2018), çalışmalarında diyabetik farelerde diyabetik göstergeler ile bilişsel işlev bozukluğu arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca diyabetli farelerde, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla lokomotor ve bilişsel aktivitelerinde azalma görüldüğü de ifade edilmiştir. Bir başka deneysel diyabet oluşturularak yapılan çalışmada kontrol gruplarına kıyasla, diyabetli gruptaki sıçanlarda öğrenmede bozulma tespit edilmiştir. (Yön B ve ark, 2019). Wu ve ark, 2003, iki yıl süreyle diyabetli hastaları takip etmiş ve

görülen kognitif bozulmaların temelinde diyabete bağlı komplikasyonların olduğunu bildirmişlerdir.

Hiperglisemi-hiperinsülinemi, beyin sempatik sistemindeki norepinefrin düzeylerini düzenlemenin yanı sıra inflamasyonu şiddetlendirir ve oksidatif stresi artırır. Artan inflamatuvar sitokinlerin, serotonin, dopamin, melatonin ve glutamat sinyalini inhibe ederek depresyon gelişiminde rol oynayan nörotransmitter metabolizmasını ve sinaptik plastisiteyi bozduğu da bilinmektedir. Egzersiz yokluğunda zamanla artan plazma insülin seviyesi, hepatositlerde ve çizgili kaslarda lipid damlacıklarının birikmesine neden olarak, glikoz taşıyıcılarının hareketini engelleyerek, obezite nedeniyle insülin direncinde bir artışa neden olduğu ve daha da depresyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (Sarwar ve ark., 2022).

Hiperglisemi beyinde sinir hasarına neden olarak bilişsel gerileme riskini artırabilir (Srikanth ve ark., 2020). Kronik hiperglisemi nöronlar için toksiktir ve oksidatif hasara ve nöronal hasara yol açan ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açar. Enflamasyon ve dislipidemi, bilişsel bozulğa yol açan nöronal hasara neden olabilecek diğer önemli faktörlerdir (Naguib ve ark., 2020). Ayrıca, hiperglisemi granüler hücre büyümesini baskılar ve CA3 bölgesinde ve Dentat girusta nöronal ölümü (nekroz/apoptoz) indükler (Choi ve ark., 2009).

Hiperglisemi, serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumunu hızlandırır ve bu etkisi hücreler için toksiktir. Serbest oksijen radikalleri, Nitrik oksiti (NO), toksit peroksinitrite dönüştürerek, NO' in vazodilatatör etkisini azaltır. SOR varlığında oksidasyon artışı sonucu damarda LDL birikimi de artış gösterir (Idris ve ark, 2006). Sonuçta vasküler demans gelişir, bilişsel bozukluklarla birlikte sinaptik plastisite patolojileri görülür (Galan ve ark, 2009).

Çok sayıda literatür diyabetli hastalardaki bilişsel, psikomotor bozukluklar ile insülin direnci ya da hiperinsülinemi arasında yakın ilişki olduğunu raporlamışlardır (Ejma 2010, Mcnay & Regnagel 2011, Perzy 2011, Ma 2015, Kandimalla 2017, Nguyen ve ark., 2020). Erbaş ve ark.(2018), fruktozdan zengin diyetle besledikleri deney hayvanlarında gelişen karaciğer yağlanması, insülin direnci ve abdominal obezitenin bellek bozulmalarına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bree ve ark. (2014), yaptıkları çalışmalarında kronik hiperglisemik veya hipoglisemik alanların, hipokampusun önemli bölümlerinde yaygın nöronal hasar oluşturarak, hafıza ve bellek süreçlerinde fonksiyon kayıplarına yol açtığını raporlamışlardır.

Yapısal ve hücresel düzeyde, intrakraniyal insülin duyarlılığındaki kronik hiperglisemi aracılı düzensizlikler, hipokampusta hafıza ve sinaptik plastisiteyi bozarak bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilir (Rizzo ve ark., 2022). Ayrıca hiperglisemik ve hiperinsülinemi, potansiyel olarak AH'nin patogene-

zini doğrudan etkileyerek, amiloid-beta ile ilişkili süreçleri ve beyin amiloid klerensini etkileyeceği ifa edilmiştir.

Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, biliş ve T2DM arasındaki bağlantıda glisemik kontrolün önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Çalışmalar, kronik hipergliseminin bunama riskini önemli ölçüde artırdığını ve yemekten 2 saat sonraki kan şekeri ve HbA1c 'deki yükselmelerin bilişsel hasarın derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Li ve Huang., 2016; Xue ve ark., 2019). Ayrıca diyabetik hastalarda hiperglisemi, perisitlerde ve astrositlerde solunum hızını artırarak yüksek ROS üretimine ve oksidatif strese yol açar (Li ve ark.,2018).

Motor komutlar, duyuşsal algılar, hafıza, depolama, matematiksel performans, biliş, dil ve yönetici işlevler gibi insan beyninin entelektüel kapasiteleri büyük ölçüde serebral metabolik aktivitenin derecesine bağlıdır (Watts ve ark., 2018). Diyabete bağlı görülen en yaygın komplikasyonlarından biride nöropatidir. Diyabetin MSS'de genel bilişsel bozukluk, aksonopati, nörodejeneratif ve nörovasküler hastalıklara yol açtığı bilinmektedir (Luna ve ark., 2021). MSS komplikasyonları, diyabetik hastalar ve diyabetli hayvan modellerinde ortaya koyulmuştur (McCarthy ve ark., 2002, Petrak ve ark. 2003, Wrighten ve ark. 2009, Rodriquez ve ark.,2022). Yapılan bir çalışmada, T1DM ve T2DM hastalarının, aynı yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla kognitif fonksiyonlarında bozulmalar görülmüştür (Greenwood & Winocur 2005). Bir diğer çalışmada ise bu durumun nedenin tekrarlayan hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarının olduğu bildirilmiştir (Kodl & Seaquist 2008). Kronik hiperglisemi IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini uyurabildiği ve bu durumun glukotoksisteyi daha da artırdığı literatürde ki bilgiler arasındadır. (Al-Rashed ve ark., 2020). Syrine ve ark., 2022 yılında yaptıkları özefagus motilite bozukluğu ve diyabet ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, özefagus motilite bozukluğunun özellikle T2DM hastalarında daha yaygın görüldüğünü ve bu duruma parasempatik otonom disfonksiyonun yol açtığını bildirmişlerdir.

Diyabetin kognitif gerileme ve demans için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diyabetli bireylerin bilişsel gerileme, bilişsel bozulma veya bunama geliştirme olasılığı diyabeti olmayanlara göre 1,5-2,0 kat daha fazladır (Biessels & Despa, 2018 ; Ennis ve ark., 2020 ; Willmann ve ark., 2020)

Xue ve ark.,(2019) 144 prospektif çalışmanın meta-analizini yaptıkları çalışmalarında, diyabeti olanların diyabeti olmayanlara kıyasla %25-91 oranında daha yüksek demans gelişme riskine sahip olduğunu ifade etmişlerdir.

Chatterjee ve ark, 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada diyabeti olmayan hastalara kıyasla, T2DM -hastası bireylerin demansa yakalanma riski % 50 daha fazla bulunmuştur. Günümüzde bazı bilim insanları bu hastalıklar arasında ki potansiyel endokrin ilişkiyi vurgulamak adına, Alzheimer hastalığı-

nı (AH), Tip3 diyabet olarak isimlendirmeye başlamışlardır (Nguyen ve ark., 2020; Janoutova ve ark., 2022; Michailidis ve ark., 2022).

Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemiden kaynaklanan metabolik dengesizlikler, oksidatif stresi, enflamasyonu ve endotelial hasarı destekleyerek serebrovasküler ateroskleroza ve nörodejeneratif hasarı hızlandırarak kognitif işlev bozukluğunu ve demansı daha da artırır (Gasper ve ark., 2016; Milstein & Ferris., 2021; Rizzo ve ark., 2022).

Glenfatik sistem, interstisyel metabolik atığın beyin parankiminden temizlenmesini sağlayan bir Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) / Parankimal İnterstisyel Sıvının (ISF) drenaj sistemidir (Lee ve ark., 2015). Son zamanlarda diyabet ve demans ilişkisini araştıran çalışmalar pek çok çalışma glenfatik sistem ve diyabet ilişkisi üzerine odaklanmıştır (Rasmussen ve ark., 2018, Zhang ve ark., 2019). Yang ve ark., 2020 yılında T2DM ve glenfatik sistem ilişkisini MR tekniği kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında, T2DM' in interstisyel sıvı klirensinde bozulmaya yol açtığı ve bu durumun AH giden süreci başlatabileceği fikrini paylaşmışlardır.

Fizyolojik uyku, glenfatik sistemin yeterli şekilde çalışması için gereklidir ve bu nedenle uyku bozukluklarının beyinde amiloid beta (A β) birikimini kolaylaştırarak AH'ye yol açabildiği düşünülmektedir. Benzer şekilde diyabetin hipokampus ve hipotalamusta interstisyel sıvının temizlenmesinin baskılandığı bilinmektedir ve bu nedenle diyabetle glenfatik sistemin bozulmuş fonksiyonu ve kognitif bozukluk arasında bir ilişki bulunduğu fikri ortaya atılmıştır (Jiang ve ark., 2017).

Hipogliseminin nöronal etkilerini araştıran hayvan çalışmaları, şiddetli hipogliseminin, nöronal glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, nöronal çinko salınımı, poli (ADP-riboz) polimeraz-1 aktivasyonu dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla önemli beyin hasarına yol açtığını göstermiştir (McNeilly ve ark., 2016; Zhou ve ark., 2018).

Tucker ve ark. (2019), yaptıkları bir meta-analiz çalışmasına göre bilişsel bozulmanın HbA1c ile ilişkili olduğu ve ilerleyen yaşla birlikte görülen psikomotor aktivitede ve bilişsel yetide zayıflamada hipogliseminin etkisi olabileceği ifade edilmiştir. Chaytor ve ark. (2019) yaptıkları çalışmalarına göre paylaştıkları, şiddetli hipoglisemi ataklarının bilişsel işlevi geriletmediği bilgisi diğer çalışma sonucunu destekler niteliktedir. Bir diğer araştırma hipogliseminin diyabetik farelerde hipokampal sinaptik hasar ve takiben bilişsel gerileme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Zhou ve ark., 2018). Kısa süreli hafif hipoglisemi, geri dönüşümlü bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilirken, sürekli veya şiddetli hipoglisemi, beyin yapısını daha da bozan ve bilişsel işlevde değişikliklere yol açan kalıcı nöronal hasara neden olabilir (Jackson ve ark., 2018). Bir araştırma 12 ay içinde şiddetli hipoglisemi atağı yaşayan bireylerin

bilişsel performans puanlarının ve hafıza test puanlarının, atak geçirmeyen gruba kıyasla daha düşük olduğu sonucunu bildirmiştir (Lacy, 2020).

Sonuç olarak diyabet sık görülen ve ciddi komplikasyonları ile MSS'ni etkileyen önemli bir hastalıktır. Hem T1DM hem de T2DM, bilişsel işlevde hafif ila orta dereceli azalmalarla ilişkilidir. T1DM ve T2DM arasındaki kognitif bozukluğun altında yatan patofizyolojide önemli farklılıklar vardır. T1DM genellikle erken yaşta teşhis edilir ve beyin gelişimi üzerinde etkileri olabilir. Kronik hiperglisemi ve mikrovasküler komplikasyonlar, hem T1DM hem de T2DM için ortak olan önemli risk faktörleridir. T2DM genellikle daha ileri yaşlarda teşhis edilir ve genellikle obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilendirilir ve bunların tümü beyin üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir. Diyabet erken tanı ile farkedilebilen, egzersiz, beslenme ve ilaç tedavileriyle yönetilebilen bir metabolik hastalıktır. Bireylerin diyabet hastalığına dair farkındalığı ve bilgi düzeyi artırılarak, diyabet önlenabilir ve ayrıca bireye yaşam kalitesini artıracak özyönetim becerisi de kazandırılabilir.

KAYNAKÇA

- American Diabetes Association (ADA); Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2 (2023); 33 (Supplement_1): S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Albai, O., Frandes, M., Timar, R., Roman, D., & Timar, B. (2019). Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 167–175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S189905>
- Al-Rashed, F., Sindhu, S., Arefanian, H., Al Madhoun, A., Kochumon, S., Thomas, R., Al-Kandari, S., Alghaith, A., Jacob, T., Al-Mulla, F., & Ahmad, R. (2020). Repetitive Intermittent Hyperglycemia Drives the M1 Polarization and Inflammatory Responses in THP-1 Macrophages Through the Mechanism Involving the TLR4-IRF5 Pathway. *Cells*, 9(8), 1892. <https://doi.org/10.3390/cells9081892>
- Antal, B., McMahon, L. P., Sultan, S. F., Lithen, A., Wexler, D. J., Dickerson, B., Ratai, E. M., & Mujica-Parodi, L. R. (2022). Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *eLife*, 11, e73138. <https://doi.org/10.7554/eLife.73138>
- Bahiru, E., Hsiao, R., Phillipson, D., & Watson, K. E. (2021). Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Current cardiology reports*, 23(4), 26. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01455-w>
- Banks, W. A., Owen, J. B., & Erickson, M. A. (2012). Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacology & therapeutics*, 136(1), 82–93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
- Biessels, G. J., & Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591–604.
- Bódis, K., & Roden, M. (2018). Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *European journal of clinical investigation*, 48(11), e13017. <https://doi.org/10.1111/eci.13017>
- Brüning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P. C., Klein, R., Krone, W., Müller-Wieland, D., & Kahn, C. R. (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science (New York, N.Y.)*, 289(5487), 2122–2125. <https://doi.org/10.1126/science.289.5487.2122>
- Callisaya, M. L., Beare, R., Moran, C., Phan, T., Wang, W., & Srikanth, V. K. (2019). Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia*, 62(3), 448–458. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4778-9>
- Chatterjee, S., Peters, S. A., Woodward, M., Mejia Arango, S., Batty, G. D., Beckett, N., Beiser, A., Borenstein, A. R., Crane, P. K., Haan, M., Hassing, L. B., Hayden, K. M., Kiyohara, Y., Larson, E. B., Li, C. Y., Ninomiya, T., Ohara, T., Peters,

- R., Russ, T. C., Seshadri, S., ... Huxley, R. R. (2016). Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes care*, 39(2), 300–307. <https://doi.org/10.2337/dc15-1588>
- Chaytor, N. S., Barbosa-Leiker, C., Ryan, C. M., Germine, L. T., Hirsch, I. B., & Weinstock, R. S. (2019). Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(1), 91–97.
- Chen, X., Famurewa, A. C., Tang, J., Olatunde, O. O., & Olatunji, O. J. (2022). Hyperoside attenuates neuroinflammation, cognitive impairment and oxidative stress via suppressing TNF- α /NF- κ B/caspase-3 signaling in type 2 diabetes rats. *Nutritional neuroscience*, 25(8), 1774–1784. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1901047>
- Choi, J. H., Hwang, I. K., Yi, S. S., Yoo, K. Y., Lee, C. H., Shin, H. C., ... & Won, M. H. (2009). Effects of streptozotocin-induced type 1 diabetes on cell proliferation and neuronal differentiation in the dentate gyrus; correlation with memory impairment. *Korean Journal of Anatomy*, 42(1), 41–48.
- Ejma, M. Neurologiczne powikłania cukrzycy. *Pol. Przegl. Neurol.* 2010, 6, 179–189
- Ennis, G. E., Saelzler, U., Umpierrez, G. E., & Moffat, S. D. (2020). Prediabetes and working memory in older adults. *Brain and neuroscience advances*, 4, 2398212820961725. <https://doi.org/10.1177/2398212820961725>
- Erbaş, O., Sarac, F., Aktuğ, H., & Peker, G. (2014). Detection of impaired cognitive function in rat with hepatosteatosi model and improving effect of GLP-1 analogs (exenatide) on cognitive function in hepatosteatosi. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 946265. <https://doi.org/10.1155/2014/946265>
- Galan, B. E., Zoungas, S., Chalmers, J., Anderson, C., Dufouil, C., Pillai, A., Cooper, M., Grobbee, D. E., Hackett, M., Hamet, P., Heller, S. R., Lisheng, L., MacMahon, S., Mancia, G., Neal, B., Pan, C. Y., Patel, A., Poulter, N., Travert, F., Woodward, M., ... ADVANCE Collaborative group (2009). Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*, 52(11), 2328–2336. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1484-7>
- Gaspar, J. M., Baptista, F. I., Macedo, M. P., & Ambrósio, A. F. (2016). Inside the Diabetic Brain: Role of Different Players Involved in Cognitive Decline. *ACS chemical neuroscience*, 7(2), 131–142. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00240>
- Greenwood, C. E., & Winocur, G. (2005). High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.017>
- Groeneveld, O., Reijmer, Y., Heinen, R., Kuij, H., Koekkoek, P., Janssen, J., Rutten, G., Kappelle, L., Biessels, G., & COG-ID study group (2018). Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* :

- NMCD, 28(12), 1253–1260. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.07.008>
- Hazari, M. A. H., Reddy, B. R., Uzma, N., & Kumar, B. S. (2015). Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 3(1), 19–24.
- Hou, W. K., Xian, Y. X., Zhang, L., Lai, H., Hou, X. G., Xu, Y. X., Yu, T., Xu, F. Y., Song, J., Fu, C. L., Zhang, W. W., & Chen, L. (2007). Influence of blood glucose on the expression of glucose trans- porter proteins 1 and 3 in the brain of diabetic rats. *Chinese medical journal*, 120(19), 1704–1709.
- Howarth C, et al. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1222–1232.
- Hurrle, S., & Hsu, W. H. (2017). The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical journal*, 40(5), 257–262.
- Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006;60(1):48–56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00682.x>
- International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas 2021 10th ed. Retrieved from <http://www.diabetesatlas.org/resources/2021-atlas.html>. ET: 10.05.2023
- Jackson, D. A., Michael, T., Vieira de Abreu, A., Agrawal, R., Bortolato, M., & Fisher, S. J. (2018). Prevention of severe hypoglycemia-induced brain damage and cognitive impairment with verapamil. *Diabetes*, 67(10), 2107–2112.
- Janelidze, S., Hertze, J., Nägga, K., Nilsson, K., Nilsson, C., Wennström, M., ... & Swedish BioFINDER Study Group. (2017). Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype. *Neurobiology of aging*, 51, 104–112.
- Janoutová, J., Machaczka, O., Zatloukalová, A., & Janout, V. (2022). Is Alzheimer’s disease a type 3 diabetes? A review. *Central European journal of public health*, 30(3), 139–143. <https://doi.org/10.21101/cejph.a7238>
- Jiang, Q., Zhang, L., Ding, G., Davoodi-Bojd, E., Li, Q., Li, L., Sadry, N., Nedergaard, M., Chopp, M., & Zhang, Z. (2017). Impairment of the glymphatic system after diabetes. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(4), 1326–1337. <https://doi.org/10.1177/0271678X16654702>
- Jin, L., Li, Y. P., Feng, Q., Ren, L., Wang, F., Bo, G. J., & Wang, L. (2018). Cognitive deficits and Alzheimer-like neuropathological impairments during adolescence in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Neural regeneration research*, 13(11), 1995–2004. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.239448>
- Kandimalla, R., Thirumala, V., & Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer’s disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1078–1089. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.08.018>
- Kodl, C. T., & Seaquist, E. R. (2008). Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 29(4), 494–511. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0034>
- Koekkoek, PS, Kappelle, LJ, van den Berg, E., Rutten, GE ve Biessels, GJ (2015). Di-

abetes mellituslu hastalarda bilişsel işlev: günlük bakım için rehberlik. *Lancet Nörolojisi*, 14 (3), 329-340.

- Lacy, M. E., Gilsanz, P., Eng, C., Beeri, M. S., Karter, A. J., & Whitmer, R. A. (2020). Severe hypoglycemia and cognitive function in older adults with type 1 diabetes: the Study of Longevity in Diabetes (SOLID). *Diabetes Care*, 43(3), 541-548.
- Lee, H., Xie, L., Yu, M., Kang, H., Feng, T., Deane, R., Logan, J., Nedergaard, M., & Benveniste, H. (2015). The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(31), 11034-11044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015>
- Li, C. Y., Kuo, C. L., Chang, Y. H., Lu, C. L., Martini, S., & Hou, W. H. (2022). Association between trajectory of severe hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes: A population-based study. *Journal of Epidemiology*, 32(9), 423-430.
- Li, W., & Huang, E. (2016). An update on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(2), 393-402.
- Li, W., Choudhury, G. R., Winters, A., Prah, J., Lin, W., Liu, R., & Yang, S. H. (2018). Hyperglycemia alters astrocyte metabolism and inhibits astrocyte proliferation. *Aging and disease*, 9(4), 674.
- Luna, R., Talanki Manjunatha, R., Bollu, B., Jhaveri, S., Avanthika, C., Reddy, N., Saha, T., & Gandhi, F. (2021). A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*, 13(10), e19142. <https://doi.org/10.7759/cureus.19142>
- Ma, L., Wang, J., & Li, Y. (2015). Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 444, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.027>
- Marco, E. D., Jha, J. C., Sharma, A., Wilkinson-Berka, J. L., Jandeleit-Dahm, K. A., & de Haan, J. B. (2015). Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications?. *Clinical Science*, 129(2), 199-216.
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M., & Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet (London, England)*, 379(9833), 2291-2299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)
- McNay, E. C., & Recknagel, A. K. (2011). Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiology of learning and memory*, 96(3), 432-442. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.08.005>
- McNeilly, A. D., Gallagher, J. R., Dinkova-Kostova, A. T., Hayes, J. D., Sharkey, J., Ashford, M. L., & McCrimmon, R. J. (2016). Nrf2-mediated neuroprotection against recurrent hypoglycemia is insufficient to prevent cognitive impairment in a rodent model of type 1 diabetes. *Diabetes*, 65(10), 3151-3160.
- Michailidis, M., Moraitou, D., Tata, D. A., Kalinderi, K., Papamitsou, T., & Papaliagkas, V. (2022). Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophy-

- siological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2687. <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
- Milanova, I. V., Korpel, N. L., Correa-da-Silva, F., Berends, E., Osman, S., la Fleur, S. E., Fliers, E., Kalsbeek, A., & Yi, C. X. (2022). Loss of Microglial Insulin Receptor Leads to Sex-Dependent Metabolic Disorders in Obese Mice. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 2933. <https://doi.org/10.3390/ijms23062933>
- Milstein, J. L., & Ferris, H. A. (2021). The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Molecular Metabolism*, 52, 101234.
- Murakami, T., Inagaki, N., & Kondoh, H. (2022). Cellular Senescence in Diabetes Mellitus: Distinct Senotherapeutic Strategies for Adipose Tissue and Pancreatic β Cells. *Frontiers in endocrinology*, 13, 869414. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869414>
- Musen, G., Tinsley, L. J., Marcinkowski, K. A., Pober, D., Sun, J. K., Khatri, M., ... & Keenan, H. A. (2018). Cognitive function deficits associated with long-duration type 1 diabetes and vascular complications. *Diabetes Care*, 41(8), 1749-1756.
- Naguib, R., Soliman, E. S., Neimatallah, F. M., AlKhudhairi, N. S., ALGhamdi, A. M., Almosa, R. S., ... & Elmorshedy, H. (2020). Cognitive impairment among patients with diabetes in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Middle East Current Psychiatry*, 27(1), 1-11.
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Giau, V. V. (2020). Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3165. <https://doi.org/10.3390/ijms21093165>
- Obici, S., Zhang, B. B., Karkanias, G., & Rossetti, L. (2002). Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nature medicine*, 8(12), 1376-1382. <https://doi.org/10.1038/nm1202-798>
- Olgun N, Çelik S. Endokrin Sistem -Metabolizma Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. In: Olgun N, Çelik S, editors. Tüm Yönleriyle İç Hastalıkları Hemşireliği. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2021. p. 295-362.
- Pardridge WM, Triguero D, Farrell CR (1990) Downregulation of blood-brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes* 39(9):1040-1044
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Plum, L., Schubert, M., & Brüning, J. C. (2005). The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 16(2), 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.01.008>
- Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 1016-1024. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1)

- Reagan, L. P., Rosell, D. R., Alves, S. E., Hoskin, E. K., McCall, A. L., Charron, M. J., & McEwen, B. S. (2002). GLUT8 glucose transporter is localized to excitatory and inhibitory neurons in the rat hippocampus. *Brain research*, 932(1-2), 129–134. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02308-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02308-9).
- Rizzo, M. R., Di Meo, I., Polito, R., Auriemma, M. C., Gambardella, A., di Mauro, G., ... & Paolisso, G. (2022). Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacological Research*, 106062.
- Rodríguez-Pérez, M. D., Pérez de Algaba, I., Martín-Aurióles, E., Arrebola, M. M., Ortega-Hombrados, L., Verdugo, C., Fernández-Prior, M. Á., Bermúdez-Oria, A., De La Cruz, J. P., & González-Correa, J. A. (2022). Neuroprotective Effect of 3',4'-Dihydroxyphenylglycol in Type-1-like Diabetic Rats-Influence of the Hydroxytyrosol/3',4'-dihydroxyphenylglycol Ratio. *Nutrients*, 14(6), 1146. <https://doi.org/10.3390/nu14061146>
- Rom, S., Zuluaga-Ramirez, V., Gajghate, S., Seliga, A., Winfield, M., Heldt, N. A., Kolpakov, M. A., Bashkirova, Y. V., Sabri, A. K., & Persidsky, Y. (2019). Hyperglycemia-Driven Neuroinflammation Compromises BBB Leading to Memory Loss in Both Diabetes Mellitus (DM) Type 1 and Type 2 Mouse Models. *Molecular neurobiology*, 56(3), 1883–1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>
- Roy, B., Ehlert, L., Mullur, R., Freeby, M. J., Woo, M. A., Kumar, R., & Choi, S. (2020). Regional brain gray matter changes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*, 10(1), 1-13.
- Sarwar, H., Rafiqi, S. I., Ahmad, S., Jinna, S., Khan, S. A., Karim, T., Qureshi, O., Zahid, Z. A., Elhai, J. D., Levine, J. C., Naqvi, S. J., Jaume, J. C., & Imam, S. (2022). Hyperinsulinemia Associated Depression. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, 15, 11795514221090244. <https://doi.org/10.1177/11795514221090244>
- Satman, İ. (2018). Vakalarla Diyabet-2018, Yılmaz C., Editör, İstanbul Pelikan Tıp & Teknik Kitapçılık, İstanbul, ss.35-47.
- Scherer, T., O'Hare, J., Diggs-Andrews, K., Schweiger, M., Cheng, B., Lindtner, C., Zielinski, E., Vempati, P., Su, K., Dighe, S., Milsom, T., Puchowicz, M., Scheja, L., Zechner, R., Fisher, S. J., Previs, S. F., & Buettner, C. (2011). Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell metabolism*, 13(2), 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.008>
- Shah, K., Desilva, S., & Abbruscato, T. (2012). The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 13(10), 12629–12655. <https://doi.org/10.3390/ijms131012629>.
- Srikanth, V., Sinclair, A. J., Hill-Briggs, F., Moran, C., & Biessels, G. J. (2020). Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(6), 535–545. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30118-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30118-2)
- Syrine, G., Mariem, M. K., Hend, K., & Imed, L. (2022). Relationship Between Esophageal Motility Disorders and Autonomic Nervous System in Diabetic Pa-

- tients: Pilot North African Study. *American journal of men's health*, 16(3), 15579883221098588. <https://doi.org/10.1177/15579883221098588>
- Topolnik, L., & Tamboli, S. (2022). The role of inhibitory circuits in hippocampal memory processing. *Nature reviews. Neuroscience*, 23(8), 476–492. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00599-0>
- Tucker-Drob, E. M., Brandmaier, A. M., & Lindenberger, U. (2019). Coupled cognitive changes in adulthood: A meta-analysis. *Psychological bulletin*, 145(3), 273.
- Van Bussel, F. C., Backes, W. H., Hofman, P. A., Van Oostenbrugge, R. J., Van Boxtel, M. P., Verhey, F. R., ... & Jansen, J. F. (2017). Cerebral pathology and cognition in diabetes: the merits of multiparametric neuroimaging. *Frontiers in neuroscience*, 11, 188.
- Watts, M. E., Pocock, R., & Claudianos, C. (2018). Brain energy and oxygen metabolism: emerging role in normal function and disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 216.
- Wu, JH., Haan, MN., Liang, J., Ghosh, D., Gonzalez, HM., Herman, WH. (2003). Impact of diabetes on cognitive function among older Latinos. A population-based cohort study. *J Clin Epidemiol*, 56: 686–693.
- Xue, M., Xu, W., Ou, Y. N., Cao, X. P., Tan, M. S., Tan, L., & Yu, J. T. (2019). Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing research reviews*, 55, 100944.
- Yang, G., Deng, N., Liu, Y., Gu, Y., & Yao, X. (2020). Evaluation of Glymphatic System Using Diffusion MR Technique in T2DM Cases. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 300. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00300>
- Yön, B., Belviranlı, M., & Okudan, N. (2019). The effect of silymarin supplementation on cognitive impairment induced by diabetes in rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 30(4), 10.1515/jbcpp-2018-0109. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0109>
- Zeithamova, D., Mack, M. L., Braunlich, K., Davis, T., Seger, C. A., van Kesteren, M. T. R., & Wutz, A. (2019). Brain Mechanisms of Concept Learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 39(42), 8259–8266. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1166-19.2019>
- Zhang, L., Chopp, M., Jiang, Q., & Zhang, Z. (2019). Role of the glymphatic system in ageing and diabetes mellitus impaired cognitive function. *Stroke and vascular neurology*, 4(2), 90–92. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000203>
- Zhou, Y., Huang, L., Zheng, W., An, J., Zhan, Z., Wang, L., ... & Liu, L. (2018). Recurrent nonsevere hypoglycemia exacerbates imbalance of mitochondrial homeostasis leading to synapse injury and cognitive deficit in diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 315(5), E973-E986.
- Zhu, X., et al., Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2004. 1000(1-2): p. 32-9.

Bölüm 13

YAŞAMI TEHDİT EDEN HPV'YE DİKKAT!*

Mehtap YILDIZ¹

Tuğba YILMAZ ESENCAN²

1 Ebe, Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı,
Yüksek Lisans Öğrencisi, mehtap.yildiz2021@gmail.com,
ORCID ID: 0009-0004-7226-5822

2 Dr. Öğr. Üyesi, Ebe, Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ebelik Anabilim Dalı, tugba.yilmazesencan@uskudar.edu.tr,
ORCID ID: 0000-0002-8748-0793

*Bu çalışma 12-15 Ekim tarihleri arasında 2. Uluslararası Sağlık
Araştırmaları Kongresinde (ICOHER'22) sözel olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Her yıl dünyada pek çok kadın kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2020 verilerine göre; dünya genelinde kanser nedeniyle ölüm oranlarının son yıllarda giderek arttığı görülmüş olup, 2012 de 14,1 milyon yeni vaka ve kansere bağlı ölüm 8,2 milyon iken; 2020 yılında 19,3 milyon yeni vaka ve 10 milyon ölüme ulaşmıştır. 2040 yılında gelindiğinde bu sayıların artarak 28,4 milyon yeni kanser vakasının ekleneceği tahmin edilmektedir (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2020). Türkiye’de ise; Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2020 yılı verilerine göre; 2018 yeni kanser vaka sayısı 210.537 ve kansere bağlı ölüm 116.710 iken; 2020 yılında bu sayı 233.834 yeni vaka ve kansere bağlı ölüm 126.335 olarak bildirilmiştir (Özdoğan, 2021)

Kadınlarda kanser türleri arasında mortaliteye sebep olma açısından serviks kanseri dünya genelinde 3. sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise serviks kanserleri; kadınlarda görülen kanserler arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır (Bray vd., 2018). Serviks kanserinin %90’ından fazlasında teşhis edilen Human papilloma virüsü (HPV), kadın kanserlerinden sorumlu en yaygın virüstür. Bunun yanı sıra HPV enfeksiyonu, kutanöz ve anogenital siğiller, genital ve üst solunum yolu kanserleri dahil olmak üzere birçok farklı hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kombe Kombe, vd., 2021). HPV’ye cinsel olarak aktif kadın ve erkeklerin çoğunun hayatlarının bir döneminde maruz kaldığı ve çoğunlukla 25 yaşın altındaki kişilerde daha fazla oranda görüldüğü tespit edilmiştir (Patel vd., 2013; Yanofsky vd., 2012). Kansere sebep olma açısından HPV 16 ve HPV 18 riskli bilinse de HPV’nin 31,33,52 ve 58 türleri sitolojiden bağımsız olarak $\geq$ CIN 3 riskinin HPV 18’e oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Katki vd., 2013). Ayrıca pek çok çalışmada ise HPV 16’ dan sonra HPV 33 ün $\geq$ CIN 2 gelişiminde 2.en sık karşılaşılan HPV türü olduğu vurgulanmıştır (Schiffman vd., 2015; Thomsen vd., 2015; Wheeler vd., 2014)

HPV enfeksiyonunun beraberinde getirdiği fiziksel sorunların yanı sıra, psikolojik, emosyonel ve finansal sorunlara da sebebiyet verdiği görülmüş olup, HPV tarama sonucu pozitif olan kadınların kanser olma korkusu nedeniyle kaygı ve anksiyete yaşadığı, cinsel disfonksiyon ve maddi zorluklar gibi sorunlarla karşı karşıya kaldığı görülmüştür (Mercan vd., 2019). HPV ve zararlarından korunma noktasında primer korunma çok önemli olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle ACOG 2022 yılında yayınladığı son bildiride kadınların erken tanı için düzenli aralıklarla tarama testlerini yaptırmaları, HPV aşısı yaptırmaları ve sağlıklı yaşam davranışları kazanma gibi tedbirlerle bu enfeksiyondan korunmalarının mümkün olduğunu bildirmiştir (The American College of Obstetricians and Gynecologist [ACOG], 2022).

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV) VE ÇEŞİTLERİ NELERDİR?

HPV çift sarmallı ve zarfsız DNA yapısına sahip bir virüstür. 200'den fazla genotipi tanımlanmış olup bunlardan 40 türü genital sistemde enfeksiyona sebep olmaktadır. HPV virüsü genellikle cinsel yolla bulaşır fakat ciltten cilde veya mukozadan mukozaya da temas yoluyla yayıldığı da saptanmıştır (Patel vd., 2013; Yanofsky vd., 2012).

HPV virüsü çoğunlukla kalıcı değildir ve hastalık yapmaz. HPV'nin %10-15'i kalıcıdır ve bu kalıcı virüslerin %10 ila %15'i kanserle sonuçlanır. Genital siğillerin yaklaşık %90'nına HPV tip 6 ve 11 sebep olurken, HPV tip 16 ve 18 ise servikal kanserlerden sorumlu tutulmaktadır (Gravitt PE vd., 2013; Harden vd., 2017; Leszczyszyn vd., 2014). HPV tipleri risk açısından 3 kategoriale değerlendirilir.

Bunlar;

- Düşük riskli HPV (Tip 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81) benign lezyon ve genital siğillere sebep olabilirler
- Olası yüksek riskli HPV (Tip 26,53,66)
- Yüksek riskli HPV (Tip 16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82, erkek ve kadında anogenital ve orofaringeal kanserlerle ilişkili olabilmektedir (Castellsagué vd., 2015; Çetin, vd., 2014).

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV) RİSK GRUPLARI

HPV virüsü cinsel olarak aktif olan kadın ve erkeklerde farkında olmadan en az bir kez dahi olsa yaşamış olabildiği gizemli bir virüstür. Gençlerde daha sık görülmekle birlikte ileri yaş gruplarında riskin daha çok arttığı bir hastalık türüdür (Patel vd., 2013; Yanofsky vd., 2012).

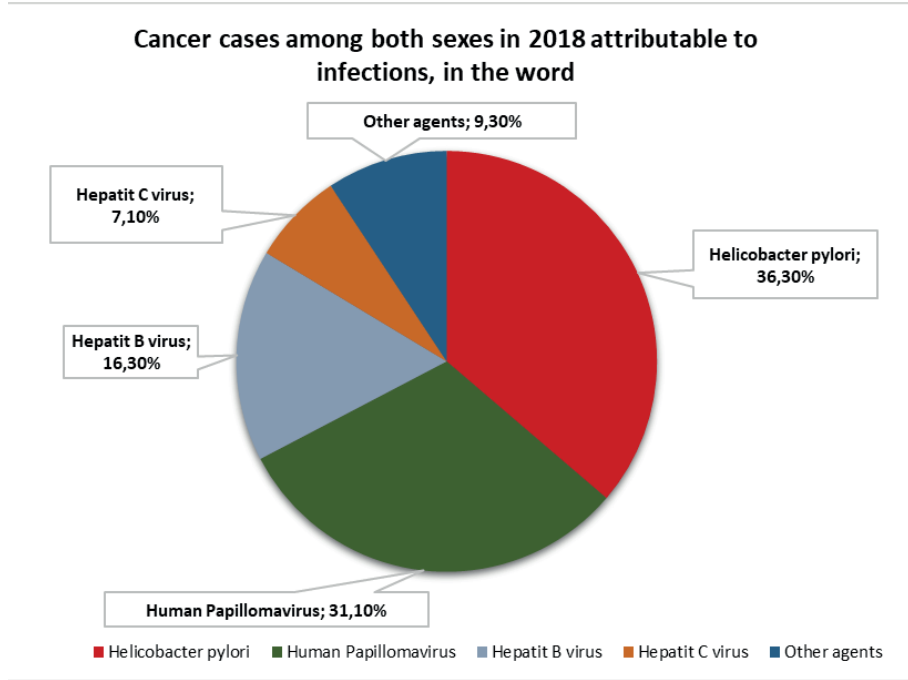
Genel olarak yapılan çalışmalar bize gösteriyor ki; HPV enfeksiyonunda risk faktörleri olarak;

- Erken yaşta cinsel ilişkiye girme ve birden fazla cinsel partnere sahip olmak,
- Üçten fazla gebelik öyküsü ve ilk gebelik yaşının 20'nin altında olma durumu,
- Doğum travmaları, düşük, kürtaj, servikal travma öyküsüne sahip olmak,
- Uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımı,
- Sigara kullanımı ve immün sistemi baskılayıcı hastalığa sahip olma gibi durumların riski daha fazla arttıran durumlar olduğu tespit edilmiştir (Demir F., 2019; Demir M. K., 2019; İtarat, vd., 2019; Karaoğlu, 2016; Pourmohsen vd., 2018). Ayrıca yapılan bir çalışmada ortak kullanım alanları olan

havuz ve tuvaletlerinde HPV bulaş riskini arttığı görülmüştür (Kocasaraç, 2019).

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV) VE SERVİKAL KANSER PREVELANSI

HPV virüsü dünya genelinde kansere yol açan enfeksiyonların %31,1'ni oluşturmaktadır (Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), 2018). HPV prevalansı nüfus yoğunluğuna ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada HPV prevalansı; Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %12,9-%86,0 oranları arasında değiştiği ve ortalama HPV prevalansının %49,1 olduğu belirtilmektedir (Skoulakis vd., 2019).



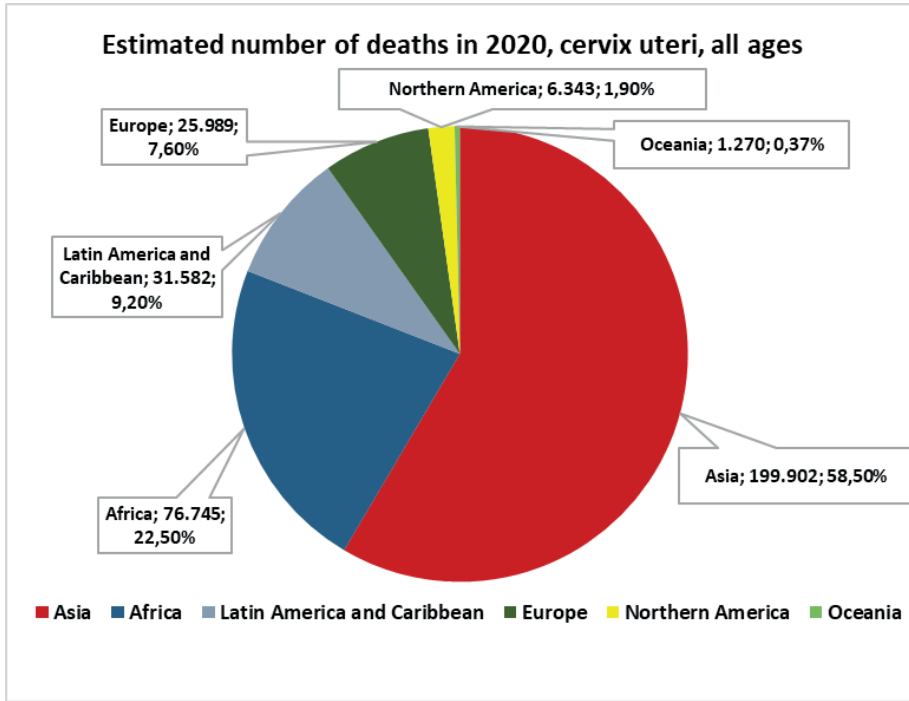
Şekil-1. *Kansere Yol Açan Virüs Oranları (GLOBOCAN, Cancer Attributable to Infection, 2018)*

Katalan Onkoloji Enstitüsü ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajan-sının 2019 Türkiye raporuna göre; HPV ve HPV ile bağlantılı hastalıklarda HPV tip 16 ve 18 prevalansı %4,2-%67,6 oranları arasında değiştiği belirtil-mektedir (HPV Information Centre, 2023). Servikal kanserler ise dünya ge-nelinde; 100.000'de 7.3 oranıyla kadınlarda mortaliteye sebep olan 3.kanser türüdür (GLOBOCAN, 2020). Ayrıca 2020 yılında servikal kanser nedeniyle ölümlerin tahmini olarak %58.5'i Asya'da, %22.5'i Afrika'da, %7.6'si Avru-pa'da meydana gelmiştir (World Health Organization (WHO), 2020). Yine bu verilere göre 2020 yılında dünya genelinde, 604.127 kadının servikal kanser tespit edildiği ve 341.831 kadınında servikal kanser nedeniyle yaşamını yitir-

diği bildirilmektedir (Sung, vd., 2021). 2018 yılında 18 milyon kişinin kansere yakalandığı tahmin edilmektedir (Bray vd., 2018).

Türkiye’de ise servikal kanser insidansı 2020 yılında 4,3/100.000 oranı ile kadınlarda en sık görülen dokuzuncu kanser türüdür. Jinekolojik kanserler içinde ise serviks kanseri; endometrium ve over kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (Bora Başara vd.,2021).

2018 de Hançer ve arkadaşlarının 2.234 kadınla yaptığı bir çalışmada servikal smear örneklerinden 850 (yani %38,05) kadında HPV pozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada HPV sonucu pozitif olan 850 kadından HPV 16 tespit edilen kişi sayısı 143 yani (%16,82) olmakla birlikte en çok görülen HPV türü olmuştur. HPV 6 türü 107 (%12,59) kişide, HPV-39 türü 64(%7,58)kişide, HPV-59 türü 54’ü (%6,59)kişide, HPV-52 ve HPV-18 türleri ise sırasıyla 56 ve 54 vaka (%6,4; %6,35) görülmüştür (Hancer vd., 2018).



Total: 341.831

Şekil-2. Serviks Kanseri Ölüm Oranları (GLOBOCAN, Cervix Cancer Estimated Number Of Deaths: World,2020)

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS-HPV VE SERVİKAL KANSER BELİRTİLERİ

HPV enfeksiyonunun başlıca 3 tane klinik aşaması vardır. Bunlar; latent, subklinik ve klinik aşamalarıdır. Latent dönemde, hastalığın hiçbir bulgusu yoktur; sadece ultrasensitif PCR teknikleri ile HPV DNA'sı tespit edilir (Tekbaş, 2014). Gözle görülebilen lezyonlar ya da genital kondilomların olduğu dönem klinik dönem olarak adlandırılır (Öztürk, 2012).

Serviks kanserinin en belirgin bulguları; ağrısız kanama ve sulu kanlı vajinal akıntıdır. Erken dönem belirtileri; anormal vajinal kanama, postkoital veya postmenopozal kanama, bel ve kasık ağrısı, menstrual siklus arası lekelenmeler, menstrual kanamaların normalden daha ağrılı ve uzun sürmesi, pelvik muayene sonrası kanama, disparonidir. İleri dönem evrelerinde ise; kilo kaybı, anemi, kötü kokulu vajinal akıntı, idrar yapmada güçlük, genital ve anal mukozalarda karnabahara benzer görünüm ve bacak ödemi görülebilir (Aref-Adib & Freeman-Wang, 2016; Avcı Alp & Bozdayı, 2013). Bimanuel muayene ile enfekte doku sert, girintili çıkıntılı, pürütlü olarak palpe edilir. Sitolojik ve kolposkopik muayeneler ile servikal lezyon ve erken evre kanserinin erken tanısını tespit edilir (Sevil & Ertem, 2016; Taşkın, 2012.).

HPV İLE İLİŞKİLİ KANSERLER VE DİĞER HASTALIKLAR

Servikal kanserlerin tamamına yakın bir oranında, HPV test sonuçlarında pozitif olduğu bilinen bir gerçektir (de Martel, vd., 2012). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; HPV türlerinden HPV 16 veya HPV 18 servikal kanserlerde %69,4 oranında mevcuttur (HPV Information Centre, 2023). HPV virüsü vucuda girdikten sonra 10 yıl boyunca vücutta kalırsa, servikal kansere dönüşme riski çok yüksektir (Şahiner & Şener, 2013).

HPV genel olarak üreme sistemlerinde en sık görülen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. Serviksi %100, vulvayı %40,5, penisi %49,1 ve anüsü %75,8 oranında etkilemektedir. (Ebu, Abotsi-Foli, & Gakpo, 2021). HPV; anogenital ve kutanöz siğil, genital ve üst solunum yolu kanserler dahi pek çok kanser tütüyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir edilmiştir (Bhatia vd., 2013; Kombe Kombe, vd., 2021).

Gebelikte enfeksiyon ajanlarının gebeliğe ve neonatal sonuçları etkilediği bilinmektedir. Fakat HPV'de durum biraz çelişkilidir. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar olmakla beraber genel olarak; erken doğum, spontan düşük, erken membran rüptürü, gebeliğin indüklediği hipertansif bozukluklar, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), düşük doğum ağırlıklı bebek ve fetal ölüm gibi durumlarla HPV arasında ilişki olduğu yapılan bazı çalışmalarda mevcuttur (Condrat vd., 2021).

HPV TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

HPV testleri rahim ağzında sürüntü alınarak HPV'nin tespit yöntemine dayanır. Pap semar testi ise; dökülen rahim ağzı hücrelerinin toplanıp incelenmesi metodudur. (TC. Sağlık bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019). Ülkemizde HPV tarama programlarında American College Of Obstetricians And Gynaecologists (ACOG) önerileri uygulanmakta olup;

- 21-29 yaş grubu kadınlara üç yılda bir pap smear yapılmakta olup,
- 30-65 yaş grubundaki kadınlara ise; beş yıl arayla pap smear ve HPV test ya da üç senede bir tek başına pap smear ile tarama yapılmaktadır (Demi-rel & Gölbaşı, 2015).

Bu taramalar birinci basamak sağlık kurumları olan; Aile Sağlığı Merkezleri (ASM), Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) ve Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerinde (KETEM) rutin olarak yürütülmektedir (Şeker vd., 2018). Tarama testleri sonucu normal çıkan kişilere; herhangi bir sorun olmadığı fakat 5 yıl sonra yeniden test yaptırması gerektiği söylenir. Test sonucu pap-semar testi anormal çıkan (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, Atipik glandüler hücreler vb) ya da HPV test sonucu pozitif çıkan kişilere ise; kanser olmadığı fakat tekrar değerlendirilmesi gerektiği söylenir. HPV test sonucu pozitif çıkan kişilere Pap-smear testi yaptırmaları, Pap-smear sonucu anormal çıkan kişilere ise, tedavi gerektiren bir durum olup olmadığını belirlemek için serviksin daha ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesi gerektiği söylenir. Bu kişiler ayrıntılı tetkikler için kadın doğum uzmanı ve ileri tetkik merkezine kolposkopi için yönlendirilir. Ayrıca HPV Testi pozitif olan kişilere; Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nca da refleks sitoloji bakılır (T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri Daire Başkanlığı., 2017).

HPV'nin tedavi ile tamamen yok edilmesi mümkün değildir (Hathaway, 2012). Ancak küçük ve geniş alana yayılmamış siğillere belirli tedavi metodları uygulanabilir. Bunlar; koterizasyon (yakma), cerrahi eksizyon ve kriyoterapi (dondurma) yöntemleridir. Geniş alana yayılan siğillere genelde cerrahi eksizyon uygulanmaktadır (Bertolotti vd., 2017).

HPV'DE BAĞIŞIKLAMA VE KORUNMA

HPV enfeksiyondan korunma servikal kanserlerin önlenmesinde en önemli basamaktır. Tek eşlilik, %100 koruma sağlayan kondom kullanımı, HPV tarama ve aşılama programları, farkındalığının artırılması HPV enfeksiyonunu önlemede en önemli konulardır (Kaya Şenol, 2019). Ülkemizde 2018 TNSA verilerine göre kondom kullanımı %19 olup en çok kullanılan kontraseptif yöntemdir (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2018). Birincil korunma olan aşı ve ikincil koruma olan tarama programlarıyla başta servikal kanser olmak üzere pek çok HPV ile ilişkili kanser ve hastalıklardan

korunmak mümkündür (Gultekin, vd., 2019; Meites vd., 2019; T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kansere Daire Başkanlığı., 2017)

ACOG özellikle ergenlik döneminde HPV aşısı olmak gerekliliğini ve mümkünse cinsel hayatın aktif olmaya başladığı dönem öncesinde aşılanmasının yapılması gerekliliğini vurgulanmıştır. Bununla beraber ABD 45 yaş altı her erkek ve kadına aşı için lisans vermiş ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 3 HPV aşısını onaylamıştır. Bu aşılar, sırasıyla 2, 4 ve 9 HPV serotiplerini kapsamaktadır (ACOG, 2022). ACOG'a göre kız ve erkek çocuklara HPV aşısı için ideal yaş 11 veya 12'dir, ancak 9 yaşından itibaren yapılabilir. 45 yaşına kadar kişilere HPV aşısı için onay verilmiştir (ACOG, 2021). Gebelikte canlı virüs içermeyen Cervarix aşısını ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) B grubu ilaç kategorisinde kabul edip uygulansını önermemektedir (Markowitz, vd., 2014). HPV enfeksiyonu her iki cinsiyeti de aynı oranda etkilemektedir. Erkeklerde de HPV enfeksiyonu prevelansı oldukça yüksektir. HPV enfeksiyonu erkeklerde penis ve anüs kanserlerine neden olduğundan dolayı bu iki kanseri önlemek için erkeklerinde aşılanması önerilmektedir (Özmen, 2017).

Tablo-1. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Onaylı HPV Aşıları ve özellikleri

Aşı tipi	Aşı bileşeni	Onay tarihi	Hedef hastalık	Aşı takvimi	Yaş aralığı
Gardasil (Kuadrivalan, Rekombinant)	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	2006	Servikal, vulvar, vajinal ve anal kanserler, Genital siğiller (condyloma acuminata) Prekanseroz veya displastik lezyonlar; AIS, CIN 1, CIN2/3, VIN2/3, VAIN 2/3	9-14 yaş: 2 doz (2. doz ilkinden 6-12 ay sonra) 15 yaş ve üzeri: 3 doz (0, 1-2, 6. aylar)	9-26 yaş arası kadınlar 9-26 yaş arası erkekler
Cervarix (Bivalan, Rekombinant)	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	2009	Servikal kanserler, CIN 1, CIN 2/3, AIS	9-14 yaş: 2 doz (2. doz ilkinden 6-12 ay sonra) 15 yaş ve üzeri: 3 doz (0, 1-2, 6. aylar)	9-25 yaş arası kadınlar
Gardasil-9 (9Valanlı, Rekombinant)	30 µg HPV 6 40 µg HPV 11 60 µg HPV 16 40 µg HPV 18 20 µg HPV 31 20 µg HPV 33 20 µg HPV 45 20 µg HPV 52 20 µg HPV 58	2014	Servikal, vulvar, vajinal ve anal, orofaringeal ve diğer baş ve boyun kanserleri, Genital siğiller (condyloma acuminata) Prekanseroz veya displastik lezyonlar; AIS, CIN 1, CIN2/3, VIN2/3, VAIN 2/3, AIN 1,2,3	9-14 yaş: 2 doz (0, 6-12 ay) 15-45 yaş: 3 doz (0, 1-2, 6. aylar)	9-45 yaş arası kadınlar 9-45 yaş arası erkekler

Ülkemizde HPV aşılama oranları %0,9 ile %3,9 arasında olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Dönmez vd., 2019; Yörük, Açıkgoz, & Ergör, 2016). 2020 yılında HPV pozitif hastalar arasında yapılan farklı bir çalışmada HPV aşısı hakkında bilgisi olma oranı yaklaşık %56,9 civarında olmasına rağmen, kadınların %86,8'i, her kadının aşı yaptırtmasının gerekli olmadığını belirtmiştir. Bunun nedenleri arasında ise hastaların %40,6'sı hekimler arasında fikir birliği olmaması nedeniyle aşı yaptırtmak istemediklerini ifade etmişlerdir (Purut vd., 2020). HPV aşısını reddetme ve başkasına önermeme sebepleri arasında hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmanın önemli bir faktör olduğunu da görülmektedir (Liu, Di, & Tao, 2020).

Dünya genelinde HPV aşısı lisansına sahip 100'den fazla ülke bulunmaktadır (WHO, 2019). Türkiye'de Gardasil aşısına 2007 yılında, Cervarix aşısına 2008 yılında ruhsat alınmış olup bu HPV aşıları ücretli olarak eczanelerde satışa sunulmuştur (TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2022). Ülkemizde HPV aşıları bugüne kadar SGK kapsamında değildi. Fakat 2022 de Sağlık Bakanlığı HPV aşısının SGK kapsamına alınması için gerekli çalışmaların başlatılacağını duyurduğu halde ulusal aşı takvimine henüz girmemiştir.

HPV VE SERVİKS KANSERİNDEN KORUNMADA EBELERİN SORUMLULUKLARI

HPV ve serviks kanserinden korunmada primer korunma çok önemlidir. Birinci basamakta çalışan ebe ve diğer sağlık profesyonellerinin primer korunma kapsamında daha tanı konmadan olası riskleri baştan önlemeye yönelik ; farkındalık oluşturma, sağlıklı yaşam şeklinin geliştirilmesi, fertilitenin sürdürülmesi, HPV aşısı hakkında gerekli bilgilendirmeleri yapıp toplumda uygulamasının yaygınlaştırılması, erken tanı için gerekli tarama ve testlerin yapılmasının sağlanması ve bunun önemi hakkında gerekli eğitimlerin düzenli olarak verilmesinde önemli görevleri bulunmaktadır (Kambur & Çapık, 2011; Karabulut, 2013). Sağlıklı yaşam biçimi hakkında verilen eğitimlerin kadınlarda farkındalık oluşturma ve uygulama açısından olumlu sonuçlar sağladığı görülmüştür (Dönmez & Karaca, 2019). Bu nedenlerle özellikle birinci basamakta çalışan ebelerin 15-49 yaş arasındaki her kadının takibini düzenli aralıklarla yapmaları, üreme sağlığı eğitimi, hijyen eğitimi, aile planlaması eğitimi, sağlık danışmanlığı, erken tanı için taramaların yapılması, sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılması gibi eğitimler; CYBE'ların önlenmesi ve genital kanserlerin engellenmesinde büyük yarar sağlayabilir.

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların başında gelen HPV'nin risk grupları arasında yer alan adolesan dönemindeki gençlerin cinsellikle ilgili konularda güvenilir ve doğru kaynaktan bilgi almaları çok önemlidir. Bu nedenle bu bilginin eğitim yoluyla gençlere ulaşıp onları bilinçlendirmede ebe ve hem-

şirelere de önemli görevler düşmektedir (Çevik & Coşkun, 2021). Gençler arasında yapılan çalışmalarda pek çok gencin CYBE hakkındaki bilgilerini dergi, televizyon, kitap, gazete, arkadaş ve okul çevresinden edindikleri; %4,8'inin sağlık çalışanlardan ve yine %4,8'inin ailelerinden bilgi aldıkları tespit edilmiştir (Yaşar vd., 2019). Toplumun ve gençlerin doğru ve güvenilir bilgiye ulaşmalarında sağlık profesyonellerine pek çok görev düşmektedir Bunun yanı sıra HPV pozitif bireylerin hastalığı bulaştırmalarının önlenmesinde riskli davranışlarının belirlenip enfeksiyonun kontrol altına alınmasında da ebeler görevler düşmektedir. Hpv taşıyıcı bireylerin düzenli aralıklarla takip edilip güncel eğitimlerin tekrarlanması bulaşın önlenmesinde etkili rol oynamaktadır. (Çevik & Coşkun, 2021). Ayrıca doğumhane ve kadın hastalıkları polikliniklerinde sıklıkla kullanılan endovajinal ultrason problemlerinin sterilizasyonu Hpv ve diğer enfeksiyon ajanlarının yayılmasını önlemede önemli bir noktadır. Bu konuda ebelerin dikkatli olması ve dezenfeksiyon işlemlerinin takibini yapmaları bulaşın önlenmesine fayda sağlayacaktır. 2012 de yapılan bir çalışmada endovajinal problemlerinin dezenfeksiyon işlemlerinin yeterliliği 2 aşamalı olarak incelenmiştir. Birinci aşamada ultrason muayenesinden sonra prob kılıfları değiştirildiği ve üzerinde gözle görülür bir kan yada sıvı görülmediği halde işlem sonrası incelenen problemlerin %18 inde Hpv virüsü tespit edilmiştir. Sonrasında ise problemlere dezenfeksiyon işlemi yapılmış ve yapılan incelemelerde bu oranın %7 ye düştüğü görülmüştür. İkinci aşamada ise ultrason muayenesi öncesinde problemler incelenmiş ve %28 inde HPV virüsü tespit edilmiş. Dezenfeksiyon işleminden sonra yapılan incelemede ise bu oranın %2,8 e düştüğü tespit edilmiştir (Casalegno, ve diğerleri, 2012). Bu nedenle hastadan hastaya HPV ve diğer enfeksiyonların bulaş riskini önlemede el yıkama , kullanılan aletlerin dezenfeksiyonları, maske, önlük, eldiven kullanımına dikkat etme gibi kurallara uyarak hem hasta hemde sağlık profesyonelleri Hpv ve diğer enfeksiyon ajanlarından korunmuş olacaktır (Çevik & Coşkun, 2021).

SONUÇ

HPV enfeksiyonunda; erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel partnere sahip olma, üçten fazla gebelik öyküsü, ilk gebelik yaşının 20'nin altında olma durumu, doğum travmaları, düşük, kürtaj, servikal travma öyküsü, uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, immün sistemi baskılayıcı hastalıklar ve sosyoekonomik faktörlerin varlığı risk gruplarını oluşturmaktadır. Kadınların erken tanı için düzenli aralıklarla smear testi yaptırmaları, HPV aşısı yaptırmaları ve sağlıklı yaşam davranışları kazanmaları oldukça önemlidir. Halk sağlığı konusunda önemli bir noktada olan ebelerin, sağlık danışmanlığıyla beraber, sivil toplum kuruluşları (STK) ve yerel organizasyon yapan kurumlarla beraber işbirliği içerisinde olup sağlıklı yaşam davranışlarının kazandırılmasında ve aktiviterin artırılması noktasında toplumu desteklemeleri bu konuda çok etkilidir.(Dönmez ve saydam 2019)

Yapılan çalışmalarda sağlıklı yaşam biçimi hakkında verilen eğitimlerin kadınlarda farkındalık oluşturma ve uygulama açısından olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmektedir. Bu nedenlerle özellikle birinci basamakta çalışan Ebelerin düzenli aralıklarla kadınlara sağlık danışmanlığı yapmaları, sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılmasında büyük katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: HPV, Sağlıklı Yaşam, Servikal Kanser, Ebe

KAYNAKÇA

- Aref-Adib, M., & Freeman-Wang, T. (2016;). Cervical cancer prevention and screening: the role of human papillomavirus testing. *The Obstet Gynaecol*, 18, 251–63. doi:<https://doi.org/10.1111/tog.12279>
- Avcı Alp, G., & Bozdayı, G. (2013). Human Papillomavirus. *Kafkas Tıp Bil Derg*, 3(3), 136-144.
- Bertolotti, A., Dupin, N., Bouscarat, F., Milpied, B., & Derancourt, C. (2017). Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(3), 518–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.012> adresinden alındı
- Bhatia, N., Lynde, C., Vender, R., & Bourcier, M. (2013). Understanding genital warts: epidemiology, pathogenesis, and burden of disease of human papillomavirus. *J Cutan Med Surg*, 17(2), 47-54.
- Bora Başara, B., Aygün, A., Soyutun Çağlar, İ., & Kulali, B. (2021). *Sağlık İstatistikleri Yıllığı Haber Bülteni 2020*. TC.Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Erişim Tarihi: 02.06.2023 tarihinde <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/41611/0/haber-bulteni-2020pdf.pdf> adresinden alındı
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> adresinden alındı
- Casalegno, J. S., Mellier, G., Lina, B., Gaucherand, P., Mathevet, P., & Mekki, Y. (2012). High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PloS one*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048137> adresinden alındı
- Castellsagué, X., Giuliano, A. R., Goldstone, S., Guevara, A., Mogensen, O., Palefsky, J. M., . . . Kaplan, S. S. (2015). Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*, 33(48), 6892–6901. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.088>
- Condrat, C., Filip, L., Gherghe, M., Cretoiu, D., & Suci, N. (2021). Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. *Viruses*, 13(12), 2455. doi:10.3390/v13122455
- Çetin, O., Verit, F. F., Keskin, S., Zebitay, A. G., Deregözü, A., Usta, T., & Yücel, O. (2014). Knowledge levels of adolescent girls about human papilloma virus and its vaccine. *Türk pediatri arsivi*, 49(2), 142–147. <https://doi.org/10.5152/tpa.2014.1545> adresinden alındı
- Çevik, E., & Coşkun, A. (2021). HPV Enfeksiyonuna Güncel Yaklaşım ve Ebenin Rolü. *KASHED*, 7(3), 215-229. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kashed/issue/67150/991979> adresinden alındı
- de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer,

- M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.*, 13(6), 607-615. doi:10.1016/S1470-2045(12)70137-7
- Demir, F. (2019). *Human Papilloma Virüsü (Hpv) Bilgi Ölçeği'nin Türkçe Geçerlik Ve Güvenirliği*. (Yüksek Lisans Tezi), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Demir, M. K. (2019). *Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kadınlarda Human Papilloma Virüs (HPV) Sıklığının ve Etkileyen Faktörlerin Araştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi), Karabük Üniversitesi, Karabük.
- Demirel, G., & Gölbaşı, Z. (2015). Kadın Sağlığı Taramasında Güncel Durum. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(4), 638-659. <https://dergipark.org.tr/en/pub/gumussagbil/issue/23826/253831> adresinden alındı
- Dönmez, A., & Karaca, S. (2019). Hpv Pozitif Kadınlara Serviks Kanseri Önlemeye Yönelik Verilen Planlı Eğitimin Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları'na Etkisi. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 81-87. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/esbder/issu> adresinden alındı
- Dönmez, S., Öztürk, R., Kısa, S., Karaoz Weller, B., & Zeyneloğlu, S. (2019). Knowledge and perception of female nursing students about human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and attitudes toward HPV vaccination. *Journal of American college health*, 67(5), 410-417. doi:10.1080/07448481.2018.1484364
- Ebu, N. I., Abotsi-Foli, G. E., & Gakpo, D. F. (2021). Nurses' and midwives' knowledge, attitudes, and acceptance regarding human papillomavirus vaccination in Ghana: a cross-sectional study. *BMC nursing*, 20(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12912-020-00530-x> adresinden alındı
- Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). (2018). Cancer Attributable to Infection: World. Erişim tarihi: 02.12.2022 tarihinde https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5 adresinden alındı
- Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). (2020). Cervix Cancer Estimated Number Of Deaths: World . Erişim Tarihi: 29.09.2022 tarihinde https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=23&type=1&statistic= adresinden alındı
- Gravitt, P., & Winer, R. (2017;). Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*, 9(10), 267. doi:10.3390/v9100267
- Gultekin, M., Karaca, M., Kucukyildiz, I., Dundar, S., Keskinkilic, B., & & Turkyilmaz, M. (2019). Mega Hpv laboratories for cervical cancer control: Challenges and recommendations from a case study of Turkey. *Papillomavirus Res.*, 7, 118-122. doi:10.1016/j.pvr.2019.03.002
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2018). *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Erişim Tarihi: 05.06.2023 tarihinde <https://hips.hacettepe.edu.tr/>

tr/2018_turkiye_nufus_ve_saglik_arastirmasi-55 adresinden alındı

- Hancer, V. S., Buyukdogan, M., Bylykbashi, I., Oksuz, B., & Acar, M. (2018). Prevalence of Human Papilloma Virus Types in Turkish and Albanian Women. *Journal of cytology*, 35(4), 252–254. https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_162_17 adresinden alındı
- Harden, M., & Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 772, 3-12. doi:10.1016/j.mrrev.2016.07.002
- Hathaway, J. K. (2012). HPV: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Obstet Gynecol.*, 55(3), 671-680. doi:10.1097/GRF.0b013e31825caa36
- HPV Information Centre. (2023). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Erişim Tarihi: 08.06.2023 tarihinde <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> adresinden alındı
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2020). World Health Organization. Canser Fact Sheets, All Cansers, . <https://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods#title-mort> adresinden alındı
- Itarat, Y., Kietpeerakool, C., Jampathong, N., Chumworathayi, B., Kleebkaow, P., Aue-Aungkul, A., & Nhokaew, W. (2019). Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. *International journal of women's health*, 11, 489–494. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S218441> adresinden alındı
- Kanbur, A., & Çapık, C. (2011). Servikal Kanserden Korunma, Erken Tanı-Tarama Yöntemleri ve Ebe/Hemşirenin Rolü. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 18(1), 61-72.
- Karabulut, Ö. (2013). Servikal kanserde risk faktörleri, erken tanı yöntemleri, korunma ve hemşirenin rolü. *STED/Süreklî Tıp Eğitimi Dergisi*, 22(2), 74-79.
- Karaoğlu, D. (2016). *Kadınların serviks kanseri risk faktörleri ve erken tanı yöntemlerine ilişkin bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi), Yakın Doğu Üniversitesi, K.K.T.C Lefkoşa.
- Katki, H. A., Schiffman, M., & Castle, P. E.-B. (2013). Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of lower genital tract disease*, 17(5 Suppl 1), S28–S35. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318285423c> adresinden alındı
- Kaya Şenol, D. (2019;). Human Papilloma Virus (HPV) Hakkında Ne Kadar Farkındayım? *Türk Aile Hekimliği ve Birinci Basamak Dergisi*, 13(4), 462-471.
- Kocasaç, D. R. (2019). *Ondokuz Mayıs Üniversitesi tıpta uzmanlık öğrencilerinin serviks kanseri ve HPV aşısı hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi*. (Tıpta uzmanlık tezi), Ondokuz Mayıs Üniversitesi , Samsun.
- Kombe Kombe, A., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G. A., Zhou, Y., & Jin, T. (2021). Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health.*, 8, 552028. doi:10.3389/fpubh.2020.552028

- Leszczyszyn, J., Łebski, I., Łysenko, L., Hirnle, L., & Gerber, H. (2014). Anal warts (condylomata acuminata) - current issues and treatment modalities. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 23(2), 307–311. <https://doi.org/10.17219/acem/37083> adresinden alındı
- Liu, Y., Di, N., & Tao, X. (2020). Knowledge, practice and attitude towards HPV vaccination among college students in Beijing, China. *Hum Vaccin Immunother*, 16(1), 116-123. doi:10.1080/21645515.2019.1638727
- Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., . . . Prevention(CDC), C. f. (2014). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 63(RR-05), 1-30.
- Meites, E., Szilagyi, P., Chesson, H., Unger, E. R., & Markowitz, L. E. (2019;). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 68(32), 698-702. doi:10.15585/mmwr.mm6832a3
- Mercan, R., Mercan, S., Durmaz, B., Sur, H., Kılıçsöz, C. M., & Ş, K. A. (2019). Sexual dysfunction in women with human papilloma virus infection in the Turkish population. *J Obstet Gynaecol*, 39(5), 659-663. doi:doi:10.1080/01443615.2018.1547694
- Özdoğan, M. (2021). Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. Erişim Tarihi: 07.04.2023 tarihinde <https://www.drozdogan.com/turkiye-kanser-istatistikleri-2020/> adresinden alındı
- Özmen, Ö. (2017). *Diyarbakır İlindeki Adölesanların Human Papilloma Virüs (HPV) Enfeksiyonu ve HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Tutumları*. (Tıpta Uzmanlık Tezi), Dicle Üniversitesi , Diyarbakır.
- Öztürk, D. (2012). *Bir Üniversitenin Sağlıkla İlgili Alanlarında Öğrenim Gören Gençlerin Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu İlişkin Bilgileri*. (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., & Kothari, S. (2013). Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.*, 13,39. doi:10.1186/1471-2334-13-39
- Pourmohsen, M., Simbar, M., Nahidi, F., Fakor, F., & Majd, H. A. (2018). HPV Risk Factors and Prevention Behaviours: A Review. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 12(12), LE01-LE05. doi:10.7860/JCDR/2018/36510.12398
- Purut, Y., Purut, Ş., Giray, B., Yazıcı, Z., & Kabaca, C. (2020). HPV pozitif olan hastaların HPV hakkında bilgileri ve HPV aşılara yaklaşımı: Tersiye bir merkezin deneyimi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 51(4), 207-211.
- Schiffman, M., Burk, R. D., Boyle, S., Raine-Bennett, T., Katki, H. A., Gage, J. C., . . . Castle, P. E. (2015). A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results. *Journal of clinical microbiology*, 53(1), 52–59. <https://doi.org/10.1128/JCM.02116-14> adresinden alındı

- Sevil, Ü., & Ertem, G. (2016.). *Perinatoloji ve Bakım*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Skoulakis, A., Fountas, S., Mantzana-Peteinelli, M., Pantelidi, K., & Petinaki, E. (2019). Prevalence of human papillomavirus and subtype distribution in male partners of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *BMC Infect Dis.*, 19(1), 192. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3805-x> adresinden alındı
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.*, 71(3), 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Şahiner, F., & Şener, K. (2013). Human Papilloma Virüs Enfeksiyonları, Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(6), 715-722.
- Şeker, N., Köksal Yasin, Y., Özyayın, E., Çapacı, B., & Okyay, P. (2018). Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşundaki Hemşirelerin Kanser Tarama Programları Bilgileri ile Tarama Testlerini Yaptırma Durumları. *Duzce Med J.*, 19(1), 14-18.
- T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı. (2017). *Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları*. Erişim Tarihi: 04.05.2023 tarihinde <https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html> adresinden alındı
- Taşkın, L. (2012.). *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık.
- TC. Sağlık bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2019). *Rahim Ağzı (Serviks) Kanseri*. Erişim adresi: 05.12.2022 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/?option=com_content&view=article&id=362&catid=648 adresinden alındı
- TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2022). *Ruhsatlı ürünler listesi*. Erişim Tarihi: 01.06.2023 tarihinde <https://www.titck.gov.tr/dinamik-modul/85> adresinden alındı
- Tekbaş, S. (2014.). *Jinekolojik kanser hastalarına yaşam kalitesi ve tedavibakımın etkile-ri*. (Doktora Tezi), Trakya Üniversitesi, Edirne.
- The American College of Obstetricians and Gynecologist(ACOG). (2022). Committee Opinion No. 809, Human Papillomavirus Vaccination: Correction. 139(2), s. 345. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004680> adresinden alındı
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2021). Human Papillomavirus (HPV) Vaccination. Erişim Tarihi: 08.06.2023 tarihinde <https://www.acog.org/womens-health/faqs/hpv-vaccination> adresinden alındı
- Thomsen, L. T., Frederiksen, K., Munk, C., Junge, J., Iftner, T., & Kjaer, S. K. (2015). Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *International journal of cancer*, 137(1), 193–203. <https://doi.org/10.1002/ijc.29374> adresinden alındı

- Wheeler, C. M., Hunt, W. C., Cuzick, J., Langsfeld, E., Robertson, M., Castle, P. E., & Committee, N. M. (2014). The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *International journal of cancer*, 135(3), 624–634. <https://doi.org/10.1002/ijc.28605> adresinden alındı
- World Health Organization (WHO). (2019). Major milestone reached as 100 countries have introduced HPV vaccine into national schedule. Erişim Tarihi: 08.06.2023 tarihinde <https://www.who.int/news/item/31-10-2019-major-milestone-reached-as-100-countries-have-introduced-hpv-vaccine-into-national-schedule> adresinden alındı
- World Health Organization (WHO). (2020). Cancer Today. Erişim Tarihi: 05.06.2023 tarihinde World Health Organization [Globacan] 2020 Verileri. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0 adresinden alındı
- Yanofsky, V., Patel, R., & Goldenberg, G. (2012). Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 5(6), 25-36.
- Yaşar, Ö., Buluş, M., Özsezer, G., & GÜNERİ, S. (2019). Üniversite Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Konusunda Bilgi ve Görüşlerinin İncelenmesi. *Jaren*, 5(1), 53-8.
- Yörük, S., Açıkgöz, A., & Ergör, G. (2016). Determination of knowledge levels, attitude and behaviors of female university students concerning cervical cancer, human papiloma virus and its vaccine. *BMC Womens Health*, 16, 51. doi:10.1186/s12905-016-0330-6

Bölüm 14

ADÖLESAN GEBELİKLERİN ANNE VE ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Betül KAPLAN¹

Sezer AVCİ²

Ömer YILDIRIM³

1 Doktor Öğretim Üyesi Hasan Kalyoncu Üniversitesi Meslek Yüksekokulu
Orcid no: 0000-0002-7361-6872

2 Doktor Öğretim Üyesi Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü Orcid no: 0000-0003-3575-4585

3 Doktor Öğretim Üyesi Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksek Okulu Orcid no: 0000-0002-8819-4326



1. Giriş

Anne ve çocuk sağlığı açısından zararlı olan adölesan gebeliği sadece gelişmekte olan ülkelerde değil, gelişmiş ülkelerde de kadının üreme sağlığını ilgilendiren en önemli konulardan biridir. Erken yaşta çocuk sahibi olmanın anne sağlığı, çocuk sağlığı ve toplumun tüm refahı açısından birçok sonucu olduğuna dair artan bir farkındalık vardır (Papri, Khanam, Ara ve Panna, 2016).

Adölesan dönemi, fiziksel, biyolojik, sosyal ve duygusal değişimin olduğu çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir. Adölesan dönemi, 10-19 yaşlarını kapsar (Dangal, 2005). Adölesan doğurganlık ve annelik, 15-19 yaş grubunda anne olmuş veya ilk çocuklarına gebe olan kadınların oranıdır (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018). En son uluslararası tahminler, dünya çapında 20-24 yaş arası kadınların %21'inin 18 yaşından önce evlendiğini göstermektedir (Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu, 2019). 2021 yılı itibariyle, tahmin edilen küresel çocuk gelin sayısı 650 milyondur. Erken yaşta evlendirilen kızların genellikle çocuk doğurmaya erteleme ve doğum kontrol hapi kullanma kararlarını etkilemek için sınırlı özerklikleri olduğundan, çocuk evlilikleri kızların gebelik riskini artırmaktadır. Birçok yerde kızlar, sınırlı eğitim ve istihdam olanaklarına sahip oldukları için hamile kalmayı seçmektedir (World Health Organization, 2022). Adölesan gebelikleri; gebeliğin erken dönemlerinde sağlık hizmetlerine erişimde zorluklar, prenatal bakım eksikliği, düşük doğum ağırlığı, prematürite, anne ölümleri, doğum kusurları ve yenidoğan ölümleri gibi çeşitli risklere neden olabilir. Genç annelerin eğitim ve işgücüne erişimlerinin azalması da ekonomik kısıtlamalara neden olabilir ve genç kadınların sosyal yaşam ve psikolojik sağlığı üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. Bu nedenle, adölesan gebelikleri önlemek ve genç kadınların sağlık hizmetlerine erişimlerini artırmak için sağlık eğitimi, doğum kontrolü, prenatal bakım ve diğer önleme stratejilerinin desteklenmesi önemlidir. Ayrıca, genç kadınların eğitim, işgücü ve sosyal yaşama daha iyi entegre olabilmeleri için fırsatlar oluşturulması gerekmektedir (Treffers, 2003).

Gelişmekte olan bölgelerde her yıl 15-19 yaş arası tahmini 21 milyon kız çocuğu hamile kalmakta ve yaklaşık 12 milyonu doğum yapmaktadır (Sully ve diğerleri, 2020). Dünyada 2008'de 15-19 yaş arası annelerden 16 milyon doğum meydana gelmiştir ve bu dünya çapındaki tüm doğumların %11'ini oluşturmaktadır. Bu doğumların yaklaşık %95'i düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir. Bazı Sahra altı Afrika ülkelerinde 15 yaşından önce doğum yapan kadınların oranı, çeşitli kaynaklara göre 2000 yılından bu yana %0.3 ile %12 arasında değişmektedir. Latin Amerika'da, bu yaş grubundaki doğumlar adölesanlar arasındaki tüm doğumların %3'ünden azını temsil etmektedir (World Health Assembly, 2012). 2019 yılı itibariyle, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki 15-19 yaş arası adölesanların her yıl tahmini 21 milyon gebelikleri ol-

muştur, bunların yaklaşık %50'si istenmeyen gebeliklerdir ve bu da tahminen 12 milyon doğumla sonuçlanmıştır. İstenmeyen gebeliklerin %55 ise genellikle güvenli olmayan küretajla sonuçlanmıştır. Adölesan anneler, 20-24 yaş arası kadınlara göre daha yüksek eklampsi, lohusalık endometrit ve sistemik enfeksiyon riskleriyle karşı karşıyadır ve adölesan annelerin bebekleri daha yüksek düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve ciddi yenidoğan durumu riskleriyle karşı karşıyadır. Bu rakamlara göre adölesan gebelik; açıkça bilinen nedenleri ve ciddi sağlık, sosyal ve ekonomik sonuçları olan küresel bir olgu olarak dolayısıyla adölesan gebeliklerinin dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu gösteriyor. Adölesan gebelikleri, genç anneler ve bebekleri için önemli sağlık riskleri taşıdığı gibi, genç kadınların eğitim, işgücü ve sosyal yaşamına da olumsuz etki edebiliyor (World Health Organization, 2022).

Sahra Afrika'da, 15-19 yaş arası kızların ‰ 143'ü gebelik yaşamıştır. Bu, dünya genelindeki en yüksek orandır. Diğer yandan, Avrupa'da bu oran binde 20 civarındadır. Bu farklılıklar, ülkeler arasındaki kültürel ve sosyoekonomik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Treffers, 2003). Dünya genelinde, adölesan gebelik oranları ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Çin'de adölesan doğum oranı ‰2 civarındadır. Latin Amerika ve Karayip adalarında ise bu oran ‰18'e kadar çıkmaktadır. Güney Afrika'da ise bu oran daha da yüksek olup ‰50'lere kadar ulaşmaktadır (Dixon-Mueller, 2011). Zambiya'da çocuk doğurmaya başlayan 15-19 yaş arası adölesan kızların yüzdesi (görüşme sırasında doğum yapmış veya hamile olan kadınlar) Lusaka'da ‰14.9, 2018'de Güney Eyaletinde ‰42.5'tir (Zambia Demographic and Health Survey, 2018). Filipinler'de bu oran, 2017'de Cordillera İdari Bölgesi'nde ‰3,5'ten Davao Yarımadası Bölgesi'nde ‰17.9'a kadar değişmektedir (Philippines National Demographic and Health Survey, 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu oran ‰ 67.8'dir. Bangladeş, Nepal ve Hindistan gibi Güney Asya ülkelerinde bildirilen genç gebelik oranı sırasıyla ‰35 ve ‰21'dir. Son veriler ise, Hindistan'da genç gebeliğin yüksek olduğunu ve her 1000 kadından 62'sinin hamile olduğunu gösteriyor. Endonezya ve Malezya'da erken evlilik ve hamilelik oranı keskin bir şekilde azalmıştır. Güney Kore ve Singapur gibi sanayileşmiş Asya ülkelerinde, genç doğum oranları dünyadaki en düşükler arasında yer almaktadır (Dulitha ve diğerleri, 2013). Tüm bölgelerde düşüşler yaşanmış olsa da, Sahra Altı Afrika ve Latin Amerika ve Karayiplerde, 2021'de sırasıyla 1000 kadın başına 101 ve 53,2 doğumla küresel olarak en yüksek oranlara sahip olmaya devam etmektedir (World Population Prospects, 2019).

Ülkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre; adölesan dönemde olan 15-19 yaş grubundaki kadınların yaklaşık olarak ‰4'ünün çocuk doğurmaya başladıkları görülmektedir. TNSA 2013'te adölesan dönemde çocuk sahibi olmaya başlayanların oranı ‰5 iken, TNSA

2018 de ise bu oranın %4'e gerilediği görülmektedir. Adölesan anneliğin kırsal kesimde ve eğitim seviyesi düşük yerlerde bulunan kadınlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Adölesan dönemde çocuk sahibi olmaya başlayan kadınların yüzdesi Batı'da %2 iken Güney'de %7'ye artış göstermektedir (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018).

2. Adölesan Gebelerde Risk Faktörleri

Düşük ve orta gelirli ülkelerde, hamilelik ve doğum komplikasyonları 15-19 yaş arası kadınlarda önde gelen ölüm nedenidir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, 20 yaşından küçük annelerden doğan bebeklerde, yaşamın ilk haftası ve ilk ayındaki ölü doğumlar ve ölümler, 20 yaşından büyük annelerden doğanlara göre %50 daha fazladır (World Health Assembly, 2012).

Gençler arasında hamileliği artıran faktörler sayısız ve popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Gelişmiş ülkelerde adölesan gebelik genellikle evlilik dışı gerçekleşir ve birçok toplulukta ve kültürde sosyal damgalama taşır. Diğer ülkelerde ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve kültürlerde genç hamilelik genellikle evlilik içindedir ve sosyal damgalanma içermez (Conde-Agudelo, Belizán ve Lammers, 2005). Ailenin sosyoekonomik statüsü, düşük eğitimsel kazanım, tek ebeveynle yaşama, cinsel istismar mağduru olma, ebeveyn-çocuk yakınlığının zayıflığı, zayıf ebeveyn denetimi veya çocukların faaliyetlerine ilişkin düzenlemelerin genç gebelik riskini artıran faktörler olduğu görülmüştür (Dulitha ve diğerleri, 2013). Yapılan araştırmalar sonucunda sosyoekonomik statüsünün düşük olduğu kesimlerde adölesan gebeliğin çok daha fazla olduğu saptanmıştır. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailedeki adölesan kızların, cinsellik konusunda yetersiz bilgiye sahip olması, korunmasız cinsel ilişki yaşamaları, gebelik hakkında riskleri bilmemesi sonucunda bu gruptaki adölesanların çok daha yüksek oranda gebelik yaşadıkları görülmüştür (Hillis ve diğerleri, 2004). Düşük gelire sahip gelişmekte olan ülkelerdeki adölesan kızların %30'u 18 yaş altında, %14'ü ise 15 yaşından önce evlenmekte, evliliğe zorlanmakta ve adölesan gebeliği yaşamaktadır (World Health Organization, 2011a). Dünyada 15 yaş altındaki adölesan kızların %10'u cinsel saldırıya uğramakta ve zorlanmaktadır, bunun sonucunda ise istenmeyen gebelikler yaşanmaktadır (Mangiaterra ve diğerleri, 2008). Ülkemizde yapılan araştırmalara bakıldığında adölesan gebeliklerin düşük gelire sahip ve geniş ailelerden geldiği görülmüştür (Meral, Şener ve Şen, 2021).

Adölesan dönemi, bireylerin fiziksel, duygusal ve sosyal olarak birçok değişim yaşadığı bir dönemdir ve bu dönemde birçok risk faktörü ortaya çıkabilir. Adölesanlardaki risk faktörlerine bakıldığında; okul hayatındaki başarısızlık ve okulu terk etme, alkol, sigara ve madde bağımlılığı, cinsel sağlıkla ilgili bilgi eksikliği, gebelik hakkında risk faktörlerindeki bilgi yetersizliği ve fiziksel, duygusal ve cinsel istismara maruz kalmak gibi birçok faktör öne çıkabilmektedir. Bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya

azaltılması, adolesanların sağlıklı bir yaşam sürdürmeleri açısından önemlidir (Mangiaterra ve diğerleri, 2008; Gökçe, Özşahin ve Zencir, 2007; Klein ve Committee on Adolescence, 2005). Eğitim süresinin artmasıyla adolesan gebelikler arasında bir bağ vardır. TNSA 2018’de ilkokulu bitirmiş kadınların %20’si adolesan dönemde çocuk sahibi olurken, bu oran lise ve üzeri eğitim alan kadınlarda ise %1 düzeyindedir (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018). Yetersiz ve eksik cinsellik bilgileri, adolesanlarda büyük risk oluşturan cinsel yolla bulaşan hastalıkların artmasını, istenmeyen gebelikleri ve düşüklere sağlamaktadır (Aydın, 2013). Aniden ve plansız gelişen gebelikler, gebeliği önleyici yöntemlerin bilinmemesi, tıbbi müdahalelerden korkma, aile baskısı ve korkusu gibi birçok etmenler adolesan gebeliği önleyici yöntemlerin kullanılmasını engellemektedir. Adolesanlara korunma yöntemleri hakkında bilgiler verilerek gebelik oranlarını ve düşük tehditlerini %50 oranında azaltılabileceği tahmin edilmektedir (Jones, Darroch ve Henshaw, 2002).

3. Adolesan Gebeliklerin Anne ve Çocuk Sağlığına Etkileri

Adolesan gebeliği, açıkça bilinen nedenleri ve bireyler, aileler ve topluluklar için ciddi sağlık, sosyal ve ekonomik sonuçları olan küresel bir olgudur (World Health Organization, 2022). Adolesan gebelerde beslenme yetersizliği, gebelik başlangıcındaki kilosunun yetersiz olması, beklenenden daha az kilo alımı, özellikle preeklamps, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve ölü doğumlar, intrapartum ölümler ve düşükler olmak üzere çeşitli sorunların çok daha fazla görüldüğü bilinmektedir (Wilson, Alio, Kirby ve Salihu, 2008).

3.1. Beslenme ve Kilo Alımı

Beslenme fetal büyüme için önemli ve doğrudan anne antropometri ve plasental hacmi ile ilgilidir. Düşük kiloda gebe kalmak, vücut kitle indeksinin az olması, hamilelik sırasında yetersiz kilo alımı düşük doğum ağırlığı, prematürite ve annenin doğumunda gerçekleşen komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Genç annelerin anemiye yakalanma riski neredeyse üç kat daha fazladır. Anemi, düşük doğum ağırlığı ve artmış erken doğum riski gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğundan, büyük obstetrik endişe kaynağıdır (Papri ve diğerleri, 2016). Ayrıca adolesan annelerin çocuklarının yetişkin annelerin çocuklarına göre daha yetersiz bilişsel, davranışsal ve akademik durumlar sergilediği görülmektedir (Çolak, 2012). Bu sebeplerle, genç annelere beslenme danışmanlığı önerilmelidir.

3.2. Erken Doğum

Adolesan gebelikte prematürite, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), neonatal mortalite ve ölü doğum gibi neonatal komplikasyonlar için yüksek risk altındadır. Preeklamps, perineal yırtık ve epizyotomi gibi maternal komplikasyonlar da adolesanlar arasında yaygındır. Erken doğum, gebe adolesanlarda yetişkin gebe kadınlara göre daha güçlü belirleyi-

ciler olup genital sistem enfeksiyonu, ekstrasenital kronik inflamasyon, stres ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca adölesan dönemde serviksin anatomik özellikleri (özellikle kısa serviks) erken doğumu sağlayabilmektedir (Papri ve diğerleri, 2016).

Adölesan gebeliklerde anne üzerindeki etkilerin yanı sıra bebeklerde de bazı olumsuz etkiler görülebilir. Özellikle erken yaşta anne olan gebelerde, bebeklerde doğum ağırlığında düşüş, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve ölüm riski artışı gibi sorunlar sıkça görülür. Ayrıca, annenin yaşının küçük olması, beslenme yetersizliği, gebelikte sigara ve alkol kullanımı, enfeksiyonlar, hipertansiyon ve diğer bazı kronik hastalıklar da bebeklerde konjenital anomalilerin görülme sıklığını artırabilir (Wilson ve diğerleri, 2008).

Diğer sosyal açıdan bakıldığında; bu süreçteki evliliklerin adölesanın özgüveninin azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Tüm bunların yanı sıra, eğitime devam edememesi, sosyalleşmeden uzaklaşması, ayrılıklar, şiddetli geçimsizlik, fakirlik, stres ve depresyon adölesan annelerde daha sık karşılaşılabilen etkilerdir (Kocatürk ve Arslan, 2006). Adölesan dönem zaten gençler için zorlu bir dönemdir ve gebelik bu sürece ekstra stres ve kaygı getirir. Adölesan gebelerin, gebelikte birlikte fiziksel değişimlerle baş etmeleri gerekmekte, aynı zamanda ebeveyn olma rolüne de hazırlanmaları gerekmektedir. Bu süreçte ebeveyn desteği, sağlık hizmeti sağlayıcılarının doğru bilgilendirmesi ve gerektiğinde psikolojik destek verilmesi önemlidir. Ayrıca adölesan gebelerin, doğum sonrası da uygun bakım ve destek almaları gerekmektedir (Deliktaş, Körükcü ve Kukulu, 2015).

Bazı gebelerde görülen psikolojik dengesizlik adölesanda da daha belirgin bir haldedir. Çünkü adölesanın bu dönemde verdiği mücadeleye ek olarak bir de gebeliğin oluşması onu daha da bağımlı bir hale getirecektir. Adölesan bu süreçte çevresinden destek bekler, bu desteği bulamaz ise bu dengesizlikleri daha da fazla artırabilir (Bulut, Gürkan ve Sevil, 2008). Yapılan araştırmalar adölesan annelerin anne rolüne uyumlarının düşük olduğunu göstermektedir. Adölesan anneler, anne rolüne uyum sağlama konusunda daha az deneyimli olduklarından ve adölesan dönemlerinde olduklarından dolayı, doğum sonrası depresyon gibi ruhsal sorunlar yaşama riski daha yüksektir. Ayrıca, maternal bağlanmanın güvensiz geliştiği ve emzirme konusunda tutumlarının ve isteklilik düzeylerinin daha düşük olduğu da gözlenmiştir. Bu nedenle, adölesan annelerin gebelik ve doğum sürecinde özel destek ve danışmanlık almaları önemlidir (Holub ve diğerleri, 2007). Adölesan gebeliklerin doğum sonrası komplikasyonlarla ilişkili olduğu birçok araştırmada ortaya konulmuştur. Örneğin, 20 yaş altı doğum yapan annelerde ölü doğum ve doğum sonrası ilk hafta gerçekleşen yenidoğan ölüm oranlarının, 20-29 yaş arasında doğum yapan annelere göre %50 daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, adölesan gebeliklerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, gestasyonel di-

yabet gibi komplikasyonların da daha sık görüldüğü bilinmektedir (Moghadam, Bahreini, Abbasi, Fazli ve Saeidi, 2016). TNSA 2013 verilerine göre; bebek ölüm hızı 1000 bebekte 17 iken, adölesan anne bebeklerinde ise bu oran 1000 bebekte 33'e yükselmektedir. TNSA 2018 verilerine göre; bebek ölüm hızı binde 9.1'e düşmüştür. Ayrıca 18 yaşından küçük annelerden doğan çocukların ölüm oranları, ileri yaştaki, 35 yaş ve üzerindeki annelerden doğan çocuklara göre daha yüksektir (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018).

3.3. Çocuk Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Yapılan bazı araştırmalarda adölesan annelerin yetişkin annelere göre ilk 2 ay bebeklerin sorumluluğunu geç alabildikleri ve alışma süresinin uzadığı görülmüştür. Ayrıca adölesan annelerin lohusalık döneminde kendi ve bebeğin bakımında bilgi eksikliğinin fazla olduğu da görülmektedir (Letourneau, Stewart ve Barnfather, 2004). Adölesan anneler, yetişkin anneler ile aynı düzeyde anne becerilerine sahip olmamaktadır. Adölesan annelerin çocuklarına yönelik bakım ve davranışları diğer annelerden farklılık gösterebilmektedir. Örneğin; gebelik döneminde sigara içilmesi ve alkol tüketimi, düşük doğum ağırlığı ve doğumsal anomaliler gibi sağlık sorunlarına neden olabilir. Adölesan annelerin çocuklarını emzirmeme oranları da yetişkin annelere göre daha yüksek olabilmektedir. Ayrıca, adölesan annelerin çocuklarını okul öncesi eğitime gönderme oranları da daha düşük olabilmektedir. Bu gibi faktörler, çocukların sağlığı ve gelişimi açısından önemli riskler oluşturabilmektedir (Keskinoglu ve diğerleri, 2007). Bu çocuklarda majör depresyon, anksiyete ve intihar girişimleri gibi mental bozukluklar daha fazla meydana gelmektedir. Adölesan annenin çocuğun tüm bu sorunları yaşamasında etkisi oldukça önemlidir. Bunun nedeni ise adölesan annenin çocuk yaşta evlenmesi ve annelik duygusunu tatması, çocuğun istenmeyen gebelik olması ve annenin ona nasıl davranacağını bilememesinden kaynaklanan birçok sorunu beraberinde getirmesidir. Adölesan annenin çocuklarının yaşadığı evin maddi durumu, eğitim seviyesinin düşüklüğü ve zayıf aile ilişkilerinin de çocuk sağlığı üzerinde ciddi etkileri vardır (Çolak, 2012). Çocukların psikolojik sorunlarının yanında fiziksel sağlık sorunlarının da oldukça fazla olduğu görülmüştür. Adölesan anneler fiziksel olgunluğa tam erişememiştir. Bunun sonucunda gebelikte ve doğumda gerçekleşen komplikasyon oranı da artmaktadır. Adölesan annelerin prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurmaları sonucunda, konjenital malformasyonlar, mental retardasyon, körlük ve sağırılık oldukça sık görülmektedir (Oral, Çolgar ve Turan, 1996).

4. Adölesan Gebeliklerde Tanı

Adölesan gebeliğin erken tanınması perinatal risklerin en aza indirilmesi açısından oldukça önemlidir. Genç annelerin çocuksuz adölesan akranlarına ve yetişkin annelere göre daha yüksek düzeyde psikolojik sıkıntı yaşadıkları da bulunmuştur (Mollborn ve Morningstar, 2009).

Adölesanlarda diğer yaştaki gebeliklerden daha farklı bir tanı yöntemi yoktur. En önemli bulgu adet gecikmesidir. Adolesanlar adet günlerini, düzenli cinsel yaşamı olan kadınlar kadar iyi izleyemediklerinden gecikmiş adet öyküsünü almak zor olabilir. Ayrıca menarşdan sonraki ilk birkaç yıl anovulatuvar sikluslar daha fazla olduğu için adet düzeni bozuktur. Gebeliğin olduğu ayda, beklenen adet zamanına uyan dönemde, trofoblastların desidüaya implantasyonu nedeniyle adet benzeri bir kanama olabilir. Bu belirti de adetini iyi izleyemeyen bir adölesanda yanılgıya yol açabilir. Bu nedenle seksüel olarak aktif olan adolesanlarda adet gecikmesi olmasa bile anormal bir adet durumunda gebelik testi yapılmalıdır. Ayrıca gebeliğin varlığı ultrasonografik olarak gösterilmelidir. Ultrasonografi ile gebeliğin varlığı yanında normal bir intrauterin gebelik ile dış gebelik de birbirinden ayrılmış olur (Gökçe, 2000).

Adölesan dönemde gebelik tanısı konulması, birden fazla sebebe bağlı olarak oldukça güçtür. Gebeliğin tanısında adölesanın anamnezi oldukça önemli bir yere sahiptir. Ayrıntılı bir anamnez, adölesanın sağlık bakım ihtiyaçlarını doğru bir şekilde yerine getirmede sağlık çalışanlarına yol gösterici olur. Fakat adölesanların çoğunda toplumsal baskı ve aile korkusundan doğru ve ayrıntılı bir anamnez alınamamaktadır (Causey, Seago, Wahl ve Voelker, 1997). Adölesanlarda, menstrüel düzensizlik oldukça fazla görülmektedir. Ayrıca amenore dönemde gebelik ile karışıklık gösterdiği görülmektedir. Adölesanlar bu dönemde gerçekleşen yerleşme kanamasını veya abortus imminens kanamalarını menstrüel kanama olarak düşünmektedir (Şahin, 2019). Gebelik tanısı öznel bulguların yanında, nesnel bulgulara göre de yapılmalıdır. Bu bulgular Beta HCG (Human Chorionic Gonadotropin) veya ultrasonografi ile tercih edilmektedir (Rempen, 1990). Gebelik tanısının konulmasının hemen ardındaki önemli bir konu olan, bu gebeliğin anne adayına söylenmesidir. Gebelik testinin pozitif çıkması halinde adölesanın, ailesinin vereceği tepki çok önemlidir. Bu durum, evlilik dışı olan gebeliklerde çok daha fazla önem taşımaktadır. Oluşabilecek bütün riskler uygun ve yargılayıcı olmayan bir dil kullanarak anlatılmalıdır (Lindahl, Pearson ve Colpe, 2005).

5. Tekrar Gebelik

Adölesan annelerin tekrar gebelik oranları yüksektir. Annelerin % 25'i doğumdan sonraki 1 yıl içinde ve %35'i 2 yıl içinde tekrar hamile kalabilmektedir (Baldwin ve Edelman, 2013). Bunun nedeni ise yapılan araştırmalar, bu hasta popülasyonunda oral kontrasepsiyon tercih edilen yöntem olmasına rağmen, gençlerin genel olarak kontraseptif yöntemlere, özellikle oral kontrasepsiyona daha az uyum sağladığını göstermektedir. Oral kontrasepsiyonun kullanım oranlarının adölesanlar arasında %36 ile %80 arasında değiştiği belirtilmektedir (Falk, Östlund, Magnuson, Schollin ve Nilsson, 2006). Kullanımdaki uyumsuzluk ve sınırlı kullanım bilgisi kontrasepsiyon yöntem-

lerinde başarısızlık sağlayabilmektedir (Smith ve Pell, 2001; World Health Organization, 2022). Dolayısıyla böyle bir durumda nitelikli aile planlaması danışmanlığının kullanımı iyileştirme yeteneğine sahip olduğunu ve istenmeyen gebelik oranlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Adölesan yıllarında ikinci bir gebeliği olanlar ilk adölesan gebeliklerine göre kötü perinatal sonuçlarda, özellikle prematüre ve ölü doğumda artışa sahiptir (Smith ve Pell, 2001). Adölesan yaş grubundaki tekrarlayan gebeliklerin yaklaşık üçte ikisi istenmeyen olarak bildirilir ve yarısı küretajla sonuçlanır. Açıktır ki, cinsel açıdan aktif adölesanlar için en iyi doğum kontrol yöntemi, kullanmaya devam edecekleri en güvenli, en etkili yöntemdir. Bu nedenle; kültürel engeller, yan etkiler, uygun kullanım ve başarısızlık oranları ile ilgili danışmanlık, hastaların başlangıçta kendileri için doğru olan uyumu artırmada ve erken bırakmayı önleyecek yöntemi seçmelerine yardımcı olunabilir (Baldwin ve Edelman, 2013).

6. Adölesan Gebeliğin Önlenmesi

Adölesan gebeliği, daha az eğitilmiş veya düşük ekonomik statüye sahip olanlarda daha yüksek olma eğilimindedir (World Health Organization, 2022; Chung, Kim ve Lee, 2018). Adölesan dönemdeki ilk doğumların azaltılmasındaki ilerleme, bu hassas gruplar arasında özellikle yavaş olmuş ve eşitsizliğin artmasına yol açmıştır (World Health Organization, 2022). Bu kapsamda ülkelere ait ve uygun modellerin oluşturulması, her ülkenin adölesanların sorunlarını saptaması ve çözüm yollarını oluşturmasıyla uygun modeller bulmak mümkündür (James, Steer, Weiner ve Gonik, 2010). Adölesanlarda gebeliğin önlenmesine yönelik birçok model programları mevcuttur. Başarılı programların çoğu, soruna yönelik çok sayıda ve çeşitli yaklaşımlar içerir ve bunlar doğum kontrolü bilgileri, doğum kontrol yöntemlerinin bulunma durumu, cinsellik eğitimi, okul bitirme stratejileri ve iş eğitimini içerir (Fielding ve Williams, 1991). Ebeveynler, okullar, dini kurumlar, doktorlar, sosyal kurumlar ve devlet kurumları tümü adölesanlarda gebeliği önleme programlarında rollere sahiptir. Hem ulusal hem de yerel düzeyde adölesan gebeliğini önleme çabaları son yıllarda artmıştır ve birkaç farklı türde programın gençler arasında cinsel risk almayı ve hamileliği azaltmaya yardımcı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır (Kirby, 2001). Adölesan gebeliğini önleme üç aşamalı planlanmaktadır: Birincil koruma; okullardaki aile planlaması ve aile ilişkileri, gebeliğin önlenmesi konusunda eğitimin verilmesi ve sorumluluk sahibi olmak gibi eğitimlerin verildiği korumadır. Adölesan gebeliklerin önlenmesinde aile planlaması, cinsel eğitim ve doğum kontrol yöntemleri gibi konuların önemi büyüktür. Bu konularda eğitim almış adölesanlar, gebeliği önlemek için daha sorumlu davranmaktadırlar (James, Steer, Weiner ve Gonik, 2010). İkincil koruma ise; adölesanın gebelik kontrolü için kliniği tercih etmesi halinde verilen eğitimi ve danışmanlığı içermektedir (James, Steer, Weiner ve Gonik, 2010; Woods ve diğerleri, 2006). Üçüncül ko-

ruma da ise; gebe olan adölesanları hedeflemektedir. Erken gebeliğin olumsuz prenatal sonuçların oluşmasını önlemeyi, anne adayına, gebelik, doğum ve bebek bakımı hakkında bilgi verme fırsatı sağlayarak onları desteklemeyi hedefleyen korumadır (Maehr, Lizarraga, Wingard ve Felice, 1993).

İyi bir prenatal bakımla adölesan gebelerde oluşabilecek ve oluşan komplikasyonların azalacağı bildirilmektedir. Bu durum prenatal bakımın önemini bir kat daha arttırmaktadır (Aksu ve Akgün, 2020). Adölesan gebelerin izlemine iyi bir ekip takip etmelidir. Bu ekipte, kadın hastalıkları ve kadın doğum uzmanı, diyetisyen, psikolog ve pediatrist olmalıdır. Bu ekip adölesanı hem gebelik açısından takip etmeli, hem psikososyal destek sağlamalı, hem de toplumla olan ilişkisinde ona yardımcı olmalı ve onu topluma kazandırmalıdır (Şatıroğlu, Kabukçu ve Aktan, 2006). Toplumsal gelişmenin öneminden olan sağlıklı bir toplum, gelecek nesillere ulaşımında büyük bir rol oynar. Sağlıklı toplum ve sağlıklı gelecek; kendi sağlığının önemini bilen, sağlığını her koşulda koruyan ve çevresindeki insanlara da bunu aşıl原因an, sağlık hizmetlerini en iyi bir şekilde kullanan annelerin tüm bunlarla yetiştirdikleri çocuklar ile mümkündür. Bu sebeple adölesan cinselliğine önem verilmeli ve duyarlı olunmalı, erken cinsel ilişkinin riskinden bahsedilmeli, aile planlama programları daha sık verilmeli ve yaygınlaştırılmalıdır (Diribaş, Kaya, Berker, Özmen ve Şatıroğlu, 2003). Gebe adölesanlara; doğum öncesi tıbbi, fiziksel, psikososyal, beslenme ve bebeğin bakımı için danışmanlık verilmelidir. Adölesan annelere doğum sonrası bebeğine bakabileceği konusunda destek ve güven verilmelidir. Adölesan annenin yanında adölesan babaya veya babaya da uygun bir program oluşturarak eğitim verilmelidir (Gökçe, 2000). Adölesan gebelikler olumsuz sosyokültürel ve ekonomik nedenlerle karşılaştığımız bir durumdur. Bu gebeliklerin önlenmesi ancak adölesanın doğru yerden, doğru ve güvenilir eğitim almasıyla sağlanır. Adölesanların eğitim programlarından sorumlu kişi veya kurumlar etkili yöntemler üretmeli ve bunu en iyi şekilde aktarmalıdır. Ayrıca adölesanlar için özel sağlık, psikososyal ve sosyokültürel hizmet ve eğitim verecek kurum veya kuruluşlar oluşturulmalıdır. Burada verilecek hizmetler kaliteli, sürekli ve ücretsiz olmalıdır (Bayram, Özer, Soyer, Uçar ve Yücer, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü, gelişmekte olan ülkelerdeki adölesanlar arasında çok erken gebeliklerin ve kötü üreme sonuçlarının önlenmesine ilişkin sistematik bir incelemenin bulgularını ve tavsiyelerini de yayınlamıştır. Bu tavsiyeler ise şunlardır: Birinci tavsiye; 18 yaşından önce evliliğin azaltılması; ikinci tavsiye; gebeliği 20 yaşından önce azaltmak; üçüncü tavsiye; risk altındaki adölesanlar tarafından kontrasepsiyon kullanımının arttırılması (World Health Organization, 2011b). Adölesan gebeliği ile ilgili stratejiler ve müdahaleler gebeliğin önlenmesine odaklanmıştır. Bununla birlikte, hamile ve ebeveynlik yapan adölesanlar için anne bakımına erişimin ve kalitenin iyileştirilmesine artan bir ilgi gösteriliyor. Erişimle ilgili mevcut veriler karışık bir

tablo çiziyor. Kaliteli bakıma erişim, coğrafi bağlama ve adölesanların sosyal statüsüne bağlıdır. Erişimin sınırlı olmadığı yerlerde bile, adölesanların hem klinik bakım hem de kişilerarası destekten yetişkin kadınlara göre daha düşük kalitede aldıkları görülmektedir (World Health Organization, 2022).

Sonuç ve Öneri

Adölesan dönemde yaşanan gebelikler halen tüm dünyayı etkisi altına alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bunun birçok nedeni vardır, ancak ana nedenler arasında cinsel eğitim eksikliği, doğum kontrol yöntemlerine erişimdeki zorluklar, yoksulluk, eğitim düzeyi düşüklüğü ve cinsel istismar bulunmaktadır. İstenmeyen gebeliklerin sonuçları ciddi olabilir ve bu durum anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyebilir. Anne sağlığı açısından; düşük doğum ağırlığı, erken doğum, doğum komplikasyonları ve diğer bazı sorunlara neden olabilir. Bebek sağlığı açısından; genç annelerin bebekleri düşük doğum ağırlığı, ölüm ve doğum kusurları açısından daha yüksek risk altındadır. Adölesan gebelikler ülkenin sosyokültürel durumuna ve ülkenin gelişmişlik düzeyine göre birçok farklılıklar gösterir. Adölesan gebeliğin oluşmasında rol oynayan toplumsal ve bireysel olarak birden fazla risk faktörü rol oynamaktadır. Bütün bu olumsuzluğun sebebi eğitim düzeyinin az olmasından ve bilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu bilgisizliği ortadan kaldırmak için adölesanlara cinsel sağlık ve aile planlaması konusunda danışmanlık eğitimi verilmelidir. Adölesan gebelere ise doğum öncesi ve doğum sonrasında uygun eğitimler verilmelidir. Bu eğitimlerin sadece adölesanlara değil ebeveynlerine ve baba adaylarına da verilmesi gerekir. Bu eğitimler anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyen risk faktörlerini önleme açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Aksu, S. ve Akgün, T. (2020). Balıkesir il merkezindeki gebe kadınların prenatal bakım alma durumu ve etkileyen faktörler. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 179-188.
- Aydın, D. (2013). Adölesan gebelik ve adölesan annelik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(4), 250-254.
- Baldwin, M. K. ve Edelman, A. B. (2013). The effect of long-acting reversible contraception on rapid repeat pregnancy in adolescents: a review. *Journal of Adolescent Health*, 52(4), 47-53.
- Bayram, M., Özer, G., Soyer, C., Uçar, B. ve Yücer, G. (2005). Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran adölesan gebelerin eğitim durumları ve adölesan gebeliğin prevalansı. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 6(1), 39-41.
- Bulut, S., Gürkan, A. ve Sevil, Ü. (2008). Adölesan gebelikler. *Aile ve Toplum, Eğitim-Araştırma ve Kültür Dergisi*, 4(13), 37-44.
- Causey, A. L., Seago, K., Wahl, N. G. ve Voelker, C. L. (1997). Pregnant adolescents in the emergency department: diagnosed and not diagnosed. *The American Journal of Emergency Medicine*, 15(2), 125-129. [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(97\)90081-4](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(97)90081-4)
- Conde-Agudelo, A., Belizán, J. M. ve Lammers, C. (2005). Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(2), 342-349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.10.593>
- Chung, W. H, Kim, M. E. ve Lee, J. (2018). Comprehensive understanding of risk and protective factors related to adolescent pregnancy in low- and middle-income countries: A systematic review. *Journal of Adolescence*, 69, 180-188. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.10.007>
- Çolak, Ü. (2012). Türkiye'deki adölesan gebelikler. *Eğitim Dergisi*, 33(1), 1-6.
- Dangal, G. (2005). An update on teenage pregnancy. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*. 5(1).
- Deliktaş, A., Körükcü, O. ve Kukulu, K. (2015). Farklı gruplarda annelik deneyimi. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(4), 274-283. DOI: 10.5455/musbed.20150831014409
- Diribaş, K., Kaya, C., Berker, B., Özmen, B. ve Şatıroğlu, H. (2003). Kontrasepsiyon istemi ile kliniğimize başvuran adölesanların değerlendirilmesi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 13(3), 181-185.
- Dixon-Mueller, R. (2011). Research issues in developing countries the sexual and reproductive health of younger adolescents WHO Document Production Services. Geneva, Switzerland, 26-9.

- Dulitha, F., Nalika, G., Upul, S., Chrishantha, W. M., De Alwis, S. R. ve Hemantha, S. (2013). Risk factors for teenage pregnancies in Sri Lanka: perspective of a community based study. *Health Science Journal*, 7(3), 269-284.
- Falk, G., Östlund, I., Magnuson, A., Schollin, J. ve Nilsson, K. (2006). Teenage mothers—a high-risk group for new unintended pregnancies. *Contraception*, 74(6), 471-475. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.07.014>
- Fielding, J. E. ve Williams, C. A. (1991). Adolescent pregnancy in the United States: A review and recommendations for clinicians and research needs. *American Journal of Preventive Medicine*, 7(1), 47-52. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(18\)30965-6](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(18)30965-6)
- Gökçe, B., Özşahin, A. ve Zencir, M. (2007). Determinants of adolescent pregnancy in an urban area in Turkey: a population-based case-control study. *Journal of Biosocial Science*, 39(2), 301-311. <https://doi.org/10.1017/S0021932006001763>
- Gökçe, Ö. (2000). Adölesan Gebelikler. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 9(4). Erişim adresi: <https://www.ttb.org.tr/STED/sted0400/04005.html>
- Hillis, S. D., Anda, R. F., Dube, S. R., Felitti, V. J., Marchbanks, P. A. ve Marks, J. S. (2004). The association between adverse childhood experiences and adolescent pregnancy, long-term psychosocial consequences, and fetal death. *Pediatrics*, 113(2), 320-327. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.320>
- Holub, C. K., Kershaw, T. S., Ethier, K. A., Lewis, J. B., Milan, S. ve Ickovics, J. R. (2007). Prenatal and parenting stress on adolescent maternal adjustment: Identifying a high-risk subgroup. *Maternal and Child Health Journal*, 11(2), 153-159.
- James, D. K., Steer, P. J., Weiner, C. P. ve Gonik, B. (2010). *High risk pregnancy e-book: Management options-expert consult*. Elsevier Health Sciences. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=yzSDYIpLxZEC&printsec=frontcover&hl=tr#v=onepage&q&f=false>
- Jones, R. K., Darroch, J. E. ve Henshaw, S. K. (2002). Patterns in the socioeconomic characteristics of women obtaining abortions in 2000-2001. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 34(5), 226-235. Erişim adresi: <https://www.jstor.org/stable/3097821>
- Keskinoglu, P., Bilgic, N., Picakciefe, M., Giray, H., Karakus, N. ve Gunay, T. (2007). Perinatal outcomes and risk factors of Turkish adolescent mothers. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 20(1), 19-24.
- Kirby, D. (2001). Emerging answers: Research findings on programs to reduce teen pregnancy (summary). *American Journal of Health Education*, 32(6), 348-355. <https://doi.org/10.1080/19325037.2001.10603497>
- Klein, J. D. ve Committee on Adolescence. (2005). Adolescent pregnancy: Current trends and issues. *Pediatrics*, 116(1), 281-286. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0999>
- Kocatürk, A. ve Arslan, H. (2006). Ergen cinselliğinde “Bebek Sahibi Olma” ciddiye alınır mı? *Kadın Cinsel Sağlığı Dergisi*, s.27: ss. 367-368.

- Letourneau, N. L., Stewart, M. J. ve Barnfather, A. K. (2004). Adolescent mothers: Support needs, resources, and support-education interventions. *Journal of Adolescent Health*, 35(6), 509-525. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2004.01.007>
- Lindahl, V., Pearson, J. L. ve Colpe, L. (2005). Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Archives of Women's Mental Health*, 8, 77-87.
- Maehr, J. C., Lizarraga, J. L., Wingard, D. L. Ve Felice, M. E. (1993). A comparative study of adolescent and adult mothers who intend to breastfeed. *Journal of Adolescent Health*, 14(6), 453-457. [https://doi.org/10.1016/1054-139X\(93\)90117-8](https://doi.org/10.1016/1054-139X(93)90117-8)
- Mangiaterra, V., Pendse, R., McClure, K., Rosen, J., Mouli, V., Camacho, V., ... & Olu-koya, P. (2008). Adolescent pregnancy. *Department of Making Pregnancy Safer MPS Notes* World Health Organization, 1(1), 1-4.
- Meral, O., Şener, A. ve Şen, T. (2021). Bir eğitim ve araştırma hastanesine başvuran adolesan gebelerin tıbbi, sosyal ve hukuki açıdan incelenmesi. *Medical Records-International Medical Journal*, 3(2), 73-79.
- Moghaddam, H. T., Bahreini, A., Abbasi, M. A., Fazli, F. ve Saeidi, M. (2016). Adolescence Health: the needs, problems and attention. *International Journal of Pediatrics*, 4(2), 1423-1438.
- Mollborn, S. ve Morningstar, E. (2009). Investigating the relationship between teenage childbearing and psychological distress using longitudinal evidence. *Journal of Health and Social Behavior*, 50(3), 310-326. <https://doi.org/10.1177%2F002214650905000305>
- Oral, E., Çolgar, U. ve Turan, Ö. (1996). Adölesan Gebelikler Obstetride Risk Faktörü mü?. *Jinekoloji ve Obstetri Dergisi*, 10, 207-210.
- Papri, F. S., Khanam, Z., Ara, S. ve Panna, M. B. (2016). Adolescent pregnancy: risk factors, outcome and prevention. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*, 15(1), 53-56. <https://doi.org/10.3329/cmshmcj.v15i1.28764>
- Philippines National Demographic and Health Survey 2017. Erişim adresi: https://psa.gov.ph/sites/default/files/PHILIPPINE%20NATIONAL%20DEMOGRAPHIC%20AND%20HEALTH%20SURVEY%202017_new.pdf
- Rempen, A. (1990). Diagnosis of viability in early pregnancy with vaginal sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 9(12), 711-716. <https://doi.org/10.7863/jum.1990.9.12.711>
- Sully, E. A., Biddlecom, A., Darroch, J. E., Riley, T., Ashford, L. S., Lince-Deroche, N., ... & Murro, R. (2020). Adding it up: Investing in Sexual and Reproductive Health 2019. New York: Guttmacher Institute. Erişim adresi: <https://health-educationresources.unesco.org/library/documents/adding-it-investing-sexual-and-reproductive-health-2019>
- Smith, G. C. ve Pell, J. P. (2001). Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ*, 323, 476-479. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7311.476>
- Şahin, N. M. (2019). Aşırı menstruel kanama ile adolesan polikliniğine başvuran

- 132 olgunun değerlendirmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 9(1), 59-64. <https://doi.org/10.16899/gopctd.537938>
- Şatıroğlu, M. H., Kabukçu, C. ve Aktan, A. (2006). Çocuk ve adolesanin üreme sağlığı, sağlıklı nesiller için yaşamsal önemi. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi*, 2(1), 1-5.
- Treffers, P. E. (2003). Teenage pregnancy, a worldwide problem. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 147(47), 2320-2325.
- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf
- Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu (UNICEF) Türkiye Yıllık Raporu, 2019. Erişim adresi: <https://www.unicef.org/turkiye/raporlar/unicef-t%C3%BCrkiye-y%C4%B1ll%C4%B1k-raporu-2019>
- Wilson, R. E., Alio, A. P., Kirby, R. S. ve Salihu, H. M. (2008). Young maternal age and risk of intrapartum stillbirth. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 278, 231-236. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0557-4>
- Woods, J. L., Shew, M. L., Tu, W., Ofner, S., Ott, M. A. ve Fortenberry, J. D. (2006). Patterns of oral contraceptive pill-taking and condom use among adolescent contraceptive pill users. *Journal of Adolescent Health*, 39(3), 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.12.014>
- World Health Assembly, A65/13. 2012. Early marriages, adolescent and young pregnancies: Report by the Secretariat. World Health Organization. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78901>
- World Health Organization (WHO) 2022. Adolescent pregnancy. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>
- World Health Organization (WHO) 2011a. Preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries: What the evidence says (No. WHO/FWC/MCA/12/02). World Health Organization. p:1-8. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70813/WHO_FWC_MCA_12_02_eng.pdf
- World Health Organization (WHO) 2011b. Guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries: what the evidence says, Geneva. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70813/WHO_FWC_MCA_12_02_eng.pdf
- World Population Prospects, 2019 Revision: Age-specific fertility rates by region, subregion and country, 1950-2100 (births per 1,000 women) Estimates. Online Edition [cited 2021 Dec 10]. Erişim adresi: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Fertility>
- Zambia Demographic and Health Survey 2018. Erişim adresi: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR361/FR361.pdf>

Bölüm 15

NEFES VE MINDFULNESS (BİLİNÇLİ FARKINDALIK) PRATİKLERİNİN STRES AZALTMA VE GENEL SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN NİTEL BİR ARAŞTIRMA İLE İNCELENMESİ

Pınar AKPINAR¹



¹ Öğr. Gör. Pınar AKPINAR Bandırma Onyedİ Eylül Üniversitesi,
Yabancı Diller Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-3245-6315

GİRİŞ

Günümüzün hızlı tempolu dünyasında, stres insanların yaşamlarının önemli bir parçası haline gelmiştir. Yoğun çalışma saatleri, finansal baskılar, kişisel sorumluluklar, teknolojinin sürekli gelişmesi gibi faktörler bir çok insan için stresin kaynağını oluşturmuştur. Bu durum, fiziksel ve zihinsel sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Ancak, nefes ve mindfulness gibi pratikler, genel sağlık üzerinde ve stres azaltmada olumlu etkilere sahip olabilir.

Nefes egzersizleri, insanların stresi azaltmak ve zihinsel sağlığını iyileştirebilmek için kullanabilecekleri yöntemlerdendir. Sinir sisteminin dengelemesine yavaş ve bilinçli nefes almak yardımcı olabilir. Stresli durumlarda, solunum hızlanır ve sığlaşır. Bununla birlikte, doğru nefes almak, sinir sisteminin rahatlamasına yardımcı olur, kalp atış hızını ve kan basıncını düşürür, beyne daha fazla oksijen gitmesini sağlar ve zihinsel sağlığa katkı sağlayabilir.

Mindfulness, zihni anlık deneyimlere odaklamayı ve insanların dikkatini mevcut anda tutmayı içeren bir uygulamadır. Özellikle stresli durumlarda, insan zihni geçmişteki olaylara ya da gelecek ile ilgili kaygı ve endişelere yönelir. Mindfulness pratikleri zihinsel dağılmayı azaltabilir ve insanların anlık deneyimlerine odaklanmasına yardımcı olur. Aynı zamanda, bu pratikler depresyon, anksiyete ve uyku sorunları gibi zihinsel sağlık sorunlarının yönetilmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Nefes ve mindfulness gibi pratikler, genel sağlık üzerinde ve stres azaltmada olumlu etkiler sağlayabilir. Kronik stres, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık sisteminin zayıflaması, uyku bozukluğu, yüksek tansiyon ve sindirim sorunları gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir.

Nefes ve mindfulness pratikleri, bireylere stresli durumlarla daha iyi başa çıkma becerisi kazandırabilir, genel refağı artırabilir ve zihinsel sağlığa katkı sağlayabilir. Bu kapsamda, stresi azaltması ve genel sağlığı iyileştirmesi için nefes pratiklerine daha fazla önem verilmesi ve bu konuda duyarlılığın artırılması bu araştırmanın problemi oluşturmaktadır.

Yapılan bu çalışmada, nefes ve mindfulness pratiklerinin stres azaltma ve genel sağlık üzerindeki etkileri incelenmiştir. Nefes ve mindfulness, gerek geleneksel gerekse tamamlayıcı tıp alanlarında giderek artan ve daha popüler hale gelen tekniklerdir. Bu çalışma ile, bu tekniklerin stresle başa çıkma üzerindeki ve sağlık etkilerini araştırmayı ve mevcut bilgileri derlemeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmada bilimsel araştırma yöntemlerinden fenomenoloji (olgubilim) deseni kullanılmış, ve çeşitli veri tabanlarıyla literatür taraması yapılmış, nefes ve mindfulness tekniklerini kapsayan ilgili araştırmalar seçilmiştir. Çalışmanın bulguları; nefes ve mindfulness pratiklerinin stres azaltma üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Nefes ve mindful-

ness pratikleri genel sağlık üzerinde ve stresle başa çıkma becerilerinin zihinsel, fiziksel yaşam kalitesi gibi bireyler için önemli olan sağlığı iyileştirme sonuçlarıyla yorum ve önerilerde bulunulmuştur.

Literatürde, nefes ve mindfulness pratiklerinin nitel olarak birarada bulunduğu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmanın İzmir, İstanbul ve Balıkesir illerinde yürütülmüş olması çalışmanın sınırlılığını göstermektedir. Sonraki çalışmaların farklı illerde ve farklı kişilerle daha geniş örneklem ile desteklenmesi gerekmektedir.

GENEL BİLGİLER

1. Stres

Stres; 17. Yüzyıldan beri tanımlanan ama hayatımızın her aşamasında karşı karşıya kaldığımız Latin’ce “*estrictia*” kelimesinden türemiş, dert, keder, bela, felaket gibi anlamlarda kullanılmış, kişisel ve iş yaşantısında örgütsel bağlamda karşı karşıya kaldığımız bir kavramdır (Sardarov, 2012: 2). Stres kendiliğinden oluşmayan, oluşması için, kişinin içinde bulunduğu ortamda meydana gelen değişimlerden etkilenmesini gerektiren bir olgudur. Stresin oluşabilmesi için etkilenen kişinin bedeninde birtakım biyo-kimyasal değişikliklerin meydana gelmesi ve bu yolla vücut sisteminin bir şekilde harekete geçmesi gerekir (Güçlü, 2001).

Stres, sempatik sinir sisteminin aktive olması sebebiyle kaç ya da savaş cevabıyla sonuçlanan bir fizyolojik durumdur. Bu savaş ya da kaç durumu fizyolojimiz üzerinde etkilidir. Kaslar gerilir ve kan dolaşımına karşı direnç artar. Kanı gerilen kaslara pompalamak için kan basıncı yükselir. Kalbin atış hızı artar, kaslara daha fazla kan pompalanır. Bronşiyeller genişler, hücrelere giden oksijen miktarında artış olur. Karaciğer kan dolaşımına fazladan şeker gönderir (Rosenberg, 2020: 70-72).

1.1 Stres Yönetimi

Stres yönetimi, bireyi baskı altında bırakan stresle karşı karşıya kaldığında etkili bir başa çıkma metodu kullanmasını sağlayarak, stresin bu şekilde azaltılmasını sağlayan bir süreçtir. Bu süreç, olumsuz ya da olumlu çabalar bütünüdür (Güçlü, 2001: 6).

Stresi azaltmak için kullanılan maddeler vücut üzerinde stres yükleyicilerdir. Sigara dumanındaki nikotin ve diğer kimyasallar kalp, kanser ve akciğer hastalıklarında; alkol ise karaciğer, kalp ve beyin hastalıklarında rol oynar. Psikolojik ve fizyolojik olarak bağımlılık yaparlar. Bunun yerine stresin varolduğunu kabul etmek, stresi kontrol edip yönetmek için sağlıklı yöntemler uygulanabilir.

1.2. Stresin Belirtileri

Stresi yönetebilmenin ilk şartı onun farkında olmaktır. Belirli bir düzeyin üstündeki stres fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklara sebep olur. Fiziksel olanları kalp, tansiyon, migren, şeker, cilt ve bağırsak hastalıkları olabilmektedir. Psikolojik olanlara ise psikolojik bozukluklar, madde kullanımı ve intihar eğilimini örnek verebiliriz. Kişi kendini çok iyi tanırsa, aşağıdaki belirtilerin farkına vararak stresle başa çıkmada kendisine bir rol haritası çizebilir.

Stresin Belirtileri dört grupta toplayabiliriz. (Güçlü,2001: 5)

1.2.1. Fiziksel Belirtiler: Baş ve sırt ağrıları, hazımsızlık, kabızlık, yorgunluk, halsizlik, kazalarda artış, tansiyon ve kalp problemleri, aşırı terleme

1.2.2. Duygusal Belirtiler: Gerginlik, asabiyet, endişe, kaygı, güvensizlik ve özgüven eksikliği, öfke patlamaları, depresyon, tükenmişlik, saldırganlık.

1.2.3. Zihinsel Belirtiler: Unutkanlık, hafıza zayıflığı, karar vermede güçlük, odaklanamama, muhakeme yeteneğinde azalma, fazla hayal kurma, mizah anlayışı kaybı.

1.2.4.Sosyal Belirtiler: Savunmacı tutum, küsme, güvensizlik, suçlama, randevuları iptal etme.

Stres belirtilerinin sık görülme durumlarında, bireylerin stres altında olduğu anlaşılır.

1.3. Stres Kaynakları

1.3.1 Örgütsel Yapıya Bağlı Stres Kaynakları

Bir örgütte çalışan bireylerin stres kaynakları şöyledir:

- İş yükünün fazlalığı
- Zamanın sınırlılığı
- Denetimin sıkı ve yakından olması
- Yetkilinin sorumlulukları karşılamada yetersiz olması
- Politik alanın güvensizliği
- Rol Belirsizliği
- Bireyin Örgütle uyumsuzluğu
- Engelleme
- Rol çatışması
- Sorumluların yarattığı endişe
- Çalışma Koşulları

- İnsan İlişkileri
- Yabancılaşma (Güçlü, 2001: 9).

1.3.2. Örgüt Dışı Stres Kaynakları

Bunlar, siyasi ve politik belirsizlikler, Sosyal ve Kültürel Değişimler, Teknolojik Gelişmeler ve Ulaşım sorunlarıdır (Aksoy, Kutluca, 2010: 461).

1.3.3. Kişisel Stres Kaynakları

Örgütte çalışan bireyin kişiliği de bir stres kaynağı olduğundan, A Tipi ve B Tipi kişilik özelliklerini inceleyelim.

A tipi insan, aceleci ve zamana karşı sürekli savaşan bir tutumdadır. Bu kişiler başarılı kişiler olarak görülürler ve örgütler tarafından ödüllendirilirler. Bu kişiler sırada beklemek istemeyen, dinlerken söz kesen, genelde yalnız, kendi işine bağlı, geceleri ve hafta sonları çalışan ancak elde ettiklerinden bir türlü tatmin olmayan kişilerdir.

B tipi insan, olaylara karşı rahat davranışlar sergilerler. Rekabetten etkilenmez, sağlığına dikkat eder. Suçluluk duymaz, zaman konusunda esnekler. Zaman zaman A tipi davranışlar sergilese de bu durum nadirdir (Artan, 1985: 113).

1.4. Günlük Hayatta Strese Neden Olan Faktörler

Günlük yaşamda karşımıza çıkan stres kaynakları; yüksek ses, çok parlak ışık, doğum ve ölüm, evlenme ve boşanma, maddi sıkıntılar, ailevi problemler, okul yaşamı, sınavlar, şahsi ilişkilerde çatışma ya da aldatma, birtakım hastalıklar, yaşam tarzı, yaş, beslenme şeklidir (Özel, Karabulut, 2018: 52).

Kaynağı ne olursa olsun, şüphesiz ki, stres her bireyin yaşantısında vardır ve her zaman var olmaya devam edecektir. Stresin süresi ve şiddeti arttığında kişinin hayatını olumsuz etkilediği ve hastalıklara yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, yapılması gereken stresi önce fark etmek ve kişiye uygun stres azaltma yöntemlerini bulup, öğrenmek ve bunları uygulamaktır.

Gün içinde deneyimlediğimiz stresin sağlık üzerindeki etkisi, değişimi nasıl algıladığımıza tutarlılığımızı ve iç dengemizi korurken değişime uyum sağlama yeteneğimizin ne ölçüde olduğuna bağlıdır. Bu da inançlarımıza, tepkilerimize ve olaylara yüklediğimiz anlamlara ne kadar farkındalık getirebildiğimize göre değişmektedir. Stresli durumlara verilen beden- zihin tepkileri bilinçli farkındalığın en çok uygulanması gereken ve yaşamımızın kalitesini artırabildiğimiz alandır. (Kabat Zinn, 2021: 321)

2. Mindfulness

Bilinçli-farkındalık (mindfulness), kabullenici, yargısız bir tavırla dikkati odaklayarak anda kalabilme ve dikkatini andaki deneyime verme olarak

tanımlanır (Atalay vd, 2017). Mindfulness, çoğu klinisyene göre, danışanın acısının altında yatan sebeplere odaklanan bir iyileştirici mekanizma olarak psikoterapinin aktif ve etkili bir parçasıdır. Mindfulness pratiklerinin, anksiyete, depresyon, kronik ağrı, uykusuzluk ve okb gibi psikolojik zorluklar konusundaki klinik önemi ispatlanmıştır (Siegel vd, 2019: 14).

Mindfulness (bilinçli farkındalık) terimini dünyaya kazandıran Dr. Jon Kabatt Zinn, tüm dünyada bu konunun konuşulur olmasını harika bulmaktadır. Kabatt Zinn binlerce yıla dayanan ve aslında bir pratik olan bilinçli farkındalığın bir var olma şekli olduğunu belirtmektedir. Mindfulness pratiğinin insanların mutluluğu, sağlığı ve iyi olma hallerinin üzerinde büyük bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Williams ve Pennman, 2011: 10).

Bilinçli farkındalık kavramında duygusal olarak bizi etkileyen durumları bastırmak ve üzerinde kontrol sağlamak yerine, hislerimizi algılamak ve onları düzenlemek gerekmektedir. Farkındalık olgusu “hatırlamak” anlamında da kullanılır yalnız bu hatırlama, olayları hatırlamak değil, farkında olmayı hatırlamaktır. Hoş olmayan yaşantılar değiştirilmeye çalışılmaz, onlara dikkat edilir ve tüm haliyle görülür (Aktepe ve Talan, 2020: 4).

Başka bir deyişle, farkındalık, acıdan kaçınmak anlamına gelmez. Acı, bir kızgın boğaya benzer: küçük bir yere kapatıldığında vahşileşip kaçmaya çalışırken açık bir alana koyulduğunda sakinleşir (Germer, 2020: 80).

Bilinçli farkındalık, bireyin, dikkat ile şimdide varolmasını ve hayatının otomatik plottan çıkmasını sağlar. Otomatik pilot sözü, kişinin yaşanan anın düşüncelerinin ve duygularının bilincinde olmadan hareket ettiği bir zihin durumu anlamındadır (Zümbül,2021). Farkındalık sözcüklerle ifade edilemez, onu anlamak için deneyimlemek gerekir.

Mindfulness pratiği çok zaman almaz ama biraz sabır gerektirir. Karmaşık değildir, zihni duygusuz hale getirmez, Pollyannacılık değildir. Mindfulness pratiği ile daha iyi düşünüp hayatımızda değişmesi gereken şeyleri değiştirme gayreti içine girmek için dünyayı daha net bir yerden görmekle ilgilidir.

Mindfulness pratiği bizi kendimize karşı daha anlayışlı, şefkatli, açık olmamız ve ısrarcı olmamız için yardım eder. Bunlar mutsuzluk ve stres ten bizi kurtarır. Zorluklar ve üzüntülere çözülmesi gereken sorunlarmış gibi yaklaşımdan vazgeçmeyi öğretir. Mindfulness, beyin sorunları çözerken bunu en iyi şekilde ve yollarla yapabileceğimiz ortam ve zamanı sunar. Mindfulness, günlük yaşamda olan stresin altında yatan beyin kalıplarına da pozitif katkı sağladığı, bu tarz kalıplar ortaya çıkar çıkmaz yok olmalarını kolaylaştırdığını ispatlamıştır (Germer, 2009: 17- 58).

Bilinçli farkındalığın 7 prensibi vardır. Bunlar: Yargılamamak, sabır, güven, hırslanmamak, kabul, izin vermek (akışına bırakmak), acemi zihin (her şeyi bir çocuk gibi ilk defa yaşıyormuş gibi merakla ele almak) (Gülderen,

2020: 26). Farkındalık, kişinin niyetine odaklanması ve farkındalığın kendisinin farkında olması amacıyla zihni eğiten bir çeşit zihinsel aktivitedir. Yargılayıcı olmayan bir noktadan şu ana odaklanmayı gerekli kılar. Bunun merkezinde insanların kendi kendilerinin en iyi dostu olmasına yardımcı olan içsel bir ayarlama süreci vardır (Siegel, 2019: 145).

Mindfulness , stres yaşanırken reaksiyonda bulunmak yerine stres yanıtına geçmeyi öğretmektedir. Stres durumunda savaş kaç durumuna geçmek yerine vücutta olup biteni farketme, nefes almanın, düşüncelerin ve duyguların farkındalığı, çözüm odaklı stratejiler üretme ve yeni seçenekleri görme ile birlikte tekrar bir denge haline gelme haline geçilebilir. Mindfulness ile yanıt verme becerisi, meditasyon sırasında her acı ya da rahatsızlık uyandıran bir hal ya da duygu yaşandığında bunları sadece gözlemlene ve tepki vermeden olmalarına izin verme üzerine çalıştığımızda gelişmektedir.

Stresli bir anda mindful olunduğunda, bir duraklama olur ve bir şeyleri bütünüyle değerlendirebilmek için biraz daha zamanın olduğu hissedilir. Bu durma anından itibaren stres tepkisinin fiziksel baskısı daha da azalır, seçimler erişilir görünür çoklu zeka çalışır.

Bilinçli farkındalık deneyim zorlayıcı da olsa dikkati kasıtlı olarak bu ana yönlendirip stres tepkisinin tamponlanıp bedende ve zihinde erken uyarı belirtileri fark edip bunları hissedip, kabul edip hatta yönetebilmeye kadar iyi karşılamaya imkân verir.

Bununla birlikte strese bilinçli farkındalıkla yanıt vermeyi öğrenmek, hiçbir zaman sinirlenilmeyecek ya da tepki verilmeyecek anlamına gelmez. Mindfulness pratikleri, duyguları bastırmadan, her anı olduğu gibi kabul ederek, yeni bakış açıları edinerek yeni yanıt verme şekilleri üretebilmeyi sağlar. Ortaya çıkan durum ne olursa olsun, durum farkındalıkla karşılandığında tüm kaynaklara erişim sağlanabilir (Kabat Zinn, 2021).

2.1. Ruminasyon

Ruminasyon stres ve bilinçli farkındalıkla ilgili bir terimdir. Son araştırmalar ruminasyonu depresyon ve anksiyetenin önemli bir faktörü olarak tanımlamaktadır (Payne ve Crane- Godreau, 2013: 10). Ruminasyon kişinin bir problemi olduğunda onu çözmesi için çabalamak yerine, tekrar eden bir şekilde olumsuz duygulara olayın sebeplerine ve sonuçlarına konsantre olmasıdır. Ruminatif düşünceler yalnızca geçmişle ilgili olmayıp şimdi ve gelecekle de ilgili olabilir. Bilinçli farkındalık pratiklerinin depresyonla çokça ilişkilendirilen ruminasyon üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Farkındalık Temelli Stres azaltma programının ruminasyonu azalttığı görülmektedir (Önder, Utkan, 2018: 3).

2.2. Farkındalık Temelli Stres Azaltma Programı

Stresle başa çıkmada kullanılan metotlardan birisi mindfulness'tır. Hali hazırda beş kıtada ve otuzdan fazla ülkede uygulanan, Jon Kabbat Zinn tarafından 1970'li yılların sonundan beri uygulanmaya başlanan Farkındalık Temelli Stres Azaltma Programı (FTSP) , eğitim kurumlarında, sağlık hizmetlerinde, şirket ve devlet kurumlarında ve tüm dünyadaki binlerce insan tarafından kullanılmaktadır. İlk olarak, Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından kronik ağrılı hastalar için başlamıştır ve başka hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak FTSP'nin beynin fonksiyonunu ve yapısını değiştirdiği gözlemlenmiştir. FTSP, kişilerin düzenli uygulama yoluyla psikofizyolojik koşullarında etkililiği kanıtlanmış olan bir programdır (Pollak, Pedulla, Siegel, 2014: 270).

Programda, kişinin hayatındaki zorlanmaları inkâr etmeden, doğru olmayana odaklanmak yerine sağlıklı olana odaklanma seçilir. Deneyimi reddetmek yerine ortaya çıkan semptomun beden ve zihin hakkında kişiye ne söylediği üzerinde dikkat edilir.

Çoğu FTSP programına katılan kişiler özellikle ağrı ile baş etmede sekiz ya da on hafta sonunda ağrılarının önemli bir oranda azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca kaygı, depresyon ve panik atak rahatsızlıkları olan programa katılan ve üç yıl boyunca pratiklere devam eden kişiler bu süre boyunca izlenmiş ve rahatsızlıkların önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Kabat- Zinn, 2021).

Mindfulness pratiklerinden en revaçta olanlarından bir tanesi, beş aşamalı nefes farkındalığıdır. Beş aşamalı nefes farkındalığına geçmeden önce beden taraması yapılması önerilir.

2.3. Beden Taraması

Beden taraması yapılırken bedende olan her bir bölge gerçekten hissedilir ve yaşanır. Uzun bir süre boyunca dikkati odaklama ilk kez beden taraması yaparken öğrenilmektedir. Ayrıca odaklanma, sakinlik, farkındalık kazanmak ve bunları geliştirebilmek için yapılan ilk uygulamadır. Beden taraması vücudun değişik bölümlerinde, değişik bedensel duyumlarla ilişki kurmamızı ve bunlara karşı duyarlı olmamıza yardımcı olur.

Kişi rahatsız edilmeyeceği bir yerde omurgası dik olacak şekilde oturur ya da uzanır. Yavaşça dikkatini bedensel duyumlara getirir. Merakla ve yumuşaklıkla kişi sol ayak parmaklarından başlayarak dikkatini bedeninin bölümlerine getirir. Sonra sol ayak, sol bacak, sol kalça ve leğen kemiği, daha sonra sağ ayak parmakları, sağ ayak, sağ bacak, sağ kalça ve leğen kemiğine ve buradan da gövdenin yukarısına doğru devam edilir. Bel, karın, göğüs, kürek kemiği ve omuzlara doğru dikkat gezdirilir. Bu esnada, bedensel duyumlar ve hisler gözlemlenir, zaman zaman dikkat dağılabilir, bu durum doğaldır, tekrar dikkat

toplanır, bazen sıkışık ve gergin bölgelere nefes gönderilir. İki elin parmakları, eller, kollar, dirsekler, kol üstleri, omuzlar, boyun ve son olarak baş bölgesinde yüzdeki her bölgeye, kafanın üzerine ve arkasına dikkat yönlendirilir. Bu şekilde tüm beden taranır. Beden taramasından sonra sakinlik ve dinginlikle kalınır. Böylelikle bedenin ötesine geçilir (Kabat-Zinn, 2021: 116).

Genellikle beden taramasından sonra mindfulness pratiklerine ya da nefes pratiklerine geçilir. Şimdi 5 aşamalı mindfulness nefes pratiğinden bahsedelim.

2.4. Mindfulness Beş Aşamalı Nefes Farkındalığı

Beş aşamalı nefes farkındalığı, mindfulness pratikleri arasında önemli bir yere sahiptir. 5 aşaması vardır. Başlangıçta her bölüm 3 dakika ile başlanabilir zamanla her aşama 5 veya 8 dakika uygulanabilir. Her aşama arasında zil çalınabilir. Birinci aşamada her nefes alışverişten sonra sayılır. Ona kadar gelince bire dönülür, eğer dikkat dağılırsa yine bir ile saymaya başlanır. İkinci aşamada her nefes alışverişten önce sayı konur. Yine ona kadar gelince başa dönülür, eğer dikkat dağılırsa tekrar bir ile saymaya başlanır. Üçüncü aşamada sayma bırakılır göğüs kafesindeki ve karındaki nefes hareketleri gözlemlenir. Dikkat hala nefestedir yalnız artık sayı sayma yoktur. Dördüncü aşamada ise dikkat küçük bir yerde toplanır, burunda. Buruna giren hava ılık mı? Serin mi? Burundan çıkan hava nasıl? Dudakların üzerindeki etkisi nasıl? Dikkat burundaki nefestedir. Beşinci ve son aşamada dikkatin nefese odaklanması sona erer. Dikkatin gezinmesi gözlemlenir. Düşünceler, duygular, duyumlar, imajlar gelsin ve geçsin (Pınar Akpınar, eğitime dayalı ders notları).

3. Nefes

Nefes refleksif olan solunumdan farklı olarak davranışsaldır. İstemli nefes diyebileceğimiz davranışsal nefese örnek olarak flüt çalmayı ya da şarkı söyleme verilebilir. İstemli ve otomatik nefes arasındaki fark, istemlinin odaklanma gerektirirken otomatik nefesin ise herhangi bir dikkat gerektirmemesidir (Örün, 2019: 19).

Nefes almak ve nefes vermek bizi hayatta tutan en önemli aktivitedir. Bu yüzden doğru nefes alıp vermeyi öğrenmek çok önemlidir. Doğru nefes almakla kalp ritmini düzenlenir, kan basıncı düşer, kan dolaşımı hızlanır, sindirim kolaylaşır, stresle başa çıkma kolaylaşır, uyku düzene girer. Her türlü fiziksel ve ruhsal rahatsızlıkta yanlış nefes söz konusudur. Doğru nefes almanın bazı standartları vardır. Bunlar, diyaframı kullanıma sokmak, Dakikada alınan nefes sayısını sekizin altına düşürmek, Ses çıkartmadan nefes alıp vermek, sadece burundan nefes alıp vermek, nefes alıp verirken ciğer kapasitesini kullanabilmektir. Ağızdan nefes almak bronşlarda ve nazal bölgede mukozalı salgılara sebebiyet verebilir. Gün içinde yapılan nefes pratikleri doğru nefese yardımcı olur (Kartal, 2007: 17-25).

3.1. Otonom sinir sistemi

Otonom sinir sistemi, kan basıncı, kalp atış hızı, sindirimin düzenlenmesi gibi, sinir sisteminin bedenin iç durumlarını düzenlemekte görevli bir parçasıdır. Kaç- savaş tepkisinde uyarılan bölüm sempatik daldır. Kaç- savaş tepkisinde beyin ve sinir sistemi ardışık bir şekilde ateşlenir ve tehdit karşısında hızlıca katekolaminler denen bir grup stres hormonuyla birlikte kortisolun salınmasıyla ortaya çıkar. Aşırı uyarılma hali, hızlı bir şekilde bilgi alabilmek için duyumların yükselmesiyle oluşur. Göz bebekleri daha fazla ışık alabilmek için büyür, duyma keskinleşir, bedendeki tüyler etrafa karşı daha hassas olabilmek için havaya kalkar. Tetikte ve dikkatliyizdir. Kan basıncı ve kalp atış hızı artar, daha fazla kan ve enerji kol ve bacak kaslarına iletilir ve kaçma ya da savaşma durumu için enerji hazır hale gelir. Aynı zamanda sindirim durur. Sindirimi durduran parasempatik daldır. Parasempatik dalın görevi yavaşlatmak ve sakinleştirmektir. Stres sonucunda sempatik dal kalbi uyarırken, parasempatik dal kalbi toparlanırken yavaşlatır. Vagus siniri stresle başa çıkmada önemli role sahiptir. Vagal ton stres altındayken azalır, yüksek vagal ton sakinleşmek, stresi hızlıca atlatmak ve olumlu duygularla ilişkilidir. Nefesi farkedip yavaşlatmak vagal tonu artırır.

Stresli durum sona erdiğinde kaç savaş durumundan çıkılır, parasempatik sinir sistemi devreye girer. Kan basıncı ve atışı eski haline döner, kaslar gevşer, duygular, düşünceler yatışır. Yalnız stres kronik bir hal aldığında, sempatik sinir sistemi de kronik uyarılmasıyla birlikte uzun vadede depresyon, anksiyete, yüksek tansiyon, kalp ve sindirim bozuklukları, ağrı ve uyku bozukluğuyla sonuçlanan psikolojik ve fizyolojik düzensizlikler meydana gelir (Kabat- Zinn, 2021).

Otonom sinir sistemi, duygusal ve zihinsel aktiviteyi ve beynin işlevini organize eder. Stephen Porges'in Polivegal teorisine göre sinir sisteminin 3 aşaması vardır: Bunlar, miyelinsiz vagus, sempatik sinir sistemi ve miyelinli vagustur. Vagus siniri parasempatik sinir sisteminin anayoludur. Nasıl algıladığımıza bağlı olarak güvenli ya da güvenli değil olarak sinir sisteminin farklı parçaları harekete geçer. Porges çevrenin güvenli, tehlikeli ya da tehditkâr olarak algılanmasına göre bu üç durumu tanımlar. Kendini kişi güvende hissettiğinde miyelinli vagus aktiftir. Bu durumda kişinin savunucu modu düşüktür ve sosyal katılımı yüksektir, böylece kişi sevgi, bağlılık, iş birliği ve ilgi gibi duyguları deneyimler.

Kişi çevreyi güvensiz ve tehlikeli olarak algıladığında ise sempatik sistem devrededir. Savunmacı olur, sosyal katılımı düşer, duygu düzensizliği ve saldırganlık duygularını deneyimler. Vücut adrenalin salmaya hazırdır. Kalp atışı hızların, kan basıncı artar, kişi savaş ya da kaç durumuna hazırlanır. Bu durum hayatta kalmak için elzem olsa da çok enerji harcar.

agus siniri miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere iki vagal sistem içerir. Miyelinsiz vagal devre miyelinliye göre daha eskidir. Miyelinli vagal devre kalp

atış hızını yavaşlatır ve sakinlik durumunu ayarlar. Nefesi içine alan beden zihin tedavileri sakinleştirici etkiye sahiptir. Aynı zamanda miyelinli vagus sempatik sinir sisteminin hızını yavaşlatır (Gerbarg, 2019:5).

3.1.1. Limbik Sistem

Otonom Sinir Sistemi, limbik sistemin altında ve beyin sapının üzerinde bulunan hipotalamus tarafından düzenlenir. Hipotalamus, otonom sinir sisteminin kontrol merkezidir. Aynı zamanda stres hormonlarını salgılayan bezlerden oluşan endokrin sistemini ve kas iskelet sistemini de etkiler.

Limbik sistem, beyin korteksinin altında hipokampus, talamus ve amigdala gibi yapılardan oluşur. Limbik sistem sadece duygu merkezi olmayıp aynı zamanda mekânsal bilişler gibi yüksel bilişsel işlevlerde rol oynar. Limbik sistem stres reaktivitesini azaltıp, düzenler. Bu yollardaki çeşitli bağlantılar duygularımızı, bedenimizde ve bedenimiz yoluyla ve nasıl hissettiğini deneyimletir ve duygularımızı farketmemizi ve her türlü olaya entegre bir şekilde yanıt vermemizi sağlar (Kabat Zinn, 2021).

3.2. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp Hızı Değişkenliğinde meydana gelen değişimler, otonom sinir sistemi yoluyla gerçekleştirilir. Ve değişkenlik yüksek olduğunda nefes alıp verdikçe, kalp hızını ayarlayan sistem solunumda oluşan değişimlere esnek ve daha güçlü olarak yanıt verir. Kalp hızı değişkenliği düşük olduğunda bir şeyler ters gidiyor anlamına gelir. Kalp hızı değişkenliğinin yüksek olması demek, daha sağlıklı bir kalp damar sistemi, daha dengeli bir stres tepkisi ve daha uzun ömürlü ve sağlıklı olmakla ilişkilidir. Stresli, kaygılı, dikkat eksikliği olan, kalp ve bağırsak hastalıkları olan kişilerin kalp hızı değişkenliği düşüktür. Nefes pratiklerinden senkron nefes, kalp hızı değişkenliğini artırmanın ve strese verilen tepkiyi dengelemenin bir yoludur (Brown, Gerbarg, 2021: 25).

3.3. Nefes Pratikleri ve Faydaları

Gönüllü Olarak Uygulanan Solunum Uygulamalarının yaygın ve hızlı etkileri vardır. Stres tepkisini ve sosyal katılım ağlarını yöneten sinir yolları ve bu doğuştan gelen iyileşme süreçlerini düzenler (serbest radikal hasarını, inflamasyon ve stresin etkilerini azaltır.) (Gerbarg ve Brown, 2019). Yukarıda açıklanan mindfulness beş aşamalı nefes pratiğinin yanı sıra bu çalışmada kullanılan nefes teknikleri şunlardır:

3.3.1 Dönüşümlü Burun Nefesi (Nadi Shodhana)

Bu kadim nefeste sadece burun kullanılır. Sinirleri sakinleştirir, kişiyi yatıştırır. Uykusuzluk ve anksiyetenin azaltılmasında etkilidir. Sağ ve sol beyin lobunu sırasıyla uyarır. Hafızayı iyileştirir ve beyinin kan dolaşımını hızlandırır. Akciğer kapasitesini arttırır. Dönüşümlü Burun Nefes uygulaması aşağıdaki gibi yapılır:

Öncelikle sağ elin işaret parmağı ve orta parmağı iki kaşın arasına konur ve başparmakla sağ burun deliği kapatılır. Daha sonra nefes sol burun deliğinden boşaltılır ve ardından nefes alınır. Bu esnada içinden 4'e kadar ya da 5'e kadar sayılabilir. Sonra sol burun deliği serçe parmağı ile kapatılır. Başparmak serbest bırakılarak sağ burundan nefes verilir ve ardından nefes alınır. Yine 4'e ya da 5'e kadar sayılabilir. Bu sefer başparmak ile sağ burun deliği kapatılır. Ardından sol taraftan nefes vermek üzere yüzük parmağı kaldırılır ve nefes boşaltılır. Bu şekilde isteğe göre birkaç dakika devam edilir. Parasempatik sistemin aktive edilmesi için soldan başlanır yine sol burundan nefes vererek bitirilir (Örün, 2019).

3.3.2. Dirençli Nefes (Okyanus Nefesi)

Bu nefese Sankritçe'de "ujjayi" yani zafer nefesi denir. Dirençli nefes, havanın akışına karşı bir direnç oluşturur. Boğazın arkasını hafifçe kısarak okyanusa benzeyen bir ses çıkartılır. Bunu yaparken boğaz fazla zorlanmamalıdır. Dirençli nefes, akciğerlerdeki baskıyı artırmasıyla rahatlatıcı parasempatik sinir sistemini uyarır. Dirençli nefesle birlikte zamanla solunum kasları güçlenir. Bu esnada senkron nefesin de eklenmesiyle daha fazla akciğer alveolünün açılması sağlanır. Neticede kana daha fazla oksijen gider, akciğerler daha sağlıklı olur. Bu teknik, solunum enfeksiyonu ve akciğer sönümü geçiren insanlar için özellikle önemlidir (Gerbarg, Brown: 2021).

3.3.3. Senkron nefes

Burundan, eşit aralıklarla, nazikçe nefes alıp vermedir. Akciğerleri zorlamadan nazikçe uygulanan senkron nefes, hızlıca duygusal sakinlik ve zihinsel uyanıklığa neden olur. Kaydedilmiş bir zil sesiyle birlikte bireylere ya da guruplara 20 ya da 30 dakika boyunca uygulayacakları şekilde öğretilir. Boyu 1.80 metreden uzun olanlar için dakikada solunum hızı 3 ila 3.5 nefesdir. 1.80 metrenin altındaki bireylerde ise dakikada 4.5 ila 6 nefes arasındadır (Gerbarg, Brown, 2019:6).

Senkron nefes günde bir ya da iki defa uygulanabilir. Oturarak ya da tamamen oturarak beş dakika ile başlayıp zamanla 20-30 dakikaya çıkartılabilir. Faydası hemen hissedilir; zihin dinginleşir, beden rahatlar, endişeyi azaltır ve uykuya dalmayı kolaylaştırır. Senkron nefes yapılırken nefesi bedende gezdirme tekniği uygulanabilir. Bu tekniğin kökeni antik Çin'dir. Ayrıca Chigong' ta da görülür. Bedende gezdirme tekniği nefes alırken nefesi başın tepesine doğru, nefes verirken oturma kemiklerine götürdüğünü hayal ederek yapılır. Bu şekilde nefes alınıp verilmeye devam edilir. Daha sonra senkron nefese dönülüp dinlenilir. Nefesi bedende gezdirme enerji verebileceğinden sabahları yapmak daha uygundur (Gerbarg, Brown: 2021).

3.3.4. “Ha” Nefesi

Uyarıcı nefes çalışmaları zihinsel uyanıklığı artırmada etkilidir. Ha nefesi zihin dağınık olduğunda odaklanmasını sağlar. Uyarıcı nefeslerin birkaç dakikadan fazla yapılması tavsiye edilmez. Yüksek tansiyonu, epilepsisi olan, hamile, yakın zamanda ameliyat olmuş, kasık fıtığı ve bipolar olanlar ha nefesi yapmamalıdır. Bu nefes gün içinde ders çalışma ya da uzun süren zihinsel uğraş isteyen işle uğraşırken odağı geri kazanmak için yapılabilir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan kişilerde dikkatin ve davranışın kontrolünü iyileştirebilir (Gerbarg, Brown: 2021).

3.3.5. Ayakta 4-4-6-2 Nefesi Sayma

Bu pratik, özellikle bir tendonun ya da kasın esnetilmesini içerir. Kaslar gevşedikçe daha iyi esnerler. Aynı zamanda sinir sisteminin, duyguların ve zihnin dengelenmesi, öfke kontrolü açısından çok iyidir. Ayrıca ruminasyonu azaltır (Gerbarg, Brown: 2021).

3.4. Nörotransmitterler

Duyguları düzenlemede nefesin etkisi vardır. Nefesin düzenlenmesi ile bir nörotransmitter olan GABA vasıtasıyla amigdaladaki aşırı aktivite azaltılır, oksitosin üretimi artar, bilişsel fonksiyon gelişir ve sosyal ilişkiler yeniden dengeye gelir.

BBM (breath- body-mind) pratiklerini oluşturan Dr. Gerbarg ve Dr. Brown, atölyelerinde, çok sayıda uzayan anksiyete, aşırı duyarlılık, duygusal uyuşma, uykusuzluk ve benzeri vaka yaşayan kişilerin gönüllü nefes çalışmaları yoluyla bu durumlarında azalma bildirdiklerini görmüşlerdir (Gerbarg, Brown, 2019:10).

3.4.1. Oksitosin

Parasempatik sinir sisteminin, stres tepkisini sakinleştirme ve aşırı duygusal tepkiselliği azaltma görevinin dışında insanların ve diğer türlerin birbirine bağlanabilmesi için gerekli olan oksitosin hormonunun salınımında rolü büyüktür. Parasempatik sistemin uyarılması ile hem güven hissi artar hem de oksitosin salınması sebebiyle bağlanma yatkınlığı artabilir (Gerbarg, Brown: 2021).

Nefes pratiklerini düzenli yapmak stresin ve kaygının azalmasını sağlar. Zihin, duygu ve bedenin uyumla çalışmasına yardımcı olur. Genel sağlık olarak da dolaşıma katkısı, kanın oksijenlenmesi, alveollerin havalanması, akciğer kapasitesinin artması, kalbin daha iyi çalışması, ağrının azalması gibi etkileri bilim insanlarınca ölçümlenmektedir.

YÖNTEM

Araştırma kapsamında, İstanbul, Balıkesir, İzmir illerinde yaşayan ve 11 kadın 5 erkek katılımcıdan oluşan gruplara, stres azaltmaya yarayan ve genel sağlık üzerinde etkili olan, online nefes egzersizleri öğretilmiştir. Bu egzersizler, haftada 3 gün 1'er saat olarak, altı hafta süresince toplam 18 saat olarak sunulmuştur. Bu kapsamda, araştırma konusuna dair nitelikli veriye ulaşmak amacıyla görüşme yöntemi tercih edilmiştir ve veriler toplanmıştır.

Katılımcılardan öncelikle sağlık problemleri ve sağlıklı kalabilmeleri için doğru nefes alma ve mindfulness pratiklerini öğrenmeleri ve bu konuda düşünmeleri istenmiştir. Bu düşünceler doğrultusunda kendileri için uygun olan doğru nefes alma teknikleri uygulanmaya çalışılmıştır. Aynı zamanda katılımcıların streslerini azaltmak için uygulanan programda beklentilerine ve isteklerine yönelik fikirleri ve çözüm teknikleri içerik analizleri ile analiz edilmeye çalışılmıştır.

Odak Grup Bilgi Formu

Odak Grup Tarihi: 01-04.06.2023

Odak Grup Bölgesi/ Yeri: İzmir, İstanbul, Balıkesir

Katılımcı Sayısı: 16

BULGULAR

Kursiyerlere Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Araştırmaya katılan kursiyerlerle yapılan mülakatlardan elde edilen verilerin içerik analizinden önce katılımcıların demografik bilgilerine ilişkin tanımlayıcı değerlendirmeler yapılmaya çalışılmıştır. Araştırma grubunu yaşları 27 ile 63 arasında olan lise ve üniversite eğitimine sahip 16 kişi (11K, 5E) oluşturmuştur.

Tablo 1. *Kursiyerlere Ait Demografik Özellikler*

Katılımcı	Şehri	Yaşı	Eğitim Durumu
A	İstanbul	49	Üniversite
B	Balıkesir	52	Üniversite
C	Balıkesir	52	Üniversite
D	Balıkesir	30	Üniversite
E	İzmir	46	Üniversite
F	Balıkesir	52	Üniversite
G	İzmir	27	Lise
H	Balıkesir	52	Üniversite
I	İstanbul	63	Üniversite
J	Balıkesir	52	Üniversite
K	Balıkesir	50	Lise

Tablo 3. Katılımcıların Nefes Egzersizlerine İlişkin Değerlendirmeleri

Katılımcı	Katılımcıların Değerlendirmeleri
A	"... Mutluluk ve huzuru içimde yakaladım. Hayata güven ve teslimiyetim arttı, sanki dengeye geldim."
B	"... Burun tıkanıklığım geçti, nefes alma kapasitem arttı."
C	"... Stresin azaldığını hissediyorum, gün içinde daha rahatım."
D	"... Bağışıklığım arttı, eskisine göre daha enerjğim."
E	"... Omuz ağrım oldukça azaldı, duygu regülasyonum arttı."
F	"... Uykuya dalmam kolaylaştı, rahatladım, hafifledim."
G	"... Rahatladım, kendimi öncesine göre daha iyi hissediyorum. Ağrılarım azaldı."
H	"... Stresim azaldı, kendimi daha hafif hissediyorum."
I	"... Rahatladım, nefes alma kapasitem arttı."
J	"... Akciğerlerle ilgili bir rahatsızlığım vardı. Egzersizlerden sonra yaptırdığım ölçümlerde değerlerim çok iyi çıktı."
K	"... Merdivenden düştüğüm için kalçamda geçmeyen ağrım vardı. Ağrı azalarak yok oldu."
L	"... Akciğerlerimin ve tüm hücrelerimin nefesle dolduğunu hissettim. Bedensel duyumlarımı gözlemledim."
M	"... Zihnim, bedenim daha zinde, uykularım düzene girdi, kolumdaki ağrı azaldı."
N	"Zihin kontrolü için çok yararlandım. Zihnimde dolaşan düşüncelerin ben olmadığını, istersem sakın bir zihinle algımı yükseltebildiğimi gördüm."
O	"... Rahatladım, odaklanmama faydası oldu. Göğüs kafesim genişledi"
P	"... Akciğer kapasitemin arttığını hissediyorum. Su altında daha uzun kalabiliyorum."

Elde edilen bulgulara göre, katılımcıların nefes egzersizlerini tercih etme sebeplerinin sağlık ile ilgili olduğu ve benzerlik gösterdiği görülmüştür. Katılımcıların nefes egzersizlerine ilişkin değerlendirmeleri; mutluluk, güven, denge, doğru respirasyon, stres azaltma, wellness, duygu regülasyonu, bedensel duyum farkındalığı, ruminasyon azalması, odaklanma temalarıyla kodlanmıştır.

Katılımcıların tamamının Nefes Egzersizleri Kursu esnasında ve/ya bitiminde genel sağlıklarının iyiye gittiği, mutluluk, huzur, dinginlik, güven, teslimiyet hisleri deneyimledikleri tespit edilmiştir.

Kursiyerlerin tamamının streslerinde azalma ve genel olarak rahatlama hissettikleri, ayrıca ağrısı olan 4 kişinin ağrısının azaldığı ya da tamamen geçtiği bulgusuna varılmıştır.

Ayrıca odaklanmalarının arttığı, zihinlerinin daha berrak, hafızalarının daha iyi olduğu, tekrarlayan düşüncelerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Kursiyerlerin tamamı nefes alışveriş kapasitesinde artış gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Katılımcıların tamamı bedensel duyumlarını ve duygularını daha iyi fark etmeye, duygularını daha iyi regüle etmeye başladıklarını ifade etmişlerdir.

Kursiyerlerin tamamının düşünce süreçlerinin farkına vardıkları gözlemlenmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmalardan elde ettiğimiz bulgulara göre, katılımcılar genel sağlık ve iyi olma halleri, nefes alma kapasiteleri ve streslerinde azalma ile ilgili olumlu dönütler vermişlerdir. Ayrıca duyum, duygu ve düşünce farkındalıklarının arttığını bildirmişlerdir. Buna göre, nefes ve mindfulness pratikleri ile ilgili tüm şehirlerdeki üniversitelerin sürekli eğitim merkezlerinde uzman nefes ve mindfulness koçları tarafından kurslar düzenlenebilir.

Sağlık Bilimlerinin yanı sıra Eğitim Bilimleri'nde de nefes ve mindfulness egzersizleri konuları ele alınıp, çeşitli eğitim kurumlarında uzman kişiler tarafından öğrencilere kurslar açılabilir. Ayrıca Sağlık Kurum ve Kuruluşları tarafından nefes egzersizleri ile ilgili halkı bilinçlendirici tanıtımlar yapılarak, sağlık kurum ve kuruluşları bünyesinde nefes kursları açılarak bu kurslar halka sunulabilir. Böylece bireylerin sağlıklarıyla ilgili farkındalık kazanmaları sağlanabilir.

Nefes ve Mindfulness Pratikleri Üniversitelerin akademik olan ya da olmayan çeşitli etkinliklerinde tanıtılarak kişilerin bilgilendirilmesi ve katılımı sağlanabilir. Akademisyenlerin dikkati bu alana daha çok çekilerek, çeşitli ölçüm araç ve gereçleriyle pratiklerin kişilerin sağlıkları üzerine olumlu etkileri bu cihazlarla ölçülüp bu alan daha da geliştirilebilir.

KAYNAKÇA

- Aksoy, A. ve Kutluca, F. (2010). Çalışma Hayatında Stres Kaynakları, Stres Belirtileri ve Stres Sonuçlarının İncelenmesi Üzerine Bir Araştırma. *Journal of Social Policy Conferences*,49.
- Aktepe,İ. ve Talan, Ö. (2020). Bilinçli Farkındalık: Güncel Bir Gözden Geçirme, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, (12) 534-561.
- Artan, İ. (1985). Örgütsel Stres Kaynakları ve Yöneticiler Üzerinde bir Uygulama. (Doktora tezi). Marmara Üniversitesi.Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Atalay,Z., Aydın, U., Bulgan,G., Didem Taylan, R.,Örgülük,B. (2017). Bilinçli-Farkındalık Temelli Öz-Yeterlik Ölçeği-Yenilenmiş (BFÖÖ-Y): Türkiye Uyarlama Çalışması, 16(4) : 1803-1815.
- Brown, R.P.&Gerburg, P.L. (2021). *Nefesin Şifa Veren Gücü*, Omega Yayınları, İstanbul.1-208.
- Cenkseven Ö, F. ve Utkan, Ç. (2018). Bilinçli Farkındalık ve Algılanan Stres İlişkisinde Ruminasyon ve Olumsuz Duygu Düzenlemenin Aracı Rolü. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, (14) 1004-1019.
- Gerburg, P., Brown R., Streeter,C., Katzman,M., Vermani,M. (2021). Breath Practices for Survivor and Caregiver Stress, Depression, and Posttraumatic Stress Disorder: Connection, Co-regulation, Compassion. *OBM Integrative and Complementary Medicine*,3
- Germer, C.K. (2020). *Öz Şefkatli Farkındalık*, Diyojen Yayıncılık, İstanbul. 1-336.
- Güçlü, N. (2001). Stres Yönetimi, *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 21, 92-109.
- Gülseren, B. (2020). Yoga Yapan ve Yapmayan Kişilerde Bilinçli Farkındalık, Öz-anlayış, Depresyon, Anksiyete ve Stres Düzeylerinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Lefkoşa.
- Kabat-Zinn, J. (2021). *Mindfulness'ın İyileştirici Gücü*, Diyojen Yayınları, İstanbul.1-591.
- Kartal, M. (2007). *Nefes Teknikleri*,Sistem Yayıncılık, İstanbul. 1-287.
- Özel, Y. ve Bay Karabulut, A. (2018). Günlük Yaşam ve Stres Yönetimi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1, 48-56.
- Örün, D. (2019). Nefes Egzersizinin Stres Hormonuna Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Payne, P., Crane- Godreau, M. (2013). Meditative Movement for Depression and Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 171-180.
- Pollak, S.M., Pedulla T., Siegel, R.D. (2019). *Mindfulness*, Apamer Yayınları, İstanbul.1-319.

- Rosenberg, S. (2020). *Vagus Sinirinin Şifa gücünü Keşfetmek*, Pegasus Yayınları, İstanbul. 1-285.
- Sardarov, E. (2012). Stres, Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir,1-12.
- Siegel, Daniel J. (2019) *Akılgözü*, Diyojen Yayıncılık, İstanbul.1-407.
- Williams, M. Ve Penman, D. (2011). *Mindfulness*, Diyojen Yayıncılık, İstanbul. 1-291.
- Zümbül,S. (2021). Bilinçli Farkındalık Temelli Bilişsel Terapi: Bir İnceleme Çalışması. *İstanbul Aydın Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*,13, 155-194.

Bölüm 16

OVERİN GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL LİTERATÜR GELİŞMELERİ

Deniz ARIK¹



¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji AD, Orcid No: 0000-0003-0905-2731

Granüloza Hücreli Tümör (GHT), overin malign tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur (1). Histolojik özellikleri ve klinik semptomlarına göre, yetişkin tip GHT (AGHT) ve juvenil GHT (JGHT) olmak üzere iki ayrı alt gruba ayrılır. AGHT tüm GHT'lerin yaklaşık %95'idir (2).

AGHT, belirgin klinik endokrin belirtilerle ilişkilidir. Bu özelliği erken evrede tanı konmasına yardımcıdır (1). AGHT kadınlarda her yaşta ortaya çıkabilir ancak hastalar genellikle 50-54 yaşlarında tanı alır (3). Bu tümörün birincil tedavisi cerrahidir. İleri evre ve rekürren tümörü olan hastalara radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi tedaviler de uygulanabilir. AGHT vakalarının %97'si transkripsiyon faktörü FOXL2'de (c.402C→G; p.C134W) somatik "missense" mutasyonlara sahiptir (4). Çalışmalarda bu mutasyonun JGHT'ler de bulunmadığı kanıtlanmıştır (5). FOXL2 mutasyonu, AGHT'nin tanısı için yardımcıdır. Kapsamlı araştırmalara rağmen bu tümörlerin patogenezi halen net olarak ortaya konamamıştır.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

AGHT, 100.000 kişide 3.7 insidansa sahip, nispeten nadir görülen jinekolojik bir malignitedir (6). Retrospektif analizler, hastalarda hayatta kalma için tek bağımsız prognostik faktörün tümör evresi olduğunu göstermiştir. Erken evre tümörü olan hastaların 5 yıllık sağkalım şansı %90'dan fazlayken, evre IV tümörlerde bu oran %22-50'dir (7). AGHT'nin etiyojisi belirsizdir. Bazı sitogenetik çalışmalar, 12. veya 14. kromozomun trizomisi ve 22. kromozomun monozomisi gibi kromozom aberasyon paterni bildirmiştir. Otozomal dominant geçişli bir sendrom olan Peutz-Jeghers sendromunun AGHT riskini arttırdığı bildirilmiştir (8). Meme kanseri riskini arttıran BRCA1 ve BRCA2'deki genetik germ hattı mutasyonları, epitelyal over kanseri riskini de arttırmakla birlikte, AGHT ile ilişkili değildir (2).

Tanı

AGHT, anormal östrojen sekresyonu gösterebilir (7). Anormal östrojene uzun süre maruz kalma nedeniyle hastalarda sıklıkla endometriyal patolojiler de bulunur. Hastaların yaklaşık %26-38'i endometrial hiperplazi ile başvurur. Olguların yaklaşık %10'unda eş zamanlı endometrial kanser görülür. AGHT hastalarının en sık başvuru nedeni vajinal kanamadır (6). Premenopozal hastalarda başlangıçta düzensiz vajinal kanama, amenore ve nadiren anormal inhibin sekresyonuna bağlı olarak infertilite görülür (9). Anormal vajinal kanaması ve tek taraflı over kitlesi olan postmenopozal bir hastada AGHT akla gelmelidir. Ultrasonografik olarak solid veya kistik bir kitle şeklinde görülebilir. Büyük kitleler abdominal distansiyona veya ağrıya neden olabilir. Asit, hastaların sadece %18,6-21'inde ilk tanı anında saptanır (1). Abdominal distansiyon ve ağrı gibi semptomların AGHT'nin spesifik klinik belirtileri olmadığı ve hastaların yaklaşık %20'sinin ilk tanı anında asemptomatik olduğu da akılda tutulmalıdır.

Patoloji

Makroskopik olarak AGHT, ortalama 10 cm büyük boyutludur. Sellüleri-tenin değişkenlik gösterdiği alanlar nedeniyle kesit yüzü sarı-gri renkte olabilir. Solid ve kistik alanlar birlikte izlenebilir. Mikroskopik olarak farklı büyüme paternleri bir arada görülebilir. Mikroveziküller, trabeküler, tübüler alanlar, solid büyüme alanları ve lümeni boş tübüler yapılar izlenebilir. Mikrotübüller, Call-Exner cisimcikleri olarak adlandırılır. Bu, tanıya yardımcı tipik görünümüdür. Giriform, diffüz sarkomatooid büyüme paternleri de aynı anda saptanabilir. Hücre nükleusu oval-yuvarlak şekillidir ve genellikle soluk boyanır. Nükleer çentik varlığı tanıya yardımcıdır. Nadiren lutealizasyon belirgin olabilir.

Radyolojik Bulgular

AGHT'li hastalarda abdominal veya pelvik alanda kitle görülür. Ultrasonografik değerlendirme, fizik muayene sonuçlarını doğrulamak ve kitle hakkında kalitatif bilgi elde etmek için kullanılır. Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme sonuçlarına göre, bu tümörler, multiloküle kistik, kalın duvarlı uniloküle kistik, ince duvarlı uniloküle kistik, homojen solid ve heterojen solid olmak üzere beş morfolojik tipe ayrılmıştır (10). Başka bir çalışmada bu sınıflama poliseptalı kistik lezyonlar ve nonlobüle solid lezyonlar şeklinde basitleştirilmiştir (11). Tümör içi kanama, nekroz ve fibroz bağ doku artışı görüntüleme bulgularının daha heterojen olmasına neden olabilir.

Epitelyal over tümörlerinden farklı olarak AGHT'de intrakistik papiller yapılar görülmez ve tümörün peritoneal yayılımı sık olmaz. Rekürren AGHT'ler ise sıklıkla multifokaldır. 18-F-florodeoksiglukozun (FDG) aktivitesi düşüktür. Bu nedenle PET/BT taraması genellikle tanı veya takip için kullanılamaz (12).

Tarama Yöntemleri ve Tümör Belirteçleri

AGHT'nin doğru ve erken tanısı için, tedavi sonrası hastaların takibinin kolaylıkla yapılabilmesi için kullanılabilecek belirteçlerin bulunabilmesi için yoğun olarak çalışmalar yapılmıştır. Hastaların tanısında ve takibinde inhibin, Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve östradiol serum belirteçleri yardımcı olabilir ama kesin tanı koydurucu değildir. AGHT'nin genom taramasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve spesifik FOXL2 mutasyonu tanımlanmıştır. FOXL2, AGHT'nin moleküler bir belirteci olarak kabul edilebilir. Son araştırmalarda, TERT mutasyonları da saptanmıştır (1). Bu promotör mutasyonlar rekürrens görülen hastalarda daha yaygındır. Bu belirteç gelecekte takipte kullanılabilecek göstergelerden biri haline gelebilir.

Spesifik tümör belirteçleri, hastaların erken dönemde doğru teşhisi ve postoperatif takibi için çok önemlidir. Bu, hastaların hayatta kalma oranlarını artırabilir. AGHT'nin hormonal aktivitesi ile sentezlenen hormonların tümör belirteçleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

İnhibin: İnhibin, normal over Granüloza hücreleri tarafından üretilir. Homolog iki alt üniteden oluşan α veya β alt ünitesine kovalent olarak bağlı olan bir dimerden oluşur. Bunlar sırasıyla inhibin A ve inhibin B'yi oluşturur (13). Bir glikoprotein hormonu olan inhibin, folikül oluşumu, steroid üretimi ve foliküler estrogen salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynar (14). Ek olarak, negatif geri bildirim yoluyla FSH sekresyonunu düzenler. FSH salgılanması reproduktif dönemdeki kadınlarda foliküler faz sırasında ortaya çıkar. Bu nedenle menopoza sonra inhibin seviyesi düşüktür. Son çalışmalar, serum inhibin düzeyinin GHT'lerin tanısı için spesifik olmadığını ortaya koymuştur. Epitelyal over kanseri olan hastalarda da serum inhibin düzeylerinde artış olduğunu gösterilmiştir (15). Bu nedenle, postmenopozal serum inhibin yükselmesini GHT için bir tümör belirteci olarak kabul etmek doğru olmayabilir.

Anti-Müllerian Hormon (AMH): TGF- β üst ailesinin bir üyesi olan AMH, GHT için olası bir tümör belirteci olarak kabul edilir. AMH, üreme sırasında granüloza hücreleri tarafından üretilir ve seviyeleri periyodik olarak değişir. AMH, primer folikül oluşumunda önemli bir rol oynar. GHT'li hastalarda AMH ekspresyonu tümör boyutu ile negatif korelasyon gösterdiği ve 10 cm'den büyük tümörlerin %87'sinde AMH düzeyinde azalma bulunduğu raporlanmıştır (16). Postmenopozal sağlıklı kadınlarda AMH düşük seviyelerdedir. AMH, progresif tümörlü hastalarda yüksektir ancak remisyondaki hastalarda saptanamaz. Diğer jinekolojik ve nonjinekolojik kanserlerin %93'ünde AMH seviyeleri normaldir (17). Bu sonuçlar, serum AMH'nin over AGHT'sinin tanısı için etkili bir belirteç olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

Estradiol: İnhibin ve AMH'den farklı olarak estradiol, tümör hücresi proliferasyonunun güvenilir bir belirteci değildir. GHT'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde estradiol seviyesi yükselmemiştir (2). Tümör progresyonu ile estradiol seviyeleri arasında minimal bir korelasyon olduğunu bildirilmiştir (17).

Nötrofil/Lenfosit Oranı: Çeşitli kanserlerde faydalı bir teşhis aracı olarak bildirilen yeni ve kolay hesaplanan bir belirteçtir (18). Buna göre, GHT hastalarının sağlıklı deneklere göre daha yüksek Nötrofil/Lenfosit Oranına (ortalama $2,4 \pm 1,4$) sahip olduğu gösterilmiştir.

Moleküler Değişiklikler

Tümörlerin başlangıcı ve ilerlemesi sırasında, hücreleri malign karakter kazanmaya iten genetik değişiklikler gerçekleşir. AGHT nispeten sakin seyirlidir ve onu diğer agresif seyirli over tümörlerinden ayırt etmek için moleküler testler yardımcıdır (19).

FOXL2, Forkhead ailesinin bir transkripsiyon faktörüdür. Esas olarak overlerin foliküler granüloza hücrelerinde bulunur (20). FOXL2 ekspresyonu,

testisler ve kalp gibi diğer dokularda düşük oranlarda tespit edilmiştir (20). FOXL2, over farklılaşmasının bir belirticidir ve primordial folikül oluşumunu destekler. FOXL2 eksikliği olan overlerde folikül maturasyonu gerçekleşemez (21). Bir çalışma, FOXL2'nin yetişkin overinde granüloza hücrelerinin östrojen olmadan sadece androjen üreten fonksiyonel Sertoli hücrelerine dönüşmesini önlediğini göstermiştir (22). Ayrıca FOXL2 mutasyonu, otozomal dominant bir hastalık olan blefarofimosis-ptosis-epicanthus inversus sendromu (BPES) gibi çoklu over disfonksiyonuna yol açabilir. Erken over yetmezliği genellikle BPES ile ortaya çıkar (23). Ayrıca, FOXL2 mutasyonu AGHT'nin patogenezi ile ilişkili olabilir.

Dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmada AGHT'de, FOXL2 geninde (c.402→G; p.C134W) somatik bir "missense" mutasyon tanımlandı (4). Sonraki çalışmalar bu tümörlerin %97'sinin FOXL2 mutasyonuna sahip olduğunu ortaya koydu. Bu mutasyonun diğer seks kord/stromal tümörlerde ve diğer over veya meme kanserlerinde gözlenmemesi dikkat çekiciydi (5). Son dönemde geniş bir seride yapılan çalışmada, FOXL2'nin ovaryan AGHT için patognomonik olduğu desteklenmiştir (19). Agresif seyirli JGHT'de azalmış FOXL2 ekspresyonu bildirilmiştir (24). FOXL2'nin AGHT'deki etki mekanizması incelenmiştir ve fosforile FOXL2'nin tümörün büyümesine katkıda bulunduğunu gösterilmiştir (25). Bununla birlikte, artan sayıda çalışma, FOXL2 mutasyonunun AGHT gelişimi üzerindeki etkisine odaklanmıştır. FOXL2 mutasyonunun, transkripsiyon faktörü SMAD, BMP ailesi ve TGF- β 'nın efektörleri dahil olmak üzere diğer faktörle etkileşimini değiştirerek malignitenin gelişimine katıldığı ileri sürülmüştür (26). Mutant olmayan FOXL2'nin normal granüloza hücrelerinin proliferasyonunu ve apoptozunu düzenlemede olumlu bir etkisi vardır. Mutant FOXL2 ise ölüm reseptörleri olan TNFR1 ve Fas'ı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kaspaz-8'e bağlı apoptosis sinyalini inhibe eder (83). Mutant FOXL2, normal granüloza hücrelerinde temel hücre içi araçlar olan TGF- β /BMP sinyal yolunun (27) SMAD transkripsiyon faktörleri ile etkileşimlerini değiştirir. FOXL2'nin etkilerini önemli ölçüde, SMAD3 (28) üzerinden yaptığı görülmektedir. Bu veriler, FOXL2'nin AGHT'nin patogenezinde multifaktöriyel etkisi olduğunu göstermektedir.

TERT (Telomeraz ters transkriptaz) geni, telomerazın katalitik bir alt birimini kodlar ve telomeraz aktivitesini kontrol eder (29). Genel olarak, TERT geni çoğu farklılaşmış hücrede sıkı bir şekilde kontrol altındadır. TERT ekspresyonunun kaybı telomer aktivitesinde bir azalmaya yol açarak bölünme sırasında kısalmasına neden olur. Telomer kısalması kalıcı hücre yaşlanmasına yol açar. Tümör hücreleri, tümör oluşumunda önemli bir adım olan ölümsüzlüğe ulaşmak için TERT'yi aktive ederek telomer uzunluğunu korumalıdır (29). Telomeraz aktivitesi, primordial granüloza hücrelerinde TERT ekspresyonu ile koreledir. Granüloza hücreleri luteinize oldukça TERT ekspresyonu önemli ölçüde azalır. TERT promotörünün mutasyonu, ilk olarak malign me-

lanomda tanımlanmıştır (30). Sonraki çalışmalar, TERT promotör mutasyonunun çeşitli kanserlerde meydana geldiğini, hepatoselüler karsinom, mesane kanseri ve glioblastomanın tanısında ve takibinde kullanılabileceğini göstermiştir (31).

Önceki çalışmalar, c-Myc, NFκB ve Wnt/β-katenin dahil olmak üzere klasik karsinojenik sinyal yollarının, TERT'nin transkripsiyonel inhibisyonunda rol oynayabileceğini bulmuştur (32). Çalışmalar bu yollardaki mutasyonları belirlememiş olsa da, bulgular, TERT promotör mutasyonunun ovarian AGHT'nin patogeneze katıldığını işaret etmektedir. TERT promoter mutasyonunun hastalığın gelişimindeki rolünün daha geniş serilerde yapılan kapsamlı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

AGHT'lerde SMAD3'ün, mutant olmayan FOXL2 ile karşılaştırıldığında mutant FOXL2 ile birlikte bir gonadotropin salan hormon aktive edici promotörü farklı şekilde düzenlediği gösterilmiştir (39). Ayrıca, mutant FOXL2'nin anti-proliferatif follistatin indüksiyonunu inhibe ettiği, hücre proliferasyonu ve tümör oluşumunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. SMAD3'e ek olarak FOXL2, AGHT'lerde çoklu transkripsiyon ortaklarıyla etkileşime girer. GATA4, folikül gelişiminde çok önemli rol oynayan bir çinko parmak transkripsiyon faktörüdür. Granüloza hücrelerinde, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve TGF-β, GATA4'ün ekspresyonunu artırır (33). Bu tümörlerde yüksek GATA4 ekspresyonu, hem artmış nüks riskini hem de daha kısa hastaliksız sağkalım ile ilişkilidir (34). GATA4'ün aşırı ekspresyonu, AGHT hücrelerini apoptozdan korur. GATA4'ün AGHT'lerde gen ekspresyonunu, hücre canlılığını ve apoptozu modüle etmek için SMAD3 ve FOXL2 ile fiziksel olarak etkileşime girdiği de gösterilmiştir (35). Birlikte ele alındığında, bu veriler GATA4'ün AGHT'lerde tümör büyümesini destekleyen bir anti-apoptotik faktör olarak hareket ettiğini göstermektedir. FOXL2 ve GATA4, AGHT tümörjenezinde önemli roller oynamasına rağmen, ileri AGHT için yeni tedavi stratejileri geliştirirken hedeflenmesi zordur. Bu nedenle, gelecekteki terapötik ajanların, bu transkripsiyon faktörlerinin, en önemlisi apoptoz, proliferasyon ve hormonal düzenleme ile ilgili faktörlerin aşağı akış etkilerini hedef alması gerekebilir.

Tedavi

AGHT'nin tedavisi için standart bir uluslararası kılavuz yoktur. Evrelemede Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemi uygulanmaktadır. Tümörlerin temel tedavisi cerrahidir ancak daha etkili tedavilere ihtiyaç vardır. Radyoterapi ve kemoterapi, ileri evre hastalarda denenebilir. Pelvik veya para-aortik lenf nodu diseksiyonu önerilmez. Ameliyat sırasında sadece büyük veya şüpheli lenf nodları çıkarılır. Cerrahi laparotomi veya laparoskopi ile yapılabilir. Çalışmalar laparoskopik cerrahinin yüksek güvenlik ve düşük nüks oranları olduğunu bildirmiştir (36). Evre Ia olup do-

ğurganlığın korunması gereken hastalarda daha konservatif cerrahi ve tek taraflı salpingo-ooforektomi önerilir. Yetersiz cerrahinin nüks veya AGHT ile ilişkili ölüm için bir risk faktörü değildir (7). Konservatif cerrahi uygulanan hastalarda endometriyal kanser riskine karşı aralıklarla endometrial biyopsi yapılması gereklidir (37). Doğurganlık koruyucu cerrahiler sonrasında gebe kalan hastaların doğumdan sonra radikal bir cerrahi gerekliliği konusunda net bir bulgu yoktur. Rekürren tümörlerde kitle küçültme cerrahisi, etkili bir tedavi olmaya devam etmektedir (38). Sık görülen rekürrens bölgeleri pelvis, karaciğer ve bağırsaktır (39).

Radyoterapi, tekrarlayan hastalık, postoperatif rezidüel hastalık ve palyatif tedavi için önerilmektedir (6). Önceki çalışmalarda, ileri evre veya rekürren tümörlerde radyoterapi ile uzun süreli hastalıksız sağkalım sağlandığı bildirilmiştir. Postoperatif radyoterapinin hastaların sağkalımını iyileştirdiği raporlanmıştır. Ancak AGHT’de radyoterapinin rolüne ilişkin prospektif randomize çalışmalar sınırlıdır.

Erken evre olgularda (Evre Ia) prognoz iyidir ve adjuvan tedavi önerilmez. Kemoterapi, ilerlemiş, metastatik hastalığı olan ve ameliyat ve radyoterapi alamayan postoperatif nüksü olan hastalarda hastalığın ilerlemesini geciktirmek için bir seçenektir. Kemoterapi rejimi esas olarak platin bazlı bir kombinasyon tedavisi şeklindedir. Tedavinin genel etkinlik oranı %63-80 olarak bildirilmiştir (40). Şu anda AGHT için konvansiyonel kemoterapide bleomycin/etoposide/cisplatin (BEP) kullanılmaktadır.

AGHT’nin steroid hormon reseptörlerini eksprese eder. Geleneksel kemoterapiye yanıt vermeyen veya tedaviye direnç geliştiren hastalarda hormon tedavisi önerilir. Önerilen tedavi seçenekleri arasında GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri ve tamoksifen (seçici östrojen reseptör modülatörü) yer alır. Hormon tedavisi alan 31 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, hastaların %25.8’inin tam remisyona ve yaklaşık yarısının kısmi remisyona ulaştığını ortaya koymuştur (41). Son zamanlarda, çok merkezli faz II PARAGON çalışması (ANZGOG-0903), aromataz inhibitörleri olan anastrozolün, over kanseri olan bazı asemptomatik hastalarda uzun süreli klinik faydaları olduğunu bildirdi. Hormon tedavisi ile ilgili randomize çalışmalar yürütülmemiştir. Literatür nispeten az sayıda retrospektif çalışma ve vaka raporunu içermektedir. Çalışmaların FOXL2’nin de araştırıldığı serilerde yapılmamış olması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır. Hormon tedavisinin klinik uygulanabilirliğinin daha fazla araştırılması gereklidir.

Mevcut kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, over AGHT’nin tedavisinde tatmin edici sonuçlar vermemiştir. Bu nedenle, özellikle hastaların cerrahi olarak tedavi edilemediği durumlarda, yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Hedefe yönelik tedavi kemoterapiden daha seçicidir ve daha az yan etkisi vardır. AGHT’lerde vaskülarite yüksektir bu nedenle, tekrarla-

yan hastalık vakalarında antianjiyojenik ilaçlar kullanılmıştır (42). MD Anderson Kanser Merkezinde yürütülen bir çalışma, bevacizumabın potansiyel faydalarını vurgulamıştır (42). “Groupe d’Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l’Ovaire” (GINECO) tarafından yürütülen uluslararası bir randomize klinik araştırma, cerrahi olarak tedavi edilemeyen hastaların haftalık paklitaksel sonrasında klinik olarak anlamlı sonuçlar göstermediğini ortaya koymuştur (43). Yüksek frekanslı FOXL2 mutasyonunun varlığı tedavi için potansiyel bir terapötik hedef olabilir. Bununla birlikte, doğrudan FOX proteinlerini hedef alan biyolojik tedavi stratejisi henüz başlangıç aşamasındadır.

Prognostik Faktörler

AGHT prognostiklerindeki rolleri için çok sayıda klinik ve histolojik prognostik faktör araştırılmıştır ancak sonuçlar net değildir. Evre I hastalarda, over kapsülüne invaze tümörlerde veya tümör rüptürü (Evre Ic) olanlarda, hastalığın nüksetme riski önemli ölçüde artmıştır (44). Evre I hastalar arasında risk faktörlerinin tanımlanması, AGHT hastalarının çoğunluğunu evre I hastalar oluşturduğu için klinik olarak en önemli belirleyicidir. Bu nedenle, gelecekteki klinik ve bilimsel çabaların, artmış nüks riski taşıyan erken evre AGHT hastalarının nasıl belirlenip yönetileceğine odaklanması gerekmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda postoperatif rezidüel tümör (45) ve büyük tümör boyutu olumsuz prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (46). Ayrıca, tanı anındaki hasta yaşının prognozu etkileyip etkilemediği net değildir. Parite ve üreme durumunu hastaların prognozunu etkilemiyor gibi görünmektedir (39).

Histopatolojik özelliklerden tümörün farklı büyüme paternleri prognoz ile ilişkilendirilememiştir (45). Yüksek mitotik aktivite ve nükleer atipinin ise daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Çoklu histolojik prognostik faktörler, örn. Ki67, p53, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesinin üyeleri ve transkripsiyon faktörü GATA4 çalışmalarda değerlendirilmiştir (34), ancak bunların klinik uygulanabilirliği belirsizliğini korumaktadır. Potansiyel histopatolojik prognostik faktörlerin, klinik gidişi öngörmede kullanılabilirliği henüz doğrulanamamıştır.

Rekürrens ve Takip

AGHT hastalarının yaklaşık üçte birinde rekürrens gelişmekte ve bu hastaların yarısından fazlası hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (19). Bu nedenle, nüksü erken dönemde saptamak için cerrahi sonrası yakın izlem ve düzenli takip gereklidir. Bu tümörlerin biyolojik seyri yavaştır. Bazı hastalarda cerrahiden 30-40 yıl sonra nüks görülmektedir (47).

CA125, epitelyal over kanserlerinin takibinde faydalıdır ancak AGHT hastalarının takibi için önemi tartışmalıdır. AGHT’li hastaların rutin takibi,

standart jinekolojik muayeneyi ve serum belirteçlerinin saptanmasını şekillendirdi. En yaygın nüks bölgesi pelvistir. Bununla birlikte hastaların yarısından fazlasında ekstrapelvik yayılım eğilimi vardır. Pelvik muayene yanında serum belirteçlerinin çalışılması bu nedenle gereklidir. Son çalışmalar, inhibinin takip için kullanılabileceğini öne sürmüştür (48). Başka bir çalışma, AGHT nüksü gösteren hastalarda serum AMH seviyesinde artış bildirmiştir (49).

Hastalar, tedavi ve takip aşamasında yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyebilecek yan etkiler yaşayabilir. Yaşam süresini uzatmayı ve kalitesini iyileştirmeyi de amaçlayan klinik tedaviler çalışılmaktadır. Bir kez rekürrens yaşayan hastaların yarısından fazlasının tekrar nüks görülmektedir. Her nükste medyan süre yarı yarıya kısalır ve bu hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (39). Mevcut tedaviler başarısız olduğunda palyatif bakımın erken başlatılması düşünülebilir (50).

Nüksün öngörücüleri olarak öne sürülen mitotik indeks ve nükleer pleomorfizm gibi patolojik faktörler, objektif kriterler değildir. Farklı eşik değerlerin kullanılması ve evrenin standardize edilmemesi gibi nedenlerle bu parametrelerin kullanılabilişliği tartışmalıdır. CD56, AGHT'lerde yüksek seviyede ekspresyona edilmektedir (51). CD56 ve SMAD3'ün eşzamanlı yüksek ekspresyonu, daha yüksek rekürrens riski ve daha kısa hastalıksız sağkalım süresi ile ilişkili olarak bulunmuştur (52).

Erken evre (evre I) AGHT'lerin tekrarlayıp tekrarlamayacağını belirleyebilmek için klinik ve patolojik faktörler birleştirililerek bir öngörü modeli geliştirilebilir. Böyle bir model Nosov ve ark. tarafından önerilmiştir (46). Buna göre yüksek serum inhibin seviyesi ve immunohistokimyasal olarak artmış Ki67 proliferasyon indeksi olan 48 yaşından genç hastalar nüks için daha yüksek riske sahiptir. Bu hastalar adjuvan kemoterapiden fayda görebilirler (46). Çok merkezli başka bir çalışmada hastalıksız sağkalımı öngören, klinik evre, vücut kitle indeksi, tümör çapı ve mitotik indekse dayalı başka bir model de oluşturulmuştur (53).

Gelecek Araştırmalar

AGHT'nin kökeni uzun süredir bilinmemektedir ancak, normal granüloza hücrelerinin AGHT'ye dönüşümü ile sonuçlanan aşamalar net olarak ortaya konamamıştır. Bir tümörün gelişimi, çoklu sinyal yollarının katılımını gerektirir. Patogenezi daha iyi anlamak ve temel terapötik hedefleri belirlemek için hormonal aktiviteye, FOXL2 mutasyonuna ve karsinojenik yollara odaklanan deneysel çalışmalar yapılmıştır ancak sonuçlar klinik deneylerle doğrulanamamıştır. AGHT'nin nadir görülmesi nedeniyle Uluslararası işbirliği olmadan başarılı klinik deneyler gerçekleştirilemez gibi görünmektedir. Son dönemde klinik çalışmalar, PI3K/AKT ve MAPK sinyal yolları gibi majör kanserojen sinyal yollarına odaklanmaktadır.

AGHT'nin patogenezinin belirlenmesi, bireyselleştirilmiş ilaçların geliştirilmesi ve hastaların, özellikle postoperatif nüksü olan hastaların yönetimi için faydalıdır. Bireyselleştirilmiş ilaçlar, AGHT için temel terapötik hedefleri belirleyebilir ve klinisyenlerin aynı ilaçla farklı yanıtlara sahip birden fazla hastayı tedavi etmek yerine bireysel hastalar için daha uygun tedavi seçenekleri sunmasına olanak tanır. Kişiselleştirilmiş tıp ilaçlara tümör yanıtının heterojenliğini göz önünde bulundurarak belirli bir ilaca iyi yanıt veren hastaların seçilebilmesini sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4).
2. Schumer ST and Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1180-1189.
3. Pectasides D, Pectasides E and Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 1-12.
4. Shah SP, Kobel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, Leung G, Zayed A, Mehl E, Kalloger SE, Sun M, Giuliany R, Yorlida E, Jones S, Varhol R, Swernerton KD, Miller D, Clement PB, Crane C, Madore J, Provencher D, Leung P, DeFazio A, Khattra J, Turashvili G, Zhao Y, Zeng T, Glover JN, Vanderhyden B, Zhao C, Parkinson CA, Jimenez-Linan M, Bowtell DD, Mes-Masson AM, Brenton JD, Aparicio SA, Boyd N, Hirst M, Gilks CB, Marra M and Huntsman DG. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009; 360: 2719-2729.
5. Jamieson S, Butzow R, Andersson N, Alexiadis M, Unkila-Kallio L, Heikinheimo M, Fuller PJ and Anttonen M. The FOXL2 C134W mutation is characteristic of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2010; 23: 1477-1485.
6. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B and Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 50-55.
7. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V and Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944-2951.
8. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Bjorkqvist AM, Knuutila S, Salovaara R, Bodmer W, Shibata D, de la Chapelle A and Aaltonen LA. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997; 15: 87-90.
9. Cronje HS, Niemand I, Bam RH and Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 323-327.
10. Ko SF, Wan YL, Ng SH, Lee TY, Lin JW, Chen WJ, Kung FT and Tsai CC. Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1227-1233.
11. Kim SH and Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 756-761.
12. Huang YT, Lee JC and Kumar AS. Variable F-18 fluorodeoxyglucose avidity of metastatic recurrent adult granulosa cell tumor. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 710-712.

13. Burger HG. What do inhibin measurements tell a clinician today? *Ann Med* 1992; 24: 419-421.
14. Hsueh AJ, Dahl KD, Vaughan J, Tucker E, Rivier J, Bardin CW and Vale W. Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 5082-5086.
15. Robertson DM, Pruyssers E, Burger HG, Jobling T, McNeilage J and Healy D. Inhibins and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 225: 65-71.
16. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF and MacLaughlin DT. Serum Mullerian Inhibiting Substance/anti-Mullerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 57-60.
17. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N and Bidart JM. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 958-965.
18. Guzel AI, Kokanali MK, Erkilinc S, Topcu HO, Oz M, Ozgu E. Predictive role of the neutrophil lymphocyte ratio for invasion with gestational trophoblastic disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(10):4203-6.
19. McConechy MK, Farkkila A, Horlings HM, Talhouk A, Unkila-Kallio L, van Meurs HS, Yang W, Rozenberg N, Andersson N, Zaby K, Bryk S, Butzow R, Halfwerk JB, Hooijer GK, van de Vijver MJ, Buist MR, Kenter GG, Brucker SY, Kramer B, Staebler A, Bleeker MC, Heikinheimo M, Kommoss S, Blake Gilks C, Anttonen M and Huntsman DG. Molecularly defined adult granulosa cell tumor of the ovary: the clinical phenotype. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djw134.
20. Cocquet J, Pailhoux E, Jaubert F, Serval N, Xia X, Pannetier M, De Baere E, Messiaen L, Cotinot C, Fellous M and Veitia RA. Evolution and expression of FOXL2. *J Med Genet* 2002; 39: 916-921.
21. Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, Gredsted L, Treier AC and Treier M. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development* 2004; 131: 933-942.
22. Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, Eisenberger T, Sekido R, Kress J, Treier AC, Klugmann C, Klasen C, Holter NI, Riethmacher D, Schutz G, Cooney AJ, Lovell-Badge R and Treier M. So-matic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell* 2009; 139: 1130-1142.
23. Beysen D, Vandesompele J, Messiaen L, De Paepe A and De Baere E. The human FOXL2 mutation database. *Hum Mutat* 2004; 24: 189-193.
24. Kalfa N, Philibert P, Patte C, Ecochard A, Duvillard P, Baldet P, Jaubert F, Fellous M and Sultan C. Extinction of FOXL2 expression in aggressive ovarian granulosa cell tumors in children. *Fertil Steril* 2007; 87: 896-901.

25. Pisarska MD, Kuo FT, Bentsi-Barnes IK, Khan S and Barlow GM. LATS1 phosphorylates forkhead L2 and regulates its transcriptional activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E101-E109.
26. Kobel M, Gilks CB and Huntsman DG. Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 2009; 69: 9160-9162.
27. Benayoun BA, Caburet S, Dipietromaria A, Georges A, D'Haene B, Pandarayanaya PJ, et al. Functional exploration of the adult ovarian granulosa cell tumor-associated somatic FOXL2 mutation p.Cys134Trp (c.402C>G). *PLoS One*. 2010;5:e8789.
28. Tran S, Lamba P, Wang Y, Bernard DJ. SMADs and FOXL2 synergistically regulate murine FSHbeta transcription via a conserved proximal promoter element. *Mol Endocrinol*. 2011;25:1170-83.
29. Shay JW and Wright WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 299-309.
30. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L and Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013; 339: 957-959.
31. Labgaa I, Villacorta-Martin C, D'Avola D, Craig AJ, von Felden J, Martins-Filho SN, Sia D, Stueck A, Ward SC, Fiel MI, Mahajan M, Tabrizian P, Thung SN, Ang C, Friedman SL, Llovet JM, Schwartz M and Villanueva A. A pilot study of ultra-deep targeted sequencing of plasma DNA identifies driver mutations in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2018; 37: 3740-3752.
32. Mitchell TJ, Turajlic S, Rowan A, Nicol D, Farmery JHR, O'Brien T, Martincorena I, Tarpey P, Angelopoulos N, Yates LR, Butler AP, Raine K, Stewart GD, Challacombe B, Fernando A, Lopez JI, Hazell S, Chandra A, Chowdhury S, Rudman S, Soultati A, Stamp G, Fotiadis N, Pickering L, Au L, Spain L, Lynch J, Stares M, Teague J, Maura F, Wedge DC, Horswell S, Chambers T, Litchfield K, Xu H, Stewart A, Elaidi R, Oudard S, McGranahan N, Csabai I, Gore M, Futreal PA, Larkin J, Lynch AG, Szallasi Z, Swanton C and Campbell PJ; TRACERx Renal Consortium. Timing the landmark events in the evolution of clear cell renal cell cancer: TRACERx renal. *Cell* 2018; 173: 611-623, e617.
33. Kyronlahti A, Vetter M, Euler R, Bielinska M, Jay PY, Anttonen M, et al. GATA4 deficiency impairs ovarian function in adult mice. *Biol Reprod*. 2011;84:1033-44.
34. Farkkila A, Andersson N, Butzow R, Leminen A, Heikinheimo M, Anttonen M, et al. HER2 and GATA4 are new prognostic factors for early-stage ovarian granulosa cell tumor-a long-term follow-up study. *Cancer Med*. 2014;3:526-36.
35. Anttonen M, Pihlajoki M, Andersson N, Georges A, L'Hote D, Vattulainen S, et al. FOXL2, GATA4, and SMAD3 co-operatively modulate gene expression, cell viability and apoptosis in ovarian granulosa cell tumor cells. *PLoS One*. 2014;9:e85545.
36. Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lich-

- tenegger W and Sehouli J. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 285-290.
37. Farkkila A, Haltia UM, Tapper J, McConechy MK, Huntsman DG and Heikinheimo M. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017; 49: 435-447.
 38. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P and Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 Suppl 4: iv1-iv18.
 39. Bryk S, Farkkila A, Butzow R, Leminen A, Tapper J, Heikinheimo M, Unkila-Kallio L and Riska A. Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 571-577.
 40. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, Ledermann JA, Emons G, Rigaud DB, Glasspool RM, Mezzan-zanica D and Colombo N. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: S42-S47.
 41. van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, van der Velden J and Buist MR. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 196-205.
 42. Brown J, Brady WE, Schink J, Van Le L, Leitao M, Yamada SD, de Geest K and Gershenson DM. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014; 120: 344-351.
 43. Ray-Coquard I, Harter P, Lorusso D, Dalban C, Vergote I, Fujiwara K, Gladieff L, Luck HJ, Floquet A, Chevalier-Place A, Schnelzer A, Pignata S, Selle F, Sehouli J, Brocard F, Mangili G, Pautier P, De Giorgi U, Provansal M and Heudel PE. Effect of weekly paclitaxel with or without bevacizumab on progression-free rate among patients with relapsed ovarian sex cord-stromal tumors: the ALIENOR/ENGOT-ov7 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1923-1930.
 44. Wilson MK, Fong P, Mesnage S, Chrystal K, Shelling A, Payne K, et al. Stage I granulosa cell tumours: a management conundrum? Results of long-term follow up. *Gynecol Oncol.* 2015;138:285-91.
 45. Auranen A, Sundstrom J, Ijas J, Grenman S. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of 7.8 Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al. A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2012;124:244-9.
 46. Nosov V, Silva I, Tavassoli F, Adamyan L, Farias-Eisner R, Schwartz PE. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:628-33.

47. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM and Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 484-488.
48. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M and de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med* 1989; 321: 790-793.
49. Geerts I, Vergote I, Neven P and Billen J. The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 847-855.
50. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA and Schrag D. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 557-565.
51. Volker HU, Engert S, Cramer A, et al. Expression of CD56 isoforms in primary and relapsed adult granulosa cell tumors of the ovary. *Diagn Pathol* 2008;3:29. (PubMed: 18613980)
52. Sakr S, Abdulfatah E, Thomas S, Al-Wahab Z, Beydoun R, Morris R, Ali-Fehmi R, Bandyopadhyay S. Granulosa Cell Tumors: Novel Predictors of Recurrence in Early-stage Patients. *Int J Gynecol Pathol*. 2017 May;36(3):240-252. doi: 10.1097/PGP.0000000000000325. PMID: 28727617; PMCID: PMC6171102.
53. van Meurs HS, Schuit E, Horlings HM, et al. Development and internal validation of a prognostic model to predict recurrence free survival in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2014;134: 498-504. (PubMed: 24983647)

Bölüm 17

ENDOMETRİUM KANSERİ

Sevgi Ayhan¹



¹ Dr., Bilkent Şehir Hastanesi, Jinekoloji Onkoloji, sevgiserdar@hotmail.com,
00905057280814

İnsidansı

Gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri en sık görülen kadın genital sistem kanseridir ve kadın kanserleri arasında altıncı sırada görülürler. Kadınların yaşam sürelerinin uzaması ve diyetle tüketilen kalori alınınının artışına bağlı olarak endometrium kanser görülme sıklığı artmaktadır (1-2). Endometrium kanserli genellikle iyi prognozudur.5 yıllık sağ kalım oranları %80’ dir (3).

Olguların %95 den fazlasını uterusun endometrium tabakasından köken alan kanserler oluşturur. Uterin mezenkimal kökenli tümörleri (uterin sarkomlar) ise daha az sıklıkla görülürler. Olguların çağunluğu tanı esnasında uterusun korpusunda sınırlıdır (4).

Epidemiyolojisi

En sık görülme yaş aralığı 65-75 yaş arasındadır. 40 yaş altında görülme oranları %5’ in altındadır (5). Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde gelir düzeyi orta ve düşük olan ülkelere göre görülme sıklığı daha yüksektir (2). Endometrium kanseri artan risk faktörleri olarak ileri yaş, artmış BMI, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, infertilite, geç menopo-
poz, fiziksel inaktivite, düşük parite, karşılanmamış östrojen maruziyeti, tamoksifen kullanımı, aile hikayesi ve genetik yatkınlık sayılabilir(6,7,8).

Obesite varlığında adipositlerdeki aromatoz enzimi ile vücuttaki andojenler östroje çevrilirler ve östrojen artışına bağlı olarak hiperinsülinemi ve kronik inflamatuvar duruma yol açarak kanser riskini arttırırlar (9).

Diyabetes mellitus ve hipertansiyon hastalarında endometium kanser riski artmaktadır. İnfertil kadınlarda bir veya daha fazla doğum yapan kadınlara göre endometrium kanser riski artmaktadır. Term gebeliklere bağlı doğum gerçekleştiği zaman endometrium kanser riski önemli oranda azalmaktadır (10).

Polikistik over sendromunuda fazla salgılanan androjeler ,kronik anovulasyon ve hiperinsülinizm endometrial kanser riskini %2.7 oranında arttırmaktadır (11).

Meme kanseri tedavisine bağlı olarak tamoksifen tedavisi alan kadınlarda endometrial kanser riski artmaktadır. Tamoksifen kullanan kadınlarda anormal uterin kanama saptandığı zaman endometrial örnekleme yapılarak endometrium kanser tanısı dışlanmalıdır (12).

Genetik olarak germline mutasyonları ile karakterize olan Lynch sendromunda MMR (MLH1,MLH2,MSH6,PMS2) genlerinde mutasyon mevcuttur. Somatik mutasyonlardan germline mutasyonu PTEN mutasyonu (Cowden’s sendromu), POLE mutasyonu ve TP53 mutasyonunda endometrium kanseri ile ilişkilidir (13).

Endometrium azaltıcı risk faktörleri olarak normal BMI, yüksek doğum sayısı ve oral kontraseptif kullanımı, az yağlı diyet ve düzenli spor olarak sıralanabilir (14).

Yapılan çalışmalarda kombine oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak kullanma süresi 12 ay'ı geçtikten sonra endometrium kanseri risk azaltıcı etki görülmeye başlanmaktadır ve ilaç bırakıldıktan sonra da koruyucu etki devam etmektedir (15).

Erken adet görme, geç menopoz durumunda uterusun östrojene maruziyeti artmakta ve endometrium kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır (16).

Klinik Özellikleri

Endometrium kanseri semptomu olarak, menopoz sonrası dönemde postmenopozal vajinal kanama en sık rastlanan şikayetidir. Perimenopozal dönemde ise ara kanaması veya yoğun kanama şikayeti ile hastalar başvururlar. Servikal stenozu olan hastalarda servikal stenoza bağlı olarak hastalarda hematomkolpos şikayeti olabilir. Az sayıda hastada ise pürülan vajinal kanıtdan dolayı pyometra şikayeti ile başvurabilirler (17).

Endometrial Hiperplazi

Endometriyal hiperplazi, endometrial kanserler için risk faktörüdür. Uterusun endometrium tabakasında stromal invazyon olmaksızın endometrial glandların anormal proliferasyonu ile karakterize endometrium kanserinin öncül lezyonudur. Premenopozal dönemde anormal uterin kanama ve postmenopozal dönemde vajinal kanama şikayeti olur. En önemli risk faktörleri karşılanmamış uzun süreli östrojen artışıdır (18).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2014 yılında yeni bir sınıflama getirmiştir.

- a) Atipisiz (benign) endometria hiperplazi
- b) Atipili hiperplazi / Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak 2 gruba ayrılarak sınıflandırılabilirler.

Atipisiz hiperplaziler progesteron tedavisi ile tedavi edilirler. Oral verilen megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat ve levenogestrol salgılayan intrauterin araçlar olarak progesteronlar sayılabilir (19). EIN olan hastalarda ise eş zamanlı endometrium kanser riskide arttığı için menopoz sonrası dönemde histerektomi önerilir (20).

Tanı

Hastalara pelvik muayene yapılmalıdır. Vulva, vajen ve serviksin inspeksiyon ve palpasyonu yapılmalıdır. Muayene ile diğer anormal kanama nedenler ekarte edilebilir, servikal kanser tanısı dışlanabilir (21).

Postmenopozal dönemde görülen anormal uterin kanama en sık rastlanan semptomudur. Hastalar da dilatasyon küretaj yöntemiyle endometrial örnekleme alınarak tanı konulur. Histereskopi kullanılarak endometrial kanser tanısı konulabilir. Histereskopi ile endometrial doku direk gözle görülebilir ve lezyondan biyopsi direk alınarak tanı konulabilir. Endometrium kanserinin en sık rastlanılan semptomu postmenopozal dönemde görülen uterin kanamadır (22).

Endometrial kanserler için servikal pap-smear tarama testinin tanı koydurucu özelliği düşüktür. Görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi kullanılabilir (23). Ultrasonografik görüntüleme ilk kullanılan tanı koydurucu görüntüleme yöntemidir. Postmenopozal hastalara anormal uterin kanama şikayeti olan hastaya ilk olarak ultrasonografi ile inceleme yapılır. Ultrasonografide postmenopozal dönemde endometrium kalınlığının 5 mm üzeri olan hastalarda kanser riskini ortadan kaldırmak için endometrial örnekleme yapılmalıdır (24).

Yapılan çalışmalarda atrofik endometriumdan kaynaklanan endometrium kanserli hastalarda endometrium kalınlığı ölçümü nedeniyle kanser vakalarının tanı konmasında gecikmelere yol açabileceği akılda tutulmalıdır (25).

Bu nedenle anormal uterin kanama şikayeti olan hastalarda premenopozal ve postmenopozal dönemde endometrium örnekleme yapılması önemlidir (4).

Manyetik rezonans (MR) yöntemi ile inceleme ile tümörün myometrial invazyon derinliği ve servikal tutulumun saptanmasında oldukça yararlıdır (26).

Bilgisayarlı tomografi yöntemi ise myometrial invazyon derinliğini saptamada sensitivitesi düşüktür. Uzak organ metastazları ve lenf nodu tutulumunu saptamak için kullanılabilir (27).

PET-CT lenf nodu tutumu ve uzak organ metastazının predikte etmek için kullanılmakla birlikte rutin olarak kullanılmamaktadır (28).

Tümör Belirteçleri

Operasyon öncesi değerlendiriler tümör belirteçlerinden serum kanser antijen (Ca 125) tanı koydurucu değeri düşüktür. Fakat tip 2 endometrium kanserleri ve yüksek gradeli endometrium kanserlerinde hastalığın yaygınlığı ile doğru orantılı olarak serum düzeyleri yükselebilir. Tedavi sonrası nüksü ve uzak organ metastazını göstermek için tip 2 kanserlerde kullanılabilir (29).

Tipleri

Endometrial kanserler klinik ve histopatolojik özelliklerine göre iki kategoride sınıflandırılırlar. Tip 1 endometrium kanserlerinde kronik karşılanmamış östrojen artışı risk faktörüdür ve kompleks atipili hiperplazi lezyonu prekürsör öncü lezyondur. En sık rastlanan semptomu post menopozal kanamadır(30).

Tip 1 endometrium kanserler erken yaşta daha sık görülen, düşük gradeli (grade 1,2), iyi prognozlu tümörlerdir ve erken dönemde çoğunlukla tanı alırlar. Tip 1 tümörlerin oluşumunda fazla östrojen artışına bağlı mitotik aktivite artışı ve malign transformasyon görülür (30). Tip 2 endometrium kanserleri ise daha ileri yaşta görülen atrofik endometrium zemininden köken alırlar ve genellikle kötü prognozludurlar. Bu tümörler grade 3 endometroid karsinom ve nonendometroid (seröz, berrak hüceli, mikst karsinom ve undiferansiye ve karsinosarkomlar) tümörlerdir. Bu tümörlerin gradeleri yüksektir ve geç evrede çoğunlukla tanı alırlar (31).

Bu grupta yer alan uterin karsinosarkomlar yüksek gradeli karsinomatöz ve sarkomatöz yapılar içerirler (30).

Endometium Kanser tipleri

Endometroid adenokarsinom

Endometrium kanserlerinin büyük çoğunluğunu(%80) oluştururlar. Uluslararası jinekolojik ve obstetrik sınıflandırmasına (FIGO) göre grade'i sınıflandırılır. Grade 1 ve 2 olan tümörler iyi prognozlu ve iyi seyirlidirler. Grade 3 endometroid adenokarsinom ileri yüksek gradeli kötü prognozlu tümörlerdir (32).

Seröz adenokarsinom

İkinci en sık görülen endometrium kanser tipidir, kötü prognozludurlar. Yaklaşık % 8-10 oranında görülür fakat endometrial kanser ölümlerinin %40'ının sebebini oluştururlar. Hastaların çoğunluğunda derin myometrial invazyon ve uterus dışına yayılım sık gözlenir. Myometrial invazyon olmayan vakalarda bile %40 oranında uterus dışına yayılım gözlenmiştir. Tümörün histolojik incelenmesinde çok sayıda mitoz, nekroz ve papiller hücreler görülür. P53 mutasyonu en sık görülen mutasyon tipidir (33).

Berrak Hücreli Karsinom

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %2-5 oluştururlar. Genellikle ileri evrede tanı alırlar ve yüksek gradeli tümörlerdir. Kötü prognozlu ve agresif seyir izlerler (34).

Müsinöz Karsinomlar

Bu tip nadir görülen tipini oluturmaktadır. Hücre içinde intrasitoplazmik müsin içerirler ve genellikle iyi prognozludurlar(35).

Mikst Hücreli Adenokarsinomlar

Birden fazla histolojik tipin bir arada görüldüğü endometrial kanser tipidir. Endometroid karsinom ve diğer tiplerin seröz veya berrak hücreli kanserler ile çeşitli oranlarda görüldüğü tipidir (36).

Karsinosarkomlar

Eski adıyla malign mikst müllerian tümör olarak da adlandırılan karsinomlar tüm uterus kanserlerinin yaklaşık %3-4' ini oluştururlar. Yüksek dereceli epitelyal ve mezenkimal komponentleri içeren agresif seyirli kanserlerdir (37).

Skumaöz Hücreli Karsinom

Endometrium kanserlerinin %1 den daha az oranını oluşturmaktadır.

Endometrium kanserin prognozu hastalığın cerrahi evresi ve histolojik tipi ve hastanın komorbidelerine bağlı olarak belirlenir (38).

Tedavisi

Endometrium kanserinin standart tedavisi cerrahidir. Total histerektomi, bilateral salpingoofektomi standart cerrahi tedavisidir. Laparotomi veya minimal invaziv cerrahi (laporoskopi veya robotik cerrahi) teknikle cerrahi tedavisi uygulanır. Minimal invaziv teknik hasta için daha konforludur. Hastanede daha az yatış süresi ve daha az postoperatif ateş şikayetleri görülür. Hastalarda laparotomi ve minimal invaziv cerrahi tekniğinin onkolojik sonuçları arasında yapılan çalışmalarda fark olmadığı gözlenmiştir (39).

Hastalarda cerrahi esnasında lenf nodu ve omentektomi yapılması kararı çeşitli kriterlere göre belirlenir(tümör histolojik tipi, myometrial invazyon, grade, LVSI) (40-41).

Endometrium kanserinin primer tedavisi total abdominal veya laproskobik histerektomi ve bilateral salpingoofektomidir. Lenf nodu diseksiyonunun standart yapılmasına alternatif olarak sentinel lenf nodu örnekleme kullanılmaktadır. Sentinel lenf nodu örnekleme hastaların lenf ödemi komplikasyonuna karşı koruyucu etki gösterir (42).

Hastaların cerrahi evresine göre adjuvan (kemoterapi, radyoterapi) tedavi ihtiyacı planlanır.

Evreleme

Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonuna (FIGO) 2009 cerrahi evrelemeye göre cerrahi evrelemesi yapılmaktadır.

Tablo 1:Endometrium Kanseri Evrelemesi FIGO 2009

Evre 1	Tümör uterus içinde sınırlı
Evre 1a	Tümör endometriumda sınırlı veya myometrial invazyonun %50 den az
Evre 1b	Tümör myometrial invazyonun %50 ve daha fazla
Evre 2	Tümör servikal stomada tutulum mevcut
Evre 3	Tümör uterus dışına yayılmış fakat rektum ve mesane invazyonu yok
Evre 3a	Tümör uterus serozasına yayılmış, ve/veya adnekslere (tuba ve/veya) overlere yayılmış
Evre 3b	Tümör vajinal ve/veya parametriumu yayılmış
Evre 3c1	Pelvik lenf nodu metastazı mevcut
Evre 3c2	Paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
Evre 4	Rektum, mesane ve/veya uzak organ metastazı mevcut
Evre 4a	Mesane ve/veya rektum invazyonu mevcut
Evre 4b	Uzak organ metastazı mevcut.

Adjuvan Tedavi

Hastanın evresi, tümörün histolojik tipine ve risk faktörlerine bağlı olarak cerrahi sonrası adjuvan tedavi planlanır.

Adjuvan tedavi seçenekleri olarak

Radyoterapi :Brakiterapi, ekstenal-beam radyasyon terapisi(EBRT)

Kemoterapi:Karboplatin ve paklitaxel en sık kullanılan kemoterapitiklerdir.

Hormanal Tedavi: Progesterin türevleri hormonal tedavi olarak kullanılırlar.

Prognoz

Hastaların ve tümörün çeşitli özelliklerine göre tümörün prognozu değişir.

Yaş; ileri yaş bağımsız kötü prognostik faktördür.

Histolojik tip; Endometroid karsinom grade1,2 iyi pronozludur. Seröz karsinom ise kötü pronozludur. Myometrial invazyon olmayan hastalarda bile seröz karsinomda uzak organ metastazı olabilir. Clear cell karsinom, endometroid grade 3 tümörler ve karsinosarkomlar ise kötü pronozludurlar. Histolojik grade artıka ve myometrial invazyon derinliği de endometrium kanseri için kötü prognostik faktördür. Nükleer grade ise histolojik grade göre daha doğru prognostik faktördür. Lenfovasküler boşluk tutulumu ve vasküler boşluk tutulumu kötü prognostik faktördür. Tümör boyutu, servikal tutulumun varlığı, uzak metastaz ve lenf nodu pozitifliği kötü prognostik faktörlerdir (43).

Nüks Endometrium Kanseri

Hastaların yaklaşık % 20 hastada hastalar operasyondan sonra 2 yıl içinde nüks ederler. Nüks vakaları hastanın klinik ve yaygınlığına göre cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçeneklerinden uygun olan tedavi seçenekleri uygulanır (44).

KAYNAKÇA

- 1- Dunneram Y., Greenwood, D. C., & Cade, J. E. (2019). Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 438–448. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002884>;
- 2-Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M. R., Sessa, C., & ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(1), 16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>
4. Mahdy H, Casey MJ, Crotzer D. Endometrial Cancer. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30252237.
5. Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., & Darai, E. (2016). Endometrial cancer. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)
6. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 569–578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X);
- 7-Nevadunsky, N. S., Van Arsdale, A., Strickler, H. D., Moadel, A., Kaur, G., Levitt, J., Girda, E., Goldfinger, M., Goldberg, G. L., & Einstein, M. H. (2014). Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*, 124(2 Pt 1), 300–306. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000381>;
- 8-Nees, L. K., Heublein, S., Steinmacher, S., Juhasz-Böss, I., Brucker, S., Tempfer, C. B., & Wallwiener, M. (2022). Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*, 306(2), 407–421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
9. Belladelli, F., Montorsi, F., & Martini, A. (2022). Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. *Current opinion in urology*, 32(6), 594–597. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001041>
10. Husby, A., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (2019). Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4693. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4693>
11. Haoula, Z., Salman, M., & Atiomo, W. (2012). Evaluating the association between

- endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(5), 1327–1331. <https://doi.org/10.1093/humrep/des042>
12. Yang, G., Nowsheen, S., Aziz, K., & Georgakilas, A. G. (2013). Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacology & therapeutics*, 139(3), 392–404. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.005>
 13. Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., Levine, D. A., Westin, S. N., Aoki, D., & Oaknin, A. (2021). Endometrial cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
 14. Crosbie, E. J., Zwahlen, M., Kitchener, H. C., Egger, M., & Renehan, A. G. (2010). Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(12), 3119–3130. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0832>
 15. Burchardt, N. A., Shafrir, A. L., Kaaks, R., Tworoger, S. S., & Fortner, R. T. (2021). Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947-1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *European journal of epidemiology*, 36(8), 827–839. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00705-5>
 16. Braun, M. M., Overbeek-Wager, E. A., & Grumbo, R. J. (2016). Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American family physician*, 93(6), 468–474.
 17. Berek, J., Hackers, N.F., (2020). *Gynecologic Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, ISBN: 978-1-97-514264-3.
 18. Nees, L. K., Heublein, S., Steinmacher, S., Juhasz-Böss, I., Brucker, S., Tempfer, C. B., & Wallwiener, M. (2022). Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*, 306(2), 407–421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
 19. Gallos, I. D., Shehmar, M., Thangaratinam, S., Papapostolou, T. K., Coomarasamy, A., & Gupta, J. K. (2010). Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(6), . <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.037>
 20. Rakha, E., Wong, S. C., Soomro, I., Chaudry, Z., Sharma, A., Deen, S., Chan, S., Abu, J., Nunns, D., Williamson, K., McGregor, A., Hammond, R., & Brown, L. (2012). Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *The American journal of surgical pathology*, 36(11), 1683–1690. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825dd4ff>
 21. Bartosch, C., Pires, M., Jerónimo, C., & Lopes, J. M. (2017). The role of pathology in the management of patients with endometrial carcinoma. *Future oncology (London, England)*, 13(11), 1003–1020. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0570>
 22. Clarke, M. A., Long, B. J., Del Mar Morillo, A., Arbyn, M., Bakkum-Gamez, J.

- N., & Wentzensen, N. (2018). Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 178(9), 1210–1222. <https://doi.org/10.1001/jama-internmed.2018.2820>
23. Faria, S. C., Devine, C. E., Rao, B., Sagebiel, T., & Bhosale, P. (2019). Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 40(4), 287–294. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2019.04.001>
 24. Lin, M. Y., Dobrotwir, A., McNally, O., Abu-Rustum, N. R., & Narayan, K. (2018). Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl 2(Suppl 2), 109–117. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12618>
 25. Prabhakaran, M., Tuli, S., & Beesetty, A. (2022). Diagnosing Endometrial Carcinoma in a Patient With Atrophic Endometrium and Postmenopausal Bleeding. *Cureus*, 14(8), e27939. <https://doi.org/10.7759/cureus.27939>
 26. Beddy, P., O'Neill, A. C., Yamamoto, A. K., Addley, H. C., Reinhold, C., & Sala, E. (2012). FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 32(1), 241–254. <https://doi.org/10.1148/rp.321115045>
 27. Lai, C. H., Lin, G., Yen, T. C., & Liu, F. Y. (2014). Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies. *Gynecologic oncology*, 135(1), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.092>
 28. Nogami, Y., Iida, M., Banno, K., Kisu, I., Adachi, M., Nakamura, K., Umene, K., Masuda, K., Tominaga, E., Tanaka, K., & Aoki, D. (2014). Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. *Anticancer research*, 34(2), 585–592.
 29. Doluoglu, S. G., Karaca, M., & Erol, O. (2022). Correlation of Preoperative Serum and Intraoperative Peritoneal Lavage Fluid Ca-125 Levels with Postoperative Tumor Histology in Patients with Endometrial Cancer: A Prospective-Controlled Study. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*, 35(6), 1248–1252. <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.2024307>
 30. Piulats, J. M., Guerra, E., Gil-Martín, M., Roman-Canal, B., Gatiús, S., Sanz-Pampalona, R., Velasco, A., Vidal, A., & Matias-Guiu, X. (2017). Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 145(1), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.015>
 31. Feinberg, J., Albright, B., Black, J., Lu, L., Passarelli, R., Gysler, S., Whicker, M., Altwerger, G., Menderes, G., Hui, P., Santin, A. D., Azodi, M., Silasi, D. A., Ratner, E. S., Litkouhi, B., & Schwartz, P. E. (2019). Ten-Year Comparison Study of Type 1 and 2 Endometrial Cancers: Risk Factors and Outcomes. *Gynecologic and obstetric investigation*, 84(3), 290–297. <https://doi.org/10.1159/000493132>
 32. Mang, C., Birkenmaier, A., Cathomas, G., & Humburg, J. (2017). Endometrioid en-

- ometrial adenocarcinoma: an increase of G3 cancers?. *Archives of gynecology and obstetrics*, 295(6), 1435–1440. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4370-4>
33. Hong, J. A., Kim, T. H., Lee, H. H., Chung, S. H., Heo, G. E., Jeon, D. S., Kwak, J. J., Choi, S. D., & Han, E. (2015). Uterine Serous Adenocarcinoma in an Elderly Postmenopausal Woman: Clinically Misdiagnosed as Uterine Cervix Cancer. *Journal of menopausal medicine*, 21(3), 171–174. <https://doi.org/10.6118/jmm.2015.21.3.171>
 34. Abdulfatah, E., Sakr, S., Thomas, S., Al-Wahab, Z., Mutch, D. G., Dowdy, S., Band-yopadhyay, S., Munkarah, A., Elshaikh, M., Morris, R., & Ali-Fehmi, R. (2017). Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: Evaluation of Prognostic Parameters in a Multi-institutional Cohort of 165 Cases. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27(8), 1714–1721. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001050>
 35. Mogor, O., Hargrave, E., Rush, D., & Hatch, K. (2018). Mucinous adenocarcinoma of the endometrium with metastasis to the clitoral glans after pelvic exenteration for radiation resistant vaginal cuff recurrence. *Gynecologic oncology reports*, 27, 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.12.003>
 36. Köbel, M., Meng, B., Hoang, L. N., Almadani, N., Li, X., Soslow, R. A., Gilks, C. B., & Lee, C. H. (2016). Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *The American journal of surgical pathology*, 40(2), 166–180. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000536>
 37. Anupama, R., Kuriakose, S., Vijaykumar, D. K., Pavithran, K., Jojo, A., Indu, R. N., & Sheejamol, V. S. (2013). Carcinosarcoma of the uterus-a single institution retrospective analysis of the management and outcome and a brief review of literature. *Indian journal of surgical oncology*, 4(3), 222–228. <https://doi.org/10.1007/s13193-012-0206-7>
 38. Farhane, F. Z., Alami, Z., Bouhafa, T., Elmazghi, A., & Hassouni, K. (2018). Primary squamous cell carcinoma of endometrium: case report and literature review. *The Pan African medical journal*, 30, 8. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.8.8983>
 39. Gaia, G., Holloway, R. W., Santoro, L., Ahmad, S., Di Silverio, E., & Spinillo, A. (2010). Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*, 116(6), 1422–1431. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f74153>
 40. Lutman, C. V., Havrilesky, L. J., Cragun, J. M., Secord, A. A., Calingaert, B., Berchuck, A., Clarke-Pearson, D. L., & Soper, J. T. (2006). Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecologic oncology*, 102(1), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.032>
 - 41- Todo, Y., Kato, H., Kaneuchi, M., Watari, H., Takeda, M., & Sakuragi, N. (2010). Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet (London, England)*, 375(9721),

1165–1172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62002-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62002-X)

42. Rossi, E. C., Kowalski, L. D., Scalici, J., Cantrell, L., Schuler, K., Hanna, R. K., Method, M., Ade, M., Ivanova, A., & Boggess, J. F. (2017). A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet. Oncology*, 18(3), 384–392. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30068-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2)
43. Uharcek P. (2008). Prognostic factors in endometrial carcinoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 34(5), 776–783. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x>
44. Legge, F., Restaino, S., Leone, L., Carone, V., Ronsini, C., Di Fiore, G. L. M., Pasciuto, T., Pelligra, S., Ciccarone, F., Scambia, G., & Fanfani, F. (2020). Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 30(2), 193–200. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000822>

Bölüm 18

KEMİK TÜMÖRLERİ

Şehmuz KAYA¹



¹ Dr Öğr Üyesi Şehmuz Kaya, Van Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji ABD,0000-0002-9636-5260

Tanı

Kemik tümörleri kemik dokusu, kıkırdak ve kemik iliğinden herhangi birisinden köken alabilir. Kemik tümörlerinin bir çoğu benign seyirlidir ve çoğu semptom vermez. Bu nedenle çoğu zaman tesadüfi keşfedilir ve bundan dolayıdır ki iyi huylu kemik tümörlerinin toplumdaki gerçek insidansı net değildir. Daha nadir olan primer malign kemik tümörleri özellikle genç popülasyonda kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Primer malign kemik tümörleri arasında en sık görülenler osteosarkom, Ewing sarkom, kondrosarkom, malign fibroz histiyositomdur. Kemiğe metastaz yapabilen sekonder malign tümörler ise sıklık sırasına göre prostat, meme, akciğer, böbrek, kolon, tiroid karsinomlarıdır. Primer malign kemik tümörleri çocukluk çağında daha az sıklıkta olmasına rağmen bu popülasyonda en sık görülen altıncı neoplazmdır. Adölesanlarda ve genç erişkinlerde ise lösemi ve lenfomadan sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Primer malign kemik tümörleri, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerine göre ve kısmen de tümör tarafından üretilen matriks tipine göre sınıflandırılır (Tablo 1).

Tablo 1: 2020 DSÖ kemik tümörleri sınıflandırması.

Kategori	Alt kategori	Doğal seyri
Kondrojenik tümörler	Subungual ekzostoz	Benign
	Garip parosteal osteokondromatöz proliferasyon.	
	Periost kondromu	
	Enkondrom	
	Osteokondrom	
	Kondroblastom	
	Kondromiksoid fibroma	Orta
	Osteokondromiksoma	
	Kondromatoz	Malign
	Atipik kıkırdak tümörü	
	Kondrosarkom, derece 1	
	Kondrosarkom, derece 2	
	Kondrosarkom, derece 3	
	Periosteal kondrosarkom	
	Berrak hücreli kondrosarkom	
	Mezenkimal kondrosarkom	
	Dediferansiye kondrosarkom	

Osteojenik tümörler	Osteoma	Benign
	Osteoid osteoma	
	Osteoblastom	Orta
	Düşük dereceli santral osteosarkom	Malign
	Osteosarkom	
	Parosteal osteosarkom	
	Periosteal osteosarkom	
Fibrojenik tümörler	Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu	
	Sekonder osteosarkom	
	Desmoplastik fibroma	Orta
	Fibrosarkom	
	Hemanjiyom	Malign
	Epiteloid hemanjiyom	
	Epitelioid hemanjiyoendotelyoma	Benign
Kemiğin vasküler tümörleri	Anjiyosarkom	
	Anevrizmal kemik kisti	Orta
	Kemikleşmeyen fibroma	
	Dev hücreli kemik tümörü	Malign
	Kemiğin dev hücreli tümörü, habis	
		Benign
Osteoklastik dev hücreden zengin tümörler		Orta
Notokordal	İyi huylu notokord hücreli tümör	Malign
		Benign
	Kordoma NOS (Kondroid kordoma)	
	Dediferansiye kordoma	Malign
Kemiğin diğer mezenkimal tümörleri	Kötü diferansiye kordoma	
	Göğüs duvarının kondromezenkimal hamartomu	Benign
	Basit kemik kisti	
	Fibröz displazi	
	Osteofibröz displazi	
	Lipom	
	Hibernoma	
		Orta
	Osteofibröz displazi benzeri adamantinom	
	Mezenkimoma	
	Uzun kemiklerin adamantinomu (Dediferansiye adamantinoma)	Malign
	Leiomyosarkom	
	Pleomorfik sarkom, farklılaşmamış	
	Kemik metastazları	

**Kemiğin hematopoietik
Neoplazmaları**

Kemik plazmasitomu
Hodgkin hastalığı
Malign lenfoma, non-Hodgkin, Diffüz
büyük B hücreli lenfoma, Foliküler
lenfoma, Marjinal bölge B hücreli
lenfoma, T-hücreli lenfoma, Anaplastik
büyük hücreli lenfoma, Malign lenfoma,
lenfoblastik, Burkitt lenfoma,
Langerhans hücreli histiyositoz,
Langerhans hücreli histiyositoz, yayılmış
Erdheim-Chester hastalığı
Rosai-Dorfman hastalığı

**Kemik ve yumuşak
dokunun
farklılaşmamış
küçük yuvarlak hücreli
sarkomları**

Ewing sarkomu
EWSR1-ETS olmayan füzyonları olan
yuvarlak hücreli sarkom
CIC-yeniden düzenlenmiş sarkom
BCOR genetik değişiklikleri olan sarkom

Tümörlerin çoğu için , özellikle de osteosarkom ve Ewing sarkom son 40 yılda cerrahi tekniklerdeki ve multidisipliner tedavideki dikkate değer ilerleme nedeniyle, tedavi ve uzuv kurtarma olasılığında önemli gelişmelerle sonuçlanmıştır. Tümörlü bir hastayı değerlendirmede ilk yapılması gereken ayrıntılı bir öykü almaktır. Kemik tümörü (primer malign veya metastatik) olan hastalar, tipik olarak birkaç hafta veya ay süren lokalize ağrı veya şişlik nedeniyle başvururlar. Genellikle küçük bir travma kemik tümörüne dikkat çeken başlangıç olayı olabilir. Bununla birlikte, benign kemik tümörleri çoğunlukla asemptomatiktir. İlk başta hafif olabilen malign tümörlerle ilişkili ağrı, egzersizle şiddetlenir ve genellikle geceleri daha kötüdür. Bazen belirgin bir yumuşak doku kitlesi olabilir. Mevcut olduğunda, genellikle kemiğe sıkıca yapışık ve palpasyonla belirgin derecede hassasiyet mevcuttur.

Primer malign kemik tümörü şüphesi uyandıran ilk tanısal test genellikle etkilenen bölgenin düz bir radyografidir. Bu noktada, genellikle bir teşhis değerlendirmesi yapılır. Bir kemik tümöründen şüphelenildiğinde, tanısal değerlendirmenin amaçları doku tanısını koymak, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve ekstremitte koruyucu cerrahi ilkelerini kullanarak cerrahi rezeksiyonun fizibilitesini değerlendirmektir (1).

Radyoloji

Şüpheli bir kemik tümörü, düz kemik radyografileri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak görüntülenebilir; her görüntüleme yönteminin farklı yararları vardır. Direkt grafi ile tümörün epifiz, diafiz ya da metafizde mi yer aldığı belirlenebilir. Epifizdeki tümörler genellikle benignedir ve malign tümörlerden çocukluk çağında en sık kondroblastoma görülürken, erişkin yaş grubunda ise en sık dev hü-

reli tümör görülmektedir. Osteosarkom, metafizde, ewing sarkom, multiple myelom ve lenfoma genellikle diafizde yer almaktadır (2). Uzun kemiklerin yüzeyinden kaynaklanan tümörler genelde osteokondrom ve periostal osteosarkomdur. Düz kemik radyografileri sıklıkla potansiyel olarak malign bir kemik lezyonunun agresifliğini tahmin edebilir. Bununla birlikte, tümör boyutu ve lokal, intraosseöz ve kemik dışı kapsamın tanımı en doğru şekilde MRG ile değerlendirilir. İntravenöz gadolinyum kontrast uygulamalı MRG, tümör içindeki hem hipervasküler hem de nekrotik alanları tanımlayabilir ve bu da biyopsi planlamasına yardımcı olabilir. Genel olarak, BT taramaları, birincil kemik tümörlerini değerlendirmek için MRG'den daha az faydalıdır. Primer tümörün BT'si, ince bir patolojik kırığın düz film radyografisi veya MRG ile doğrulanamadığı ender durumlarda yararlı olabilir; Bu bilgiyi elde etmek için intravenöz kontrast madde gerekli değildir. Bununla birlikte BT, metastatik hastalık açısından toraksı değerlendirmek için en iyi yöntemdir (3).

Ayırıcı Tanı

Osteosarkom, kemik iliğinden köken alan tümörler (miyelom) hariç ,



kemikten köken alan en yaygın primer malign tümördür. Yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında en sık görülür ve genellikle yüksek dereceli bir malignitedir. Ancak düşük dereceli santral osteosarkom ve parosteal osteosarkom istisnalarlardır. Çoğu zaman, osteosarkom uzun bir kemiğin metafizinde yerleşir. Genellikle internal kemik oluşumu vardır. Yoğunluğu hiçbir zaman normal korteksin yoğunluğunu aşmaz. Konvansiyonel osteosarkomların (vakaların çoğundan sorumlu olan) karakteristik özellikleri arasında normal trabeküler kemik paterninin yıkımı, belirsiz sınırlar ve endosteal kemik reaksiyonunun olmaması yer alır. Genellikle periosteal yeni kemik oluşumu ve bazen Codman üçgeni oluşumu ile birlikte radyodens ve radyolüsent alanların bir karışımı vardır. Primer olarak litik bir osteosarkomu Ewing sarkomundan veya diğer matris oluşturmayan tümörlerden görüntüleme çalışmalarında ayırt etmek zor olabilir (4).

dan veya diğer matris oluşturmayan tümörlerden görüntüleme çalışmalarında ayırt etmek zor olabilir (4).

Kondrosarkom, kemiğin 2. sıklıkla görülen karsinomudur. Orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerin bir tümörü olan kondrosarkom düşük, orta veya yüksek dereceli olabilir. Tümörün derecesi arttıkça, kıkırdak fenotipi daha az tanınır ve derece arttıkça vaskülarite artar. Kondrosarkomların çoğu kemikte ortaya çıkar, ancak bazıları yumuşak doku kökenlidir. Kondrosarkom evlendirilmesinde BT ve MRG kullanılmaktadır.

Ewing sarkomu, kemiğin Ewing sarkomu (ayrıca Ewing tümör ailesinin diğer üyeleri ve tüm küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler), görüntülemeye çok kötü tanımlanmış kenar boşluklarıyla “geçirgen” veya “güve yeniği” bir modele sahiptir. Tümörler büyük olabilir ve sıklıkla diyafrizi tutar. Karakteristik periosteal reaksiyon, “soğan kabuğu” görünümünde biriken reaktif kemik katmanları üretir. Lezyon bölgesindeki korteks, genellikle yumuşak dokulara uzanan tümör tarafından istila edilir. Tümörün yumuşak doku bileşeni nadiren herhangi bir kalsifikasyon veya ossifikasyon gösterir. Vakaların % 10-15’inde tanı sırasında patolojik bir kırık mevcuttur. Ewing tümörleri, görüntülemeye subakut osteomyelitte benzeyebilir ve klinik prezentasyon da benzer olabilir (yani, ateşin varlığı ve yüksek sedimantasyon hızı, kemik taramasında yoğun radyoaktif madde alımı). Bir tümörün aspirasyonu pürülan görünümlü materyal verebilir; ancak kültürde steril olacaktır (5,6).

Diğer tümörler, bir primer litik lezyonun ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken diğer habis tümörler arasında fibrosarkoma yer alır. Litik lezyonlar olarak ortaya çıkabilen “benign” kemik tümörleri arasında hemanjyom, çeşitli kistik tümör tipleri (anevrizmal kemik kisti ve tek kameralı kemik kisti dahil), lipomlar, eozinofilik granülom, kondroblastom ve dev hücreli kemik tümörü yer alır. Yıkıcı eozinofilik granülomlar genellikle daha genç yaşta ortaya çıkar ve büyük bir yumuşak doku kitlesi ile ilişkili değildir.

Radyonüklid kemik taramaları veya tüm vücut 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), çoklu lezyonların varlığı için tüm iskeleti değerlendirebilir. Radyoizotop kemik taramaları düz radyografiden daha duyarlı olsa da, bazı metastazlar atlanabilir. Tek fotonlu tomografinin (SPECT) eklenmesi duyarlılığı artırabilir (7-10).

Kemik taramaları ayrıca özgülük eksikliği nedeniyle sınırlıdır ve hasta tarafından hatırlansın ya da hatırlanmasın travmaya bağlı yanlış pozitif sonuçları da vardır. Sonuç olarak, metastatik kemik hastalığının tanısı, özellikle lezyon sayısı azsa (dörtten az) ve/veya kaburgalarla sınırlıysa, genellikle radyografik doğrulama gerektirir. Anormal bir taramanın metastatik tümörü temsil etme olasılığı, anormal odakların sayısı ile doğrudan ilişkilidir (11).

PET taramalarının kemik metastazlarının klinik değerlendirmesine ve muhtemelen bir primer kemik tümörünün değerlendirilmesinde mükemmel sonuçlar vereceğine dair artan bir görüş mevcuttur (12). Tüm vücut MRG’si aksiyal iskelette (özellikle omurgada) kemik taramasından daha fazla lezyon

saptama potansiyeline sahiptir, ancak zaman kısıtlamaları nedeniyle çoğu merkezde genellikle mümkün değildir. Tüm vücut difüzyon ağırlıklı MRG önemli avantajlar sağlayabilir.

Kemik biyopsisi değerlendirmenin en son aşamasında akla gelmeli, radyolojik evrelemeden sonra yapılmalıdır. Kemik ve yumuşak doku lezyonlarının çoğunda biopsi endikasyonu yoktur. Asemptomatik, kemik kortikal bütünlüğüne zarar vermeyen (belirgin kırık riski taşımayan), radyolojik değerlendirmede benign özelliklere sahip lezyonlar takibe alınır. Osteokondrom fibröz kortikal defekt ve basit kemik kisti gibi bazı tümörler, patolojik kırık riski olmadığı, asemptomatik olduğu sürece izlenebilir. Ancak klinik ve radyolojik incelemede ayırıcı tanısı yapılamayan bir lezyon, asemptomatik ve yavaş büyüyen olsa da biopsi endikasyonu vardır. Genel olarak, subfasial, ağrılı, hızlı büyüyen lezyonlar biopsi tanısı gerektirir.

Aşağıdaki durumlarda endikedir:

- İyi huylu veya kötü huylu bir lezyonun teşhisi konusunda önemli bir şüphe olduğunda
- Muhtemel teşhisler arasındaki histolojik ayırım, planlanan tedavi sürecini değiştirebildiğinde
- Tehlikeli, maliyetli veya potansiyel olarak agresif bir tedavi uygulanmadan önce tanının kesin olarak doğrulanması gerektiğinde

Semptomatik bir lezyon, radyografik görüntüleme yöntemleri ile tanımlanamıyorsa doku tanısı gerektirir. Bazı lezyonlar için biyopsi gerektirmeden kesin bir operatif prosedür planlanabilir. Örnek olarak, düşük dereceli bir parosteal osteojenik sarkomun teşhisi, çoğu durumda görüntüleme yöntemleriyle kolayca anlaşılır. Lezyon içinde uygun biyopsi yerinin belirlenmesindeki ve karakteristik olarak sert olan kalın kemikte tümör dokusu elde edilmesindeki zorluk nedeniyle bu gibi durumlarda ameliyat öncesi biyopsiden kaçınılabilir. Bununla birlikte, bu tür lezyonlar için bile tanı şüpheliyse veya daha agresif bir tedaviye yol açabilecek daha yüksek dereceli bir lezyona dönüşme olasılığı hakkında endişe varsa, preoperatif biyopsi uygundur. Hangi biyopsi çeşitinin uygulanacağına multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Açık veya kapalı biyopsi yapılabilir. Açık biyopsinin kapalı biyopsi yöntemlerine göre avantajı, daha büyük miktarda materyal alınabilmesidir, böylece tanı kesinliği artar ve subtiplendirme yapılabilir, tanısal değeri en yüksek biyopsi türüdür (13-15).

Metastatik Hastalık

Radyasyon veya kemoterapi ile kesin tedaviden önce metastatik hastalık tanısını doğrulamak için bazen bir kemik biyopsisi endike olabilir. Metastazlar, özellikle yaşlı erişkinlerde en sık görülen kemik tümörüdür ve

kemik biyopsisinin en sık endikasyonudur. Birlikte ele alındığında, meme, prostat, tiroid, akciğer, böbrek ve pankreas tümörleri, metastatik kemik hastalığı ile başvuran hastalarda primer tümörlerin yüzde 80'inden fazlasını oluşturur. Çocuklarda en sık nöroblastom görülür. Primeri biliniyorsa, görüntülemeye tipik bir görünüme sahip bir iskelet lezyonunun (litik ya da osteoblastik) özellikle birden fazla lezyon varsa, metastatik olduğu varsayılabilir. Bununla birlikte, metastatik hastalığın korkunç prognostik etkileri, bulgunun iyi huylu bir lezyonu temsil etme olasılığı ve ikinci bir gizli primer malignite olasılığı nedeniyle, ilk metastaz bölgesinin histolojik olarak doğrulanması önerilir. Her metastatik lezyonu biyopsi ile doğrulamak istenilen bir durum değildir. Malignite öyküsü olsun ya da olmasın soliter kemik lezyonu olan bir hastada gelişen patolojik kırığa, doku tanısı olmadan asla müdahale edilmemelidir. Lezyonun birincil bir mezenkimal malignite (örn. osteosarkom, kondrosarkom) olduğu kanıtlanırsa, cerrahi girişim sadece ekstremiteyi kurtarma fırsatını değil, aynı zamanda tedavi olasılığını da tehlikeye atabilir. Biyopsi girişimsel radyoloji ile yapılacaksa, biyopsiyi yapan radyolog ile görüşmek çok önemlidir, çünkü biyopsi sonucunda primer sarkom tanısı konduğunda eksizyonun yapılabileceği bir yer olmalıdır (16,17).

Sonuç olarak primer malign kemik tümörleri nadir görülmekle beraber genç erişkinler arasında kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir. Ameliyat öncesi değerlendirmenin amaçları, doku tanısını belirlemek, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve ekstremitelere koruyucu bir yaklaşımın doğruluğunu değerlendirmektir. Düz radyografiler sıklıkla potansiyel olarak kötü huylu bir kemik lezyonunun olası histolojisini öngörebilse de, burada esas olarak tümör boyutunun ve lokal kemik içi ve kemik dışı kapsam en doğru şekilde MRG ile elde edilir. Bilgisayarlı tomografi, metastatik hastalık için toraksı değerlendirmede en iyi yöntemdir. Pozitron emisyon tomografisi taramaları, iskeletin geri kalanını ve diğer uzak metastatik bölgeleri değerlendirmek için radyonüklid kemik taramalarının yerine giderek daha fazla kullanılmaktadır. Şüpheli bir primer kemik tümörünün biyopsisi dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Smith MA, Gurney JG, Ries LA. Cancer in adolescents 15 to 19 years old. In: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (Eds), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
2. James O, Johnston; Tumors in ortopedics. Current Diagnosis and Treatment in Ortopedics, Harry B. Skinner, 1995: 236-314.
3. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. Cancer Invest 2001; 19:292.
4. Dahlin DC , Unni KK: Bone tumors; General aspects and data in 8452 cases. Thomas CC. (ed) 4 th edition, Springfield, IL, 1986.
5. Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. J Nucl Med 2001; 42:1800.
6. McCarville MB, Chen JY, Coleman JL, et al. Distinguishing Osteomyelitis From Ewing Sarcoma on Radiography and MRI. AJR Am J Roentgenol 2015; 205:640.
7. Chang CY, Gill CM, Joseph Simeone F, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of 99m-Tc-MDP bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT for the detection of skeletal metastases. Acta Radiol 2016; 57:58.
8. Bhagia SM, Grimer RJ, Davies AM, Mangham DC. Scintigraphically negative skip metastasis in osteosarcoma. Eur Radiol 1997; 7:1446.
9. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. Q J Nucl Med 2001; 45:27.
10. Ryan PJ, Fogelman I. The bone scan: where are we now? Semin Nucl Med 1995; 25:76.
11. Jacobson AF, Stomper PC, Jochelson MS, et al. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. J Nucl Med 1990; 31:387.
12. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, et al. Comparison of (18) F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:1381.
13. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler B, Malever MM: the percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Outcomes analysis of 155 patients at a sarcoma referral center. Cancer 2000, 89(12):2677-86.
14. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle Core Biopsy and Fine-Needle Aspiration for diagnostic Accuracy in Musculoskeletal Lesions Arch Pathol Lab Med. 2004, 128:759-64

15. Springfield DS, Rosenberg. Biopsy:complicated and risky (Editorial) J. Bone and Joint Surg. 1996, 78-A(5):639-43
16. Simon MA, Biermann JS. Biopsy of bone and soft-tissue lesions. J Bone Joint Surg Am 1993; 75:616.
17. Davies NM, Livesley PJ, Cannon SR. Recurrence of an osteosarcoma in a needle biopsy track. J Bone Joint Surg Br 1993; 75:977.