

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ-V

EDİTÖR:
Doç. Dr. Sadettin DEMİREL



İKSAD
Publishing House

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ V

EDİTÖR

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

YAZARLAR

Prof. Dr. Adnan AYHANCİ

Prof. Dr. Alireza SOURİ

Prof. Dr. Mükremin Özkan ARSLAN

Prof. Dr. Nurettin KONAR

Doç. Dr. Ramazan GİDEN

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan AKGÜN

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe BULUT

Dr. Öğr. Üyesi Melis Büşra AŞKIN

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha DEMİR GİDEN

Öğr. Gör Dr. Nilgün SÖYLEMEZ

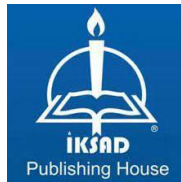
Uzm. Dr. Gamze KARABABA

Uzm. Dt. Ömer Can MANAV

Dr. Senanur CAN

Öğr. Gör. Emine ÇIRAK

Caner BÜYÜKKAPUCU



Copyright © 2025 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-454-6

Cover Image: İbrahim KAYA

November / 2025

Ankara / Türkiye

Size: 16x24cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

BÖLÜM 1

AKUT PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİ OLAN HASTALARIN KLİNİK VE TANISAL DEĞERLENDİRMESİ

Doç. Dr. Ramazan GİDEN

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha DEMİR GİDEN.....3

BÖLÜM 2

TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM OKULLARINDAKİ ÇOCUKLARDA *ENTEROBIUS VERMICULARIS* ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Mükremin Özkan ARSLAN.....33

BÖLÜM 3

MODERN KONTRASEPSİYON VE ÜREME ÇAĞINDAKİ KADINLARDA CİNSEL SAĞLIK YAKLAŞIMLARI

Uzm. Dr. Gamze KARABABA.....45

BÖLÜM 4

KANSER HASTALARINDA ONKOLOJİ HEMŞİRELİĞİNİN ROLÜ VE BAKIM YAKLAŞIMLARI

Öğr. Gör Dr. Nilgün SÖYLEMEZ.....67

BÖLÜM 5

ANAFİLAKSİ

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha DEMİR GİDEN

Doç. Dr. Ramazan GİDEN.....91

BÖLÜM 6

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM FİZYOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe BULUT

Uzm. Dt. Ömer Can MANAV

Dr. Öğr. Üyesi Melis Büşra AŞKIN.....105

BÖLÜM 7

TOKSİK OLGULARDA APOPTOZİS MEKANİZMASI

Caner BÜYÜKKAPUCU

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan AKGÜN.....147

BÖLÜM 8

KANSER TEDAVİSİNDE YENİ NESİL STRATEJİLER VE CAR-T TERAPİ

Dr. Senanur CAN

Prof. Dr. Adnan AYHANCİ.....159

BÖLÜM 9

SPORCU PERFORMANS İZLEME SİSTEMLERİNDE SAĞLIK VE YARALANMA İZLEME İÇİN YENİ BİR HİBRİT MAKİNE ÖĞRENMESİ YAKLAŞIMI

Öğr. Gör. Emine ÇIRAK

Prof. Dr. Nurettin KONAR

Prof. Dr. Alireza SOURİ.....171

BÖLÜM 10

TÜRKİYE’DE İNSANLARDA *CRYPTOSPORIDIUM* ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Mükremin Özkan ARSLAN.....201

Ön Söz

Tıp ve sağlık bilimleri, bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra toplumsal, çevresel ve etik dinamiklerin etkisiyle giderek daha karmaşık bir yapıya bürünmektedir. Bu durum, sağlık ve hastalığın yalnızca tek bir disiplin çerçevesinde ele alınmasının yetersiz kaldığını; multidisipliner yaklaşımların önemini her geçen gün artırdığını göstermektedir. Tıp ve Sağlık Bilimlerine Multidisipliner Bakış V başlıklı bu eser, farklı disiplinlerin bilgi ve deneyimlerini bir araya getirerek bütüncül bir bakış açısı sunmayı amaçlamaktadır.

Bu kitap; temel tıp bilimleri, klinik bilimler, halk sağlığı, sağlık yönetimi ve sağlıkla ilişkili diğer alanlarda çalışan akademisyen ve araştırmacıların katkılarıyla hazırlanmıştır. Bölümlerde, güncel bilimsel veriler ışığında kanıta dayalı yaklaşımlar ele alınmış; kuramsal bilgi ile uygulama arasındaki bağın güçlendirilmesi hedeflenmiştir. Serinin beşinci kitabı olan bu eser, sağlık alanındaki güncel sorunlara çok yönlü çözümler üretmeyi amaçlayan bir başvuru kaynağı niteliğindedir.

Bu eserin; akademisyenler, sağlık profesyonelleri ve lisansüstü öğrenciler başta olmak üzere tüm okuyucular için yararlı olmasını temenni ediyor; kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlara ve sürece katkı sağlayan herkese teşekkür ediyorum.

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

BÖLÜM 1

AKUT PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİ OLAN HASTALARIN KLİNİK VE TANISAL DEĞERLENDİRMESİ

Doç. Dr. Ramazan GİDEN¹, Dr. Öğr. Üyesi Zeliha DEMİR GİDEN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956360>

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, dr.ramazangiden@gmail.com ,
<https://orcid.org/0000-0003-2127-1056>

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, z.dmr@hotmail.com ,
<https://orcid.org/0000-0002-1476-0073>

GİRİŞ

Akut pulmoner emboli (PE), yaygın ve bazen ölümcül bir hastalıktır. PE'ye tanısal yaklaşım etkili olmalı ve aynı zamanda gereksiz testlerden kaçınılmalıdır; böylece etkin tedavi hızlı bir şekilde başlatılabilir ve olası morbidite ve mortalite önenebilir.

Bu başlık altında PE'nin klinik bulguları ve tanısal değerlendirmesi ele alınmaktadır (1).

KLİNİK

PE'nin semptomsuzdan şoka veya ani ölüme kadar uzanan çok çeşitli belirtileri vardır. Klinik açıdan önemli vakaların gözden kaçırılmaması için yüksek düzeyde şüphenin sürdürülmesi kritik öneme sahiptir.

PE'li hastalardaki semptomlar şunları içerir (2):

- Dinlenme veya efor sırasında dispne (%73)
- Plöretik ağrı (%66)
- Öksürük (%37)
- Ortopne (%28)
- Baldır veya uyluk ağrısı ve/veya şişmesi (%44)
- Hırıltı (%21)
- Hemoptizi (%13)
- Genişlemiş pulmoner arterden kaynaklanan ses kısıklığı (Ortner sendromu; <%1)

Önemlisi, büyük PE durumunda bile hastaların üçte birine kadarında semptomlar hafif olabilir veya hiç olmayabilir (3).

Dispne başlangıcı sıklıkla hızlıdır, genellikle saniyeler (%46) veya dakikalar (%26) içinde gerçekleşir [(4)]. Daha önce kardiyopulmoner hastalığı olmayan yaşlı hastalarda dispne daha az sıklıkta görülebilir. Dispne, ana veya lobar damarlarda PE bulunan hastalarda daha sık görülür. Ancak bazı hastalarda, günler veya haftalar içinde gecikmiş veya gelişen bir tablo görülür ve bu durum, büyük, merkezi yerleşimli PE ile ilişkili olabilir (5).

Bu popülasyonda plevra inflamasyonuna bağlı olarak, özellikle küçük, periferik yerleşimli enfarktüslerde plöretik ağrı klasiktir. Enfarktüslü akciğerden kaynaklanan kanamanın da hemoptizi ve küçük kanlı plevral efüzyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Muayenede görülen yaygın belirtiler şunlardır (4) :

- Taşipne (%54)
- Baldır veya uylukta şişlik, eritem, ödem, hassasiyet, elle tutulabilen kordonlar (%47)
- Taşikardi (%24)
- Hırıltılar (%18)
- Nefes seslerinde azalma (%17)
- İkinci kalp sesinin vurgulanmış pulmonik bileşeni (%15)
- Juguler venöz distansiyon (%14)
- Geçici veya kalıcı aritmi (örneğin, atriyal fibrilasyon < %10)
- Presenkop veya senkop (< %10)
- Akut şok veya hemodinamik çöküş (< %10)
- Plevral efüzyonu destekleyen donukluk ve azalmış nefes sesleri (< %10)
- Ateş (%3)
- Üst ekstremité ağrısı veya şişliği (üst ekstremité derin ven trombozu [DVT] nadiren emboli yapar)

Senkopla başvuranlar arasında PE oranları %1 ila %17 arasında değişmektedir (6) ve en yüksek oranlar, etiyojisi belli olmayan senkopla hastaneye kaldırılanlarda görülmektedir (6). Senkopla başvuran PE hastalarının üçte ikisine kadarında ana arterde veya lobar arterlerde büyük trombüsler bulunmaktadır (7). PE hastalarında senkopun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak trombüsün kalp veya pulmoner kapaktan geçerken geçici aritmilerle kısmen açıklanabilir.

Şokla başvuran hastalar genellikle 65 yaşın altındadır (3) . Bu hastalarda ayrıca, artmış juguler venöz basınç, sağ taraflı üçüncü kalp sesi, parasternal yükselme ve siyanoz ile kendini gösteren akut sağ ventrikül (RV) yetmezliği belirtileri de görülebilir. Ancak şok her zaman büyük PE'ye bağlı değildir; aslında, altta yatan ciddi akciğer hastalığı veya pulmoner hipertansiyonu (PH) olan küçük PE'li hastalarda da gelişebilir.

Taşikardiden bradikardiye veya dar kompleks taşikardiden geniş kompleks taşikardiye (yani sağ dal bloğuna) geçiş, sağ ventrikül disfonksiyonunun ve yaklaşan şokun kötü bir işaretidir.

LABORATUVAR TESTLERİ

Laboratuvar testleri tanısal değildir, ancak PE'ye dair klinik şüpheyi değiştirir, alternatif tanıların varlığını doğrular ve PE tanısı konulduğunda prognoz bilgisi sağlar.

●**Rutin laboratuvar testleri:** Tam kan sayımı, serum biyokimyası, karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma faktörlerinin sınırlı tanısal değeri vardır. Anormallikler arasında lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek serum laktat, yüksek serum laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotransferaz bulunur. Serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı, anjiyografi için kontrast madde uygulamasının güvenliğini belirlemeye yardımcı olur.

●**Arteriyel kan gazı (ABG) ve nabız oksimetresi:** ABG'ler (veya venöz kan gazları) PE hastalarında sıklıkla anormaldir, ancak %18'e kadarında normaldir . Anormal gaz değişimi, altta yatan kardiyopulmoner hastalıktan kaynaklanabilir ve/veya bu hastalık tarafından kötüleştirilebilir . ABG'lerde görülen yaygın anormallikler arasında aşağıdakilerden biri veya birkaçı bulunur (2).

- Hipoksemi (%74)
- Oksijen için genişlemiş alveolar-arteriyel gradyan (%62 ila %86)
- Solunum alkalozu ve hipokapni (%41)

Hiperkapni ve/veya laktik asidoz nadirdir ancak obstrüktif şok ve solunum durması ile ilişkili PE hastalarında görülebilir.

●**D-dimer:** D-dimer genellikle PE'de yükselir, ancak yüksek oranda yanlış pozitif sonuç vermesi nedeniyle tanı koydurucu değildir. Ancak, şüphe düşük olduğunda D-dimer, PE'yi ekarte edebilir.

●**Sağ ventrikül (RV) disfonksiyonunun kardiyak biyobelirteçleri** - Beyin natriüretik peptid (BNP), N-terminal proBNP ve troponin düzeyleri, sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu mevcut olduğunda bazen yükselir. Tanısal olarak sınırlıdır, ancak PE'den ölüm riskini belirlemede faydalıdır(2).

Elektrokardiyografi veya ekokardiyografi: PE hastalarında elektrokardiyografik (EKG) anormallikler yaygındır ancak spesifik değildir (8). En sık görülen bulgular taşikardi ve spesifik olmayan ST segmenti ve T dalgası değişiklikleridir (%70) .

Sağ ventrikül anormallikleri nadirdir (%10'dan az) ancak sıklıkla PE'de kötü prognoza işaret eder. EKG bulguları arasında S1Q3T3 paterni, yeni inkomplet sağ dal bloğu, bradikardi ve inferior Q dalgaları bulunur (9).

Ekokardiyografi rutin olarak yapılmaz ancak PE'den ölüm riski taşıyan hastaların belirlenmesine yardımcı olur.

Akciğer röntgeni — PE'de göğüs röntgeninde spesifik olmayan anormallikler yaygındır (örneğin, atelektazi, efüzyon), ancak hastaların %12 ila %22'sinde normal bir göğüs röntgeni görülebilir []. Göğüs röntgeni, genellikle hastanın semptomlarının alternatif bir nedenini araştırmak için çoğu hastada çekilir. Ayrıca, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) taraması için uygunluğu belirlemek için de çekilir. Ancak, bilgisayarlı tomografi (BT) pulmoner anjiyografi (BTPA) planlanıyorsa gerekli değildir.

Hampton hörgücü, Westermarck işareti ve Fleischner veya Palla işareti nadirdir ancak mevcut olduğunda PE şüphesini uyandırmalıdır (2).

- Hampton hörgücü, tabanı plevra yüzeyine, tümseği ise akciğer hilusuna doğru olan, akciğerin çevresinde sığ, tümsek şeklinde bir opaklıktır.

- Westermarck işareti, tıkalı damarın ötesinde akciğer vaskülarizasyonunun aniden kesilmesi nedeniyle hipoperfüzyonu göstermektedir (2).

- Fleischner ve Palla belirtileri eş anlamlıdır. Fleischner genişlemiş bir merkezi pulmoner arter tanımlarken [(2)], Palla aniden daralan ve 'sosis' görünümü alabilen genişlemiş bir sağ inen pulmoner arter tanımlamıştır. (10).

AYIRICI TANI: PE belirti ve semptomları gösteren hastalarda, başlıca eşlik eden tanılar arasında kalp yetmezliği, miyokard iskemisi veya enfarktüsü, pnömotoraks, pnömoni, perikardit, kronik akciğer hastalığının akut alevlenmeleri ve kas-iskelet sistemi ağrıları yer alır. Çoğu durum, klinik özellikler ve EKG, ekokardiyografi, laboratuvar ve göğüs radyografisi testleri ile PE'den ayırt edilebilir. Ancak PE bu durumlarla birlikte de görülebilir; bu nedenle alternatif bir tanı, PE'yi tamamen dışlamaz.

PE belirti ve semptomlarının ayırıcı tanısı şunları içerir:

●**Dispne:** Aniden başlayan veya hastanın altta yatan akciğer fonksiyonuyla orantısız olan dispne ya da hipoksemi, hemoptizi ve/veya plöretik göğüs ağrısıyla birlikte görülen dispne, PE tanısını destekleyebilir.

●**Göğüs ağrısı:** Akut göğüs ağrısı, özellikle plöretik ağrı, PE için oldukça şüphelidir ancak pnömoni, perikardit, plörit ve kaburga kırığı gibi diğer etyolojilerden de kaynaklanabilir.

●**Hemoptizi:** Plöretik ağrı ve hipoksemi ile birlikte görülen hemoptizi, akut PE'yi akla getirmelidir; ancak pnömoni veya kalp yetmezliğine bağlı da olabilir (genellikle köpüklü ve pembe).

●**Bacak ağrısı ve şişmesi:** Tek taraflı bacak şişmesi DVT'ye bağlı PE şüphesini artırmalı, çift taraflı şişme ise kalp yetmezliğini daha çok destekleyebilir.

Senkop – Belirgin bir tetikleyicisi olmayan hastalarda senkop, özellikle hastanede yatan hastalarda PE şüphesini uyandırmalıdır (11) .

●**Hipoksemi** – Normal göğüs radyografisi ortamında hipoksemi (oda havasında arteriyel kandaki kısmi oksijen basıncının <80 mmHg [10 kPa] olması) veya göğüs radyografisi görünümüyle orantısız hipoksemi, PE'nin yanı sıra aşağıdaki alternatif tanıların da düşünülmesini gerektirir:

-Diğer pulmoner vasküler hastalıklar (örn. kronik venöz tromboembolizm, PH, anatomik şant, arteriovenöz malformasyonlar)

-İntertisyel akciğer hastalığı (örn. interstisyel pnömonit)

-Doğuştan kalp hastalığı (örneğin şant, septal defekt, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu, kronik mitral stenoz, Eisenmenger sendromu)

-Alt solunum yolu hastalıkları (örneğin, pnömoni, astım, bronşektazi, akut veya kronik bronşit, yabancı cisim aspirasyonu, trakeobronkomalazi)

-Üst solunum yolu hastalıkları (örneğin, paradoksal ses teli disfonksiyonu, üst solunum yolu tıkanıklığı sendromları, tümörler)

-Nöromusküler hastalık (örn. hypoventilasyon, ilaçlar, multipl skleroz, diyafraim felci, miyastenia gravis)

●**Taşikardi:** Özellikle PE risk faktörleri olan bir hastada açıklanamayan taşikardi, klinisyenleri PE'yi düşünmeye sevk etmelidir, ancak nispeten spesifik değildir.

●**Şok:** Açıklanamayan şok, klinisyeni akut PE'yi düşünmeye sevk etmelidir. Şokun varlığı ve normal bir göğüs radyografisi PE şüphesini artırsa da, bu durum birçok dağıtım (Distributive) şokunda (örneğin anafilaksi, ilaç ve toksinlere bağlı şok, nörojenik şok, miksödem koması) görülebilir.

HEMODİNAMİK OLARAK UNSTABİL HASTALAR (YÜKSEK RİSKLİ PE)

Hastaların %10'undan azı hemodinamik instabilite (yani hipotansiyon, obstrüktif şok ve kardiyak arrest) ile başvurur. Hemodinamik instabilite, sağ ventrikül (RV) disfonksiyonuna bağlı PE'den ölüm riskinin yüksek olduğunu gösterir.

Hemodinamik stabilitenin canlandırma sonrası geri kazanılması: Hemodinamik stabilitenin kısa süreli resüsitasyon sonrası geri kazanıldığı hastalarda (örn. 15 dakika boyunca intravenöz sıvılar ve/veya vazopressörler) PE için aşağıda açıklanana benzer bir test öncesi olasılığı değerlendirilir:

●**PE için yüksek şüphe:** PE için yüksek şüphesi olan hastalarda, kontrendikasyon olmadığı sürece derhal antikoagülasyon uygulanmasını ve ardından kesin tanı görüntüleme, genellikle BT pulmoner anjiyografi (BTPA) yapılmasını tercih edilir. Nadiren hastalara tanısal değerlendirme ve kateter yönlendirmeli tedavi (endikasyon varsa) için doğrudan BTPA uygulanabilir.

●**PE için düşük veya orta şüphe** – PE için düşük veya orta şüphesi olan hastalarda, hemodinamik olarak stabil hastalar için tanı ve ampirik antikoagülasyona yönelik aynı yaklaşım kullanılmalıdır; ancak çoğu hasta eninde sonunda BTPA'ya tabi tutulacaktır.

Resüsitasyona rağmen hemodinamik olarak unstabil: Hemodinamik olarak unstabil kalan hastalarda (örneğin, sistolik basınç ≥ 15 dakika boyunca < 90 mmHg, şok veya kalp durmasına dair belirgin

bulgular) kesin testler genellikle güvenli kabul edilmez. Bu durumlarda, faydalı olabilecek yatak başı testleri şunlardır:

Ekokardiyografi - Proksimal pulmoner arterde trombüs görüldüğünde, yatak başı ekokardiyografi kesin tanı sağlayabilir. Ancak, pulmoner arter trombüsü transtorasik ekokardiyografide nadiren görülür ve genellikle transözofageal ekokardiyografi gerektirir.

. Sağ atriyum veya sağ ventrikülde (RV) trombüs görülmesi (yani, geçiş halindeki trombüs) ve tedaviyi haklı çıkarmak için yeterli olması durumunda, PE ön tanısı konulabilir. Yeni sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edilirse, yüksek klinik şüphe durumunda ampirik antikoagülasyon düşünülebilir; ancak kardiyak arrest ve peri-arrest döneminde sağ ventrikül disfonksiyonu yaygındır ve miyokardiyal sersemleme ile ilişkili olabilir.

Alt ekstremité ultrasonografisi – Yatak başı alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, PE'yi teşhis etmez. Ancak, derin ven trombozunu (DVT) teşhis eder; bu da antikoagülasyon başlatmak için yeterlidir ve PE'den yüksek oranda şüphelenildiğinde trombolitik tedavi gibi potansiyel olarak hayat kurtarıcı tedavilerin uygulanmasını haklı çıkarabilir.

●**Perfüzyon çalışmaları** – Perfüzyon defektlerini tespit eden taşınabilir bir perfüzyon tarayıcısı kesin tanı sağlayabilir. Ancak, bu tür tarayıcılar her yerde mevcut değildir(2).

HEMODİNAMİK OLARAK STABİL HASTALAR

PE'li hastaların çoğu, başvuru anında hemodinamik olarak stabildir (4) Klinik değerlendirmeyi, üç aşamalı ön test olasılığı (PTP) değerlendirmesini, PE dışlama kriterlerini (PERC), D-dimer testini ve görüntülemeyi seçici olarak entegre ediyoruz. BT pulmoner anjiyografi (BTPA), tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak, BTPA kontrendike olduğunda, uygulanabilir olmadığında veya kesin sonuç vermediğinde ventilasyon-perfüzyon (V/Q) taraması kullanan algoritmalar uygundur.

Ampirik antikoagülasyon — Test sonuçları beklenirken ampirik antikoagülasyon, PE'ye dair klinik şüpheye, kesin testin beklenen zamanlamasına ve kanama riskine göre kişiselleştirilmelidir.

Test öncesi olasılığı belirleyin — PE için PTP, klinik gestalt değerlendirmesiyle tahmin edilmeli veya Wells skoru, modifiye edilmiş Wells skoru (tablo-1) veya modifiye edilmiş Geneva skoru (tablo-2) gibi doğrulanmış bir PTP skoru kullanılarak hesaplanmalıdır (12) . YEARS kriterleri D-dimer ile birlikte kullanılmıştır. Gestalt tahminleri ve olasılık skorları D-dimer testi ile birleştirildiğinde karşılaştırılabilir duyarlılığa sahip olsa da, meta-analizler olasılık skorlarının daha yüksek özgüllüğe sahip olabileceğini (12) ve BTPA'nın tanı verimini artırabileceğini öne sürmektedir (13).

• **Üç kademeli puan (Wells)** – Kapsamlı doğrulama, klinik deneyimlerimiz ve PE olasılığının üç kademeli sistemine dayanarak Wells puanını kullanıyoruz :

- Düşük (puan <2)
- Orta (puan 2 ila 6)
- Yüksek (puan >6)

Üç kademeli sınıflandırmayı tercih ediyoruz çünkü bu, D-dimer testinin hem düşük hem de orta olasılıklı hastalara (skor ≤ 6) uygulanmasına olanak tanıyor ve gereksiz testleri daha da azaltıyor . Ayrıca, V/Q taramalarının sonuçlarını daha doğru yorumlamak için de kullanılabilir (2).

Wells skorunun geçerliliği doğrulanmış olmasına rağmen, belirsiz nedenlerden dolayı, klinisyenler bunları ya kullanmıyor ya da hastaların yüzde 80'ine kadarında yanlış kullanıyor (14) . Ayrıca, çoğunlukla ayakta tedavi ortamında doğrulandıkları için yaşlı veya hastanede yatan hastalarda o kadar doğru olmayabilirler (15) .

•**İki kademeli puan (Modifiye Wells)** – Değiştirilmiş Wells puanı, hastaları iki kademeli bir sisteme sınıflandırır: PE muhtemel (puan >4) veya PE muhtemel değil (puan ≤ 4) .

(Tablo-1): Wells kriterleri ve modifiye Wells kriterleri: Pulmoner emboli için klinik değerlendirme.

• DVT'nin klinik belirtileri (bacaklarda şişlik, palpasyonla ağrı)	3.0
• PE diğer tanımlara göre daha olasıdır	3.0
• Kalp atış hızı >100	1.5
• Önceki 4 hafta içinde immobilizasyon (≥ 3 gün) veya cerrahi müdahale	1.5
• Önceki DVT/PE	1.5
• Hemoptizi	1.0
• Kötü huylu tümör	1.0
Olasılık	Skor
Geleneksel klinik olasılık değerlendirmesi (Wells kriterleri)	
Yüksek	>6.0
İlman	2.0 ila 6.0
Düşük	<2.0
Basitleştirilmiş klinik olasılık değerlendirmesi (Değiştirilmiş Wells kriterleri)	
PE muhtemel	>4.0
PE olasılığı düşük	≤ 4.0

DVT: derin ven trombozu; PE: pulmoner emboli.

Tablo-2: Modifiye edilmiş Geneva skoru

	Değişkenler	Puan
Risk	Yaş >65	1
faktörleri	Daha önce geçirilmiş derin ven trombozu veya pulmoner emboli	3
	Genel anestezi altında cerrahi müdahale veya bir ay içinde alt ekstremitte kırığı	2
	Aktif malignite (solid veya hematolojik; halen aktif veya son bir yıl içinde tedavi edilmiş)	2
Semptomlar	Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3
	Hemoptizi	2
Bulgular	Kalp hızı 75 ila 94 atım/dakika	3
	Dakikada ≥ 95 atım	
	Alt ekstremitte derin venöz palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem	4
		Toplam puan
Ön test olasılık değerlendirmesi	Düşük	0 ile 3
	Orta	4 ile 10
	Yüksek	≥ 11

● **YEARS kriterleri**, Wells skorundan üç maddeyi içerir: derin ven trombozu (DVT) klinik belirtileri var mı?; hastada hemoptizi var mı?; ve PE en olası tanı mı?, hepsi evet veya hayır olarak puanlanır. PE, YEARS maddesi olmayan ve D-dimer seviyesi <1000 ng/mL olan hastalarda ve bir veya daha fazla YEARS maddesi ve D-dimer seviyesi <500 ng/mL olan hastalarda hariç tutulur. YEARS algoritması, belirli protokollerle PE tanısı yaklaşımında ayarlanmış D-dimer ile en iyi şekilde incelenir.

Hastaneye yatırılmayan hastalar, PERC kuralı: Hastaneye yatırılmayan ve PE için düşük gestalt olasılığı olan hastalar için, D dimer ile tanısal değerlendirmenin endike olup olmadığını belirlemek amacıyla PERC kuralını uygulanır (Tablo-3).

●Sekiz kriterin tamamını karşılayan hastalarda PE dışlanmış kabul edilir (%1'den az) ve başka bir teste gerek yoktur.

●Sekiz kriterin tamamını karşılamayan veya PERC'in uygulanmadığı hastalarda (örneğin, hastanede yatan hastalar), yüksek hassasiyetli D-dimer testi yapılır.

PERC, PE'den orta veya yüksek şüphelenilen hastalarda veya PE'den şüphelenilen yatan hastalarda kullanılmamalıdır çünkü yalnızca düşük PE prevalansının (<%15) olduğu klinik ortamlarda (tipik olarak acil servis [AS]) geçerlidir . PE prevalansının daha yüksek olduğu klinik ortamlarda (>%15), PERC'nin daha düşük bir öngörü değeri vardır (16) .

Tablo-3: Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC kuralı)

Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC kuralı)
Yaş <50
Kalp atış hızı <100 bpm
Oksihemoglobin saturasyonu $\geq$ %95
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Daha önce DVT veya PE geçirmemiş olmak
Tek taraflı bacak şişmesi yok
Son dört hafta içinde hastaneye yatmayı gerektiren bir ameliyat/travma geçirilmemiş olması

Hastanede yatan hastalar:

Standart sabit kesme değerine sahip D-dimer— PERC'in uygulanmadığı (yani, tipik olarak hastaneye yatırılan hastalar) veya PERC'in pozitif olduğu düşük olasılıklı hastalarda.

●D-dimer düzeyi <500 ng/mL olduğunda, PE dışlanmış kabul edilir (<%2) ve başka bir teste gerek yoktur.

●D-dimer düzeyi ≥500 ng/mL olduğunda, tercihen BTPA ile tanısal görüntüleme yapılmalıdır.

Düşük olasılıklı PE'li hastalar için (önceden PE geçirmiş hastalar ve hastaneye yatırılmış hastalar dahil), çalışmalar tutarlı bir şekilde normal bir D-dimer düzeyinin PE'yi etkili bir şekilde dışladığını göstermiştir (yani, <500 ng/mL [fibrinojen eşdeğer birimleri]) (17) . Ancak, duyarlılık, büyük ana, lobar veya segmental PE'li hastalarla karşılaştırıldığında subsegmental PE'de daha düşük olabilir (%53'e karşı %93) [(18)]. Ek olarak, negatif sonuç alan hastaların oranı, ilk kez başvuranlara göre tekrarlayanlar arasında daha düşüktür [(2)]. D-dimer'in temel dezavantajı, birçok başka durumun seviyeyi artırması nedeniyle spesifik olmamasıdır [Myokard enfarktüsü, inme, Dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis, karaciğer hastalıkları, gebelik, eklampsi, preeklampsi, tümör vb.].

Alternatif (ayarlanmış) D-dimer eşik değerleri — Belirli kriterlere dayalı ayarlanmış D-dimer seviyeleri doğrulanmış olup, düşük veya orta PE olasılığı olan hastalarda alternatif olarak düşünülebilir. PE olasılığı yüksek olan hastalarda **kullanılmamalıdır** . Ayarlanmış D-dimer eşik değerleri görüntüleme kullanımını azaltırken, bazı PE vakalarını gözden kaçırabilir.

●**Yaşa göre ayarlanmış D-dimer** – D-dimer seviyeleri yaşla birlikte artar; bu nedenle <500 ng/mL geleneksel sınır değerinin kullanılması, PE'nin yaygın olduğu bir popülasyon olan yaşlı hastalarda (>50 yaş) D-dimer testinin özgüllüğünün azalmasına neden olur. Örneğin, D-dimerin 80 yaş üstü hastalarda özgüllüğü yaklaşık %10'dur (2). Yaş ayarlaması için en sık kullanılan formül şudur:

Yaş (50 yaşın üzerindeyse) x 10 = ng/mL cinsinden sınır değeri.

●**Klinik olasılığa göre ayarlanmış D-dimer** –Klinik PTP'ye ayarlanmış D-dimer eşikleri de doğrulanmıştır. Ancak, bunlar hastanede yatan hastalarda veya PE prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda test edilmemiştir. Ayrıca, bazı protokoller karmaşıktır ve bu durum acil servis gibi yoğun bir ortamda pratikliklerini sınırlayabilir. Dahası, BTPA alan hasta sayısını azaltabilseler de, daha fazla PE vakasını gözden kaçırabilir ve bir

hastanın mevcut semptomlarının diğer etyolojilerini belirlemede BT'nin değerini küçümseyebilir. PTP'ye bağlı D-dimer eşikleri kullanan protokollerin, standart D-dimer eşikleri (yani 500 ng/mL) kullanan protokollere kıyasla görüntüleme olmadan daha fazla PE vakasını dışladığını bildirmiştir (19). Ancak, ayarlanmış D-dimer seviyeleri kullanan protokoller, sonraki üç ayda daha fazla venöz tromboembolizm (VTE) vakasını gözden kaçırmış ve 80 yaş ve üzeri hastalarda ve kanserli hastalarda kötü performans göstermiştir.

BT pulmoner anjiyografi — PE olasılığının yüksek olduğu veya şüphenin düşük veya orta düzeyde olduğu ve D-dimer'in yüksek olduğu çoğu hasta için BTPA uygulanır. Negatif D-dimer bu popülasyonda PE olasılığını azaltsa da, tanıyı dışlamak için yeterli değildir; veriler, PTP yüksek ve D-dimer negatif olduğunda PE prevalansının yüzde 5 veya daha fazla olduğunu göstermektedir (20).

TANISAL GÖRÜNTÜLEME

BTPA — BT pulmoner anjiyografi (BTPA), aşağıdaki nedenlerden dolayı ilk tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemidir:

- Özellikle tanı algoritmalarına dahil edildiğinde PE tanısında hassas ve spesifiktir.

- BTPA, daha kötü prognoza işaret eden bulguları belirleyerek yönetimi yönlendirir.

- Bu modalite kullanılarak alternatif tanılar da keşfedilebilir [pnömoni, kardiyovasküler hastalık, pulmoner fibrozis, travma, malignite, plevral hastalık, postoperatif değişiklikler vb.]

- BTPA teknolojisi yaygın olarak mevcuttur ve çoğu durumda acil olarak gerçekleştirilebilir.

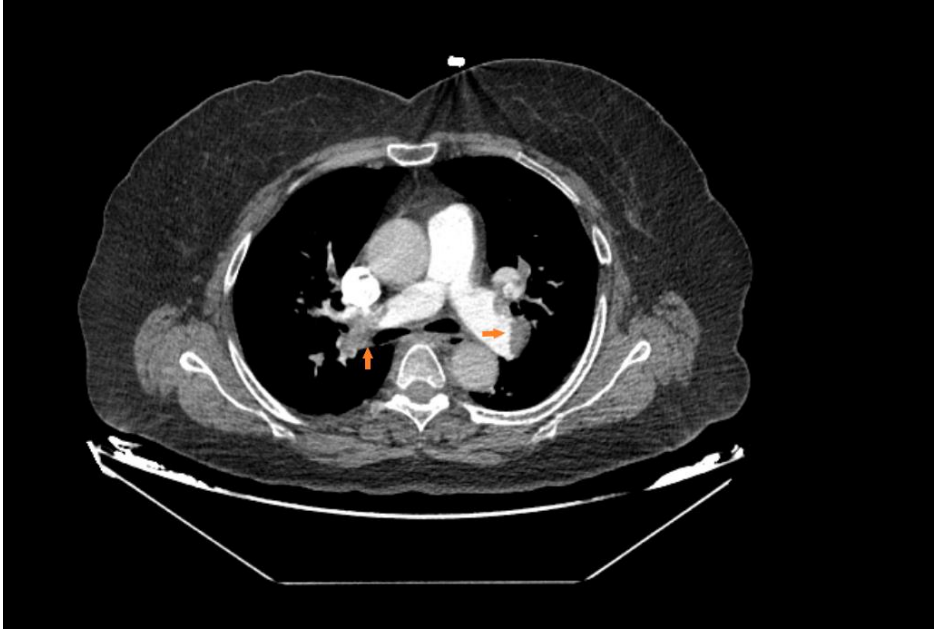
- BTPA'ya yönelik bazı yaygın kontrendikasyonlar kolayca giderilebilir (örneğin, kontrast madde alerjisi için premedikasyon). Bu nedenle, bekleme süresince ampirik antikoagülasyon düşünülerek BTPA kısa bir gecikmeyle (örneğin, 5 ila 13 saat) gerçekleştirilebilir.

Diğer endikasyonlar için kontrastlı göğüs BT'si PE'yi tesadüfen tespit edebilir, ancak şüpheli PE'yi dışlamak için yeterli bir inceleme değildir (2). Bu durumlarda, PE'yi doğrulamak veya rezidüel PE'yi teşhis etmek için BTPA

görüntülemesi makul bir yaklaşımdır; BTPA negatifse, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi (CUS) uygulanması da uygundur.

BTPA raporu bileşenleri — Standartlaştırılmış bir CTPA raporu, 2025 uluslararası disiplinlerarası mutabakat bildirisinde belirtildiği gibi aşağıdaki bileşenleri içermelidir:

●**Akut PE'nin yeri (merkezi yer, subsegmental PE)** – Merkezi bir yerdeki PE, artan mortalite dahil olmak üzere daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (resim-1) (21).



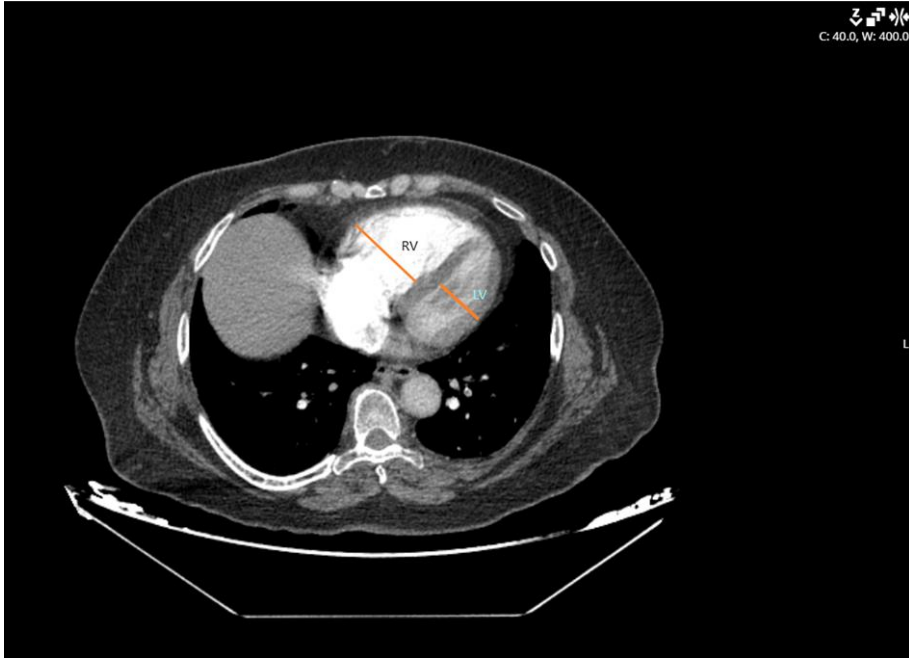
Resim-1: BTPA'sında Her iki ana pulmoner arter distalleri ve tüm loblarda giden proksimal dallarında yer yer totale yakın PE.

●**Sağ ventrikül (RV) aşırı yüklenmesinin göstergeleri (eğer mevcutsa)** – RV aşırı yüklenmesinin ölçümleri, erken hemodinamik çöküş ve ölüm dahil olmak üzere daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (22) :

- Artan RV/LV oranı (resim-2)
- Artmış pulmoner arter (PA) gövde çapı
- Sol ventriküle doğru septum deviasyonu

•**Kalıcı solunum semptomlarının, PE sonrası sendromun ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun (CTEPH) (varsa) öngörücüleri:**

- RV aşırı yükünün ölçümleri (yukarıdaki maddede tanımlandığı gibi)
- RV hipertrofisi
- Organize duvar trombüsleri
- Tam arter tıkanıklığı
- Damar içi ağlar veya bantlar
- Pulmoner arter retraksiyonu
- Bronşiyal arter genişlemesi



Resim-2: Ventrikül seviyesinde yapılan BT taraması, RV'nin LV'den daha büyük bir kısa eksen çapına (turuncu çizgi) sahip olduğunu ve bunun sonucunda RV/LV oranının >1 olduğunu göstermektedir.

Sonuçların yorumlanması —

•Pulmoner arterin herhangi bir dalında (ana, lobar, segmental, subsegmental) dolum defekti veya ani kesilme olarak tanımlanan **pozitif** bir BTPA (resim-1), PE tanısını doğrular (2).

•**Negatif** bir BTPA, PE olasılığının düşük (<%5) olduğunu gösterir.

•**Belirsiz** bir BTPA, nedeni çözülebilirse (örneğin, kontrast bolus zamanlaması kötüyse) alternatif görüntüleme veya tekrar BTPA gerektirebilir. Belirsiz bir BTPA'nın en yaygın nedenleri şunlardır (21):

- Hasta hareketi
- Büyük vücut habitusu
- Metalik yabancı cisimlerden kaynaklanan eserler
- Genellikle hipotansiyon veya düşük kalp debisi nedeniyle pulmoner arterin suboptimal iyileştirilmesi
- Kontrast maddenin yetersiz bolus uygulaması
- Zayıf tarayıcı teknolojisi

Kötü görüntü kalitesine neden olan faktör azaltılabiliyorsa (örneğin, pozisyon ve nefes tutma talimatlarına daha fazla uyum, kan basıncının iyileşmesi, daha geniş bir intravenöz erişim sağlanması), daha kesin sonuçlar için BTPA'nın tekrarlanması faydalı olabilir. Ancak, BTPA'nın tekrarlanıp tekrarlanmayacağı ve ne zaman tekrarlanacağı belirlenirken, tekrarlanan dozlarda intravenöz kontrast maddeye bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Tanısal performans — Çoğu BTPA çalışması, PE için ön test olasılığından (PTP) bağımsız olarak, PE tanısı için %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllük bildirmektedir (23). Çoğu. Bununla birlikte, BTPA'sı negatif olan ve PE için yüksek klinik şüphesi olan kişilerde (64 veya daha az sıralı çok dedektörlü sıralı BT [MDCT] pulmoner anjiyografi kullanıldığında %5'e kadar) PE riski vardır, bu nedenle ek testlere ihtiyaç duyulabilir (2) Çift enerjili (perfüzyon) BT görüntüleme, segmental ve subsegmental PE'nin tespitini daha da artırır (konvansiyonel BTPA ile tespit edilemeyen vakaların yaklaşık %1'i oranında), ancak konvansiyonel BTPA ile perfüzyon görüntülemenin birleştirilmesi muhtemelen PE tespiti için %100 duyarlılığa yol açmaz (24)

BTPA, geleneksel olarak büyük, ana, lobar ve segmental PE'yi tespit etmede en doğru, daha küçük, periferik subsegmental PE'yi (SSPE) tespit etmede ise daha az doğru kabul ediliyordu. Ancak, çözünürlüğü iyileştirilmiş yeni tarayıcılar, daha küçük PE'lerin tespitini artırmıştır (25)

Önlemler veya kontrendikasyonlar olan hastalar — CTPA'ya karşı potansiyel kontrendikasyonları olan hastalara yaklaşım aşağıdaki gibidir:

● **Kontrast alerjisi veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu** – BTPA, orta ila şiddetli iyotlu kontrast madde alerjisi veya böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon hızı 1,73 m²'de <30 mL/dakika) nispeten kontrendikedir. Bu kontrendikasyonların riski, BTPA incelemesinin klinik önemi ve alternatif görüntüleme yaklaşımlarının (örneğin, V/Q taraması) mevcudiyeti ile karşılaştırılmalıdır. Klinik olarak mümkünse, özellikle PE şüphesi yüksek olduğunda, kontrast maddenin olumsuz etkilerini en aza indirirken performansını sağlamak için BTPA'yı premedikasyon için ertelemek tercih edilir.

PE nedeniyle yüksek PTP'si olan ve BTPA alma süresinin uzun olması beklenen (>2 saat) hastalarda genellikle ampirik antikoagülasyon başlatılır ve bazen alt ekstremitte ultrasonografisi yaptırılır.

İntolerans – BT taramasını tolere edemeyen hastalar için (örneğin, sınıf 2 veya 3 obezite, düz yatmakta zorluk, klostrofobi veya ajitasyon nedeniyle), genellikle alternatif görüntüleme yöntemleri uygulanır.

Alternatif veya ek görüntüleme

V/Q taraması — BTPA yapılamadığında veya belirsiz olduğunda, V/Q taraması yapılır. Bazı durumlarda, daha önce kontrendike olup daha sonra uygulanabilir hale geldiğinde (örneğin, böbrek fonksiyonu düzeldiğinde veya kontrast alerjisi için premedikasyondan sonra) BTPA'yı tekrarlama tercih edilir.

Yorum – PE olasılığı yüksek olan bir hastada yüksek olasılıklı V/Q taraması (tipik olarak normal ventilasyonlu segmental veya subsegmental perfüzyon defekti) tanısız olarak kabul edilir.

V/Q taramaları, PE için klinik PTP bağlamında yorumlanır (Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırması [PIOPED] kriterleri (2)).

Tablo-4: V/Q tarama sonuçları ve pulmoner emboli tanısı

V/Q Tarama Sonucu	Emboli klinik olasılığı		
	Yüksek	Orta seviye	Düşük
Yüksek	96	88	56
Orta seviye	66	28	16
Düşük	40	16	4
Normal veya normale yakın	0	6	2

Olasılığı **V/Q tarama sonuçları ve pulmoner emboli tanısı** için Wells kriterlerini kullanıyoruz:

- V/Q taraması normal olan ve herhangi bir klinik olasılığı olan hastalarda başka bir teste gerek yoktur.

- Düşük olasılıklı V/Q taraması ve düşük klinik olasılığı olan hastalarda (örn. Wells skoru <2), daha fazla teste gerek yoktur.

- Yüksek olasılıklı V/Q taraması ve yüksek klinik olasılığı olan hastalarda (örn. Wells skoru >6, PE tanısı konur.

- V/Q tarama sonuçlarının ve klinik PTP'lerin diğer tüm kombinasyonları belirsiz ise ve daha ileri testler gereklidir.

V/Q görüntü alımı – V/Q taraması için hastanın 30 ila 60 dakika hareketsiz yatması istenir. Yaklaşık etkili radyasyon dozu 2 mSv'den azdır. Ventilasyon bileşeni, hastanın solunum çabasına ve başlangıç akciğer durumuna bağlıdır. V/Q taraması, kritik hastalarda veya ventilasyon görüntüleri için ayakta duramayan hastalarda gerçekleştirilemez. Ayrıca, anormal göğüs radyografileri, hava hapsi olan obstrüktif hastalığı veya derin nefes alamama gibi durumlarda tetkik sonuçları sınırlı olabilir.

Tanısal performans – V/Q taramasını kullanan yaklaşımımızın desteği aşağıdaki verilere dayanmaktadır:

- PIOPED'de PE riski, PTP değerlendirmesiyle birlikte bildirilmiştir (tablo-4) (2):

-Düşük klinik olasılıklı ve normal veya düşük olasılıklı V/Q taraması olan hastalarda PE geçirme olasılığı %4'ten az iken, orta ve yüksek olasılıklı taraması olan hastalarda PE geçirme olasılığı %16 ve %56 idi.

-Yüksek klinik olasılık ve yüksek olasılıklı taramaya sahip hastalarda PE geçirme olasılığı %96 idi. Taraması normal olanlarda PE geçirme olasılığı %0 iken, düşük ve orta olasılıklı taramaya sahip olanlarda PE geçirme olasılığı sırasıyla %40 ve %66 idi.

-PE olasılığı orta düzeyde olan ve yüksek olasılıklı taraması olan hastaların PE olma olasılığı %88 iken, diğer tüm kombinasyonlarda PE olasılığı %6 ila %28 arasında değişiyordu.

Çoğu hastada belirsiz taramalar vardır, bu V/Q taramasının en büyük sınırlamasıdır ve ek testler gerektirir.

Normal bir göğüs radyografisi tanı performansını artırır. Anormal göğüs radyografileri olan hastalarda yapılan taramaların yanlış pozitif sonuç verme olasılığı daha yüksektir, çünkü görüntüler nadiren normal görünür ve bu da belirsiz bir tarama olasılığını artırır(2).

V/Q taramalarının alternatif tipleri – Perfüzyon taraması tek başına bazen sınırlı sayıda vakada yapılsa da, PE tanısında kullanımını destekleyecek veriler mevcut değildir.

Taşınabilir V/Q taramaları yoğun bakım ünitesinde veya acil serviste kullanım için tanımlanmıştır, ancak doğrulukları henüz CTPA ile karşılaştırılmamıştır (26).

Alt ekstremitte ultrasonu — PE şüphesi olan hastalarda duyarlılık düşük olduğundan, birinci basamak test olarak rutin olarak alt ekstremitte CUS gerçekleştirilmez (27) . Ne BTPA ne de V/Q taraması gerçekleştirilemediğinde veya belirsiz olduğunda, eş zamanlı DVT'yi değerlendirmek için Doppler ile tüm bacak alt ekstremitte CUS gerçekleştirilir (28). Proksimal DVT'yi gösteren bir alt ekstremitte ultrasonu, PE'nin kendisi için tanısal olmasa da antikoagülan tedaviye başlamayı haklı çıkarabilir.

Diğer görüntüleme yöntemleri — BTPA, V/Q taraması veya alt ekstremitte CUS'u yardımcı olmadığında, manyetik rezonans pulmoner

anjyografi (MRPA), kontrast maddeli pulmoner anjiyografi ve ekokardiyografi seçenekleri mevcuttur.

Manyetik rezonans pulmoner anjiyografi — PE tanısında birinci basamak test olarak MRPA uygulamıyoruz ancak BTPA veya V/Q taraması yapılamadığında veya kümülatif radyasyon dozu endişe verici olduğunda, gerekli teknoloji ve uzmanlık mevcut olduğu takdirde bir görüntüleme seçeneği olarak kullanıyoruz.

●**Yorum** – Pulmoner arter dallarından herhangi birinde dolum defekti veya ani kesilme PE tanısı koydurur.

Kateter Bazlı Pulmoner Anjiyografi — Sağ kalbe yerleştirilen bir kateter aracılığıyla floroskopi altında kontrast madde enjekte edilen pulmoner anjiyografi, tarihsel olarak tanıda altın standarttı. BTPA'nın yaygınlaşmasıyla birlikte bu işlem nadiren kullanılır hale geldi. Kateter bazlı pulmoner anjiyografi, tanıyı pıhtı eritmeyi amaçlayan terapötik müdahalelerle (örneğin, kateter yönlendirmeli embolektomi ve/veya tromboliz) birleştirebildiği için, eş zamanlı tedavi planlanan hastalarda sıklıkla uygulanır(2).

Yorum – Pulmoner arter dallarından herhangi birinde dolum defekti veya ani kesilme PE tanısı koydurur.

Ekokardiyografi — Ekokardiyografi aşağıdaki durumlarda faydalı olabilir:

●BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularından şüphelenildiğinde ve sonuçlar tedaviyi etkileyebilecekse ekokardiyografi yapıyoruz. Örneğin, BTPA'da kronikliği belirsiz pulmoner arter (PA) gövde çapında artış tespit edilirse, ekokardiyografi, trombolitik veya tromboliz kararına yardımcı olmak için sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığını doğrulayabilir ve miktarını belirleyebilir.

●Transtoraksik ekokardiyografide proksimal pulmoner arterlerde trombüs görülürse, PE tanısı doğrulanır; ancak bu nadir bir durumdur. Transözofageal ekokardiyografi veya endobronşiyal ultrasonografi, santral pulmoner arterlerdeki trombüsü tespit etmek için transtoraksik ekokardiyografiden daha iyi araçlardır (29) .

●Hemodinamik olarak dengesiz hastalarda ekokardiyografide sağ taraflı kardiyak trombüs veya yeni sağ ventrikül disfonksiyonu görüldüğünde, trombolitik tedavi veya embolektominin acil kullanımını haklı çıkarmak için **varsayımsal** bir tanı elde edilebilir (30)]. Ancak, kardiyak arrest ve kardiyak arrest sonrası dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu yaygındır ve miyokardiyal sersemlemeye de ilişkili olabilir. Ayrıca, önceden ekokardiyogram yapılmadan **yeni bir** sağ kalp deformasyonunun belirlenmesi mümkün değildir.

Kalp içi trombüsü olan hastalarda sınırlı kanıtlar, hastaların yüzde 35'inin PE'ye sahip olduğunu (2) ve bilinen PE'si olanların yaklaşık yüzde 4 ila 9'unun sağ ventrikül trombüsüne sahip olduğunu bildirmektedir (31).

Sağ ventrikül (RV) bulguları şunları içerir :

- Artırılmış RV boyutu
- Azalmış RV fonksiyonu
- Triküspit yetmezliği
- Anormal septal duvar hareketi
- McConnell işareti
- Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonunun azalması

Çoğu durumda, anormallikler sıklıkla mevcut olmadığından ekokardiyografi PE tanısı için genellikle duyarsız kabul edilir. Veriler, PE'li hastaların yalnızca %30 ila %40'ının ekokardiyografide sağ ventrikül gerilimi olduğunu göstermektedir (32). Ayrıca, kronik akciğer hastalığı, PH ve sağ ventrikül enfarktüsü dahil olmak üzere diğer durumlarda da sağ ventrikül anormallikleri görülebildiğinden ekokardiyografi nonspesifiktir.

Bir meta-analiz, %53'lük bir tanı duyarlılığı ve %61'lik bir özgüllük bildirmiştir (33). Sağ ventrikül apeksini korumayan bölgesel duvar hareketi anormallikleri (McConnell işareti) de duyarsızdır (%77), ancak akut PE'ye bağlı sağ ventrikül gerilimi olan hastaları, genel sağ ventrikül işlev bozukluğu eğilimi gösteren PH'li hastalardan ayırt etmek için kullanılabilir (2)

Mevcut olduğunda, sağ ventrikül disfonksiyonunun derecesi ile akciğer taramalarındaki perfüzyon defektlerinin derecesi arasında doğrudan bir korelasyon olduğu görülmektedir (2)]. Bu gözlem doğrultusunda, ekokardiyografi, PE'den ölüm riski en yüksek olanları belirlemek için **doğrulanmış PE'li hastalarda en iyi şekilde kullanılır**

Araştırma — Çift enerjili BT, tek foton emisyonlu BT (SPECT) ve multiorgan ultrasonu, PE'yi doğru ve daha güvenli bir şekilde teşhis etmek için görüntüleme araçları olarak geliştirilmektedir.

Tekrarlayan Pulmoner Emboli Şüphesi Olan Hastalar

Tekrarlayan PE şüphesi olan hastalara (günler veya yıllar) yaklaşım, ilk şüpheli olaya yaklaşımla aynı olmalı, ancak bazı küçük farklılıklar olmalıdır:

- Hemodinamik olarak stabil ve tekrarlama şüphesi olan hastalarda, özellikle ilk PE yakın zamanda meydana gelmişse, D-dimer seviyesinin negatif olma olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, D-dimer, görüntüleme yapılması gerekenleri yapılmaması gerekenlerden ayırmada sınırlı bir oranda (%15'ten az) faydalı olabilir.

- Birçok hasta, ilk PE'lerine benzer semptomlarla başvurur. Mümkün olduğunda önceden görüntüleme yapılmalıdır, ancak endike olduğunda ampirik tedaviyi geciktirmemelidir. Önceki görüntüleme, yeni trombüs eskisinden ayırt etmeye yardımcı olabilirken, trombüs zamanla hareket edebileceği ve çözünürlük oranları değişken olduğu için tekrarlanan görüntülemenin yorumlanması zor olabilir (34).

KAYNAKLAR

1. Kirsch J, Wu CC, Bolen MA, Henry TS, Rajiah PS, Brown RKJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Pulmonary Embolism: 2022 Update. Journal of the American College of Radiology [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Oct 20];19(11):S488–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36436972/>
2. Clinical presentation and diagnostic evaluation of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism?search=PULMONER%20EMBOL%C4%B0&topicRef=8265&source=see_link#H518402072
3. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review. American Journal of Medicine [Internet]. 2010 May [cited 2025 Oct 20];123(5):426–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399319/>
4. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. American Journal of Medicine [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 Oct 20];120(10):871–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904458/>
5. Den Exter PL, Van Es J, Erkens PMG, Van Roosmalen MJG, Van Den Hoven P, Hovens MMC, et al. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2025 Oct 20];187(12):1369–73. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201212-2219OC?download=true>
6. Badertscher P, du Fay de Lavallaz J, Hammerer-Lercher A, Nestelberger T, Zimmermann T, Geiger M, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019 Aug 13 [cited

- 2025 Oct 20];74(6):744–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395124/>
7. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, Pantaleo G, Guariglia A, Porro F. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vasc Med* [Internet]. 2003 [cited 2025 Oct 20];8(4):257–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15125486/>
 8. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Oct 20];52(3):280–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742402/>
 9. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Oct 20];22(10):1127–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394330/>
 10. Anbalagan LC, Khanna K, Aggarwal R, Saroch A, Kumar M, Pannu AK. Acute pulmonary embolism and Palla’s sign. *QJM* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Oct 20];114(9):669. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109390/>
 11. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2025 Oct 20];375(16):1524–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797317/>
 12. Hendriksen JMT, Lucassen WAM, Erkens PMG, Stoffers HEJH, van Weert HCPM, Büller HR, et al. Ruling Out Pulmonary Embolism in Primary Care: Comparison of the Diagnostic Performance of “Gestalt” and the Wells Rule. *Ann Fam Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Oct 20];14(3):227–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184993/>
 13. Wang RC, Bent S, Weber E, Neilson J, Smith-Bindman R, Fahimi J. The Impact of Clinical Decision Rules on Computed Tomography Use and Yield for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Oct 20];67(6):693-701.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26747217/>
- 14.Hsu N, Soo Hoo GW. Underuse of Clinical Decision Rules and d-Dimer in Suspected Pulmonary Embolism: A Nationwide Survey of the Veterans Administration Healthcare System. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Oct 20];17(3):405–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678064/>
- 15.Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, Ribeiro GLH, Rodrigues ÉM, Gazzana MB, et al. Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Oct 20];35(10):1112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30556446/>
- 16.Hugli O, Righini M, Le Gal G, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule does not safely exclude pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 20];9(2):300–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091866/>
- 17.Bass AR, Fields KG, Goto R, Turissini G, Dey S, Russell LA. Clinical Decision Rules for Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 20];117(11):2176–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29044295/>
- 18.Singer AJ, Zheng H, Francis S, Fermann GJ, Chang AM, Parry BA, et al. D-dimer levels in VTE patients with distal and proximal clots. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Oct 20];37(1):33–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703562/>
- 19.Stals MAM, Takada T, Kraaijpoel N, van Es N, Büller HR, Courtney DM, et al. Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Oct 20];175(2):244–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904857/>

- 20.Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Aug 5 [cited 2025 Oct 20];2016(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27494075/>
- 21.Klok FA, Barco S, Bertoletti L, Bhalla S, Dubois S, Le Gal G, et al. Optimal Approach to Performing and Reporting Computed Tomography Angiography for Suspected Acute Pulmonary Embolism: A Clinical Consensus Statement of the ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function, the Fleischner Society, the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the ESC, Endorsed by European Respiratory Society (ERS), Asian Society of Thoracic Radiology (ASTR), European Society of Thoracic. Radiology [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 20];315(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40459417/>
- 22.Chaosuwanakit N, Soontrapa W, Makarawate P, Sawanyawisuth K. Importance of computed tomography pulmonary angiography for predict 30-day mortality in acute pulmonary embolism patients. *Eur J Radiol Open* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Oct 20];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855129/>
- 23.Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* [Internet]. 2014 Mar 19 [cited 2025 Oct 20];311(11):1117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643601/>
- 24.Weidman EK, Plodkowski AJ, Halpenny DF, Hayes SA, Perez-Johnston R, Zheng J, et al. Dual-Energy CT Angiography for Detection of Pulmonary Emboli: Incremental Benefit of Iodine Maps. *Radiology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Oct 20];289(2):546–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204073/>
- 25.Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Oct 20];205(2):271–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26204274/>

26. Weinberg AS, Chang W, Ih G, Waxman A, Tapson VF. Portable Ventilation/Perfusion Scanning is Useful for Evaluating Clinically Significant Pulmonary Embolism in the ICU Despite Abnormal Chest Radiography. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Oct 20];35(10):1032–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348044/>
27. Falster C, Jacobsen N, Coman KE, Højlund M, Gaist TA, Posth S, et al. Diagnostic accuracy of focused deep venous, lung, cardiac and multiorgan ultrasound in suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Oct 20];77(7):679–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497138/>
28. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2025 Oct 20];137(14):1505–15. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687?download=true>
29. Segraves JM, Daniels CE. Pulmonary embolus diagnosed by endobronchial ultrasound. *Respir Med Case Rep* [Internet]. 2015 [cited 2025 Oct 20];16:104–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744670/>
30. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Oct 20];30(7):714-723.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495379/>
31. Garvey S, Dudzinski DM, Giordano N, Torrey J, Zheng H, Kabrhel C. Pulmonary embolism with clot in transit: An analysis of risk factors and outcomes. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Oct 20];187:139–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991381/>

32. Afonso L, Sood A, Akintoye E, Gorcsan J, Rehman MU, Kumar K, et al. A Doppler Echocardiographic Pulmonary Flow Marker of Massive or Submassive Acute Pulmonary Embolus. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Oct 20];32(7):799–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056367/>
33. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Society of Echocardiography [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Oct 20];30(7):714-723.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495379/>
34. Aghayev A, Furlan A, Patil A, Gumus S, Jeon KN, Park B, et al. The rate of resolution of clot burden measured by pulmonary CT angiography in patients with acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 Oct 20];200(4):791–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23521450/>

BÖLÜM 2

TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM OKULLARINDAKİ ÇOCUKLARDA *ENTEROBIUS VERMICULARIS* ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Mükremin Özkan ARSLAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956494>

¹ Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
m.ozkanarslan@kafkas.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6447-5561

1. GİRİŞ

İnsanlarda enfeksiyon yada enfeksiyon hastalıklarına neden olan organizmalar bakteri, virüs, mantar ve parazitlerdir. Taksonomik olarak parazitler canlılar aleminde animalia ve protista içerisinde yer alır. Parazitler büyük çoğunlukla eukaryotik olup, tek hücreli protozoonlar ile çok hücreli helmint ve artropodlardan oluşur. Protozoa ve helmintler endoparaziter, artropodlar ise ektoparaziter hastalıklara neden olurlar. İnsanların konak olarak yer aldığı enfeksiyon zinciri kapsamında parazit-konak ilişkilerine göre parazitlerin zararları oluşur. Doğrudan direkt zararlı etkiler ile dolaylı olarak vektör rolünde diğer patojenleri bulaştırmak süratiyle konaklara zarar verirler. Parazitlerin etiyolojik olarak yer aldığı parazit hastalıkları genellikle akut enfeksiyonlar halinde olmayıp uzun süre devam eden kronik hastalıklar şeklindedir. Bu nedenle uzun süre parazit ile konak birlikte yaşamı devam eder. Bu tip yaşam biçiminden dolayı uzun süre devam eden paraziter hastalıklar özellikle çocuklarda gelişimi yavaşlatmaktadır. Çocuklarda bedensel ve zihinsel gelişime engel olduğu için öğrenim çağındaki okul çocuklarında eğitim öğretimdeki başarı durumlarını olumsuz yönde etkiler. Bu durum ülkelerin geleceğinde, gelişiminde ve ekonomisinde etkili olur. Ayrıca her yaş grubunda görülmesinden dolayı ülkelerin sanayi üretiminde, turizme etkisinde ve stratejik öneminde paraziter hastalıklar etkili olmaktadır (Özcel 2007).

Türkiye’de eğitim öğretim kurumları İlköğretim, Ortaöğretim ve Yükseköğretim kurumları olarak üç kısımda yapılandırılmıştır. Milli Eğitim Bakanlığına bağlı olan anaokulu, ilkokul, ortaokul İlköğretim kurumları, lise ise Ortaöğretim olarak sınıflandırılır. Parazit hastalıkları ve parazitler üzerine yapılan araştırmaların genel olarak 6-14 yaş grubunda yani ilkokul, ortaokul ya da ikisini beraber içine alan ilköğretim kurumlarındaki çocuklarda yapıldığı görülmektedir. Paraziter enfeksiyonların görülme sıklığını yada prevalansını etkileyen risk faktörleri olarak yaş, kalabalık ortam, yaşam biçimi, bölge, hijyen ve eğitim sayılabilir. Bunların başında okul, kışla ve barınma yurtları gibi kalabalık ortamlar gelir. Özellikle biyolojik gelişmesi direk olan yani monoksen gelişen ve fekal oral yolla bulaşan gastrointestinal parazitler okullardaki çocuklarda daha sıklıkla görülür. Monoksen helmintik parazit olan ve okul çağı çocukların önemli paraziti olan *Enterobius vermicularis* bunlardan birisidir. Dünyada en yaygın görülen parazitlerden olan *E. vermicularis*’in çocuklarda yaygınlığı %10’lar düzeyindedir (Turgay ve Üstün 2007).

Taksonomik olarak helmintlerin nematoda sınıfı Oxyuridae ailesinde yer alan *E. vermicularis* türlerinin erişkinleri gri beyaz renkli iplik şeklindedir. Erkekleri 5 mm, dişileri 10 mm büyüklüğündedir. Sivrikuyrukları ve iplik şeklindeki morfolojik yapılarından dolayı “pinworms” ya da “kıl kurtları” olarak isimlendirilir. Erişkin dişi parazitler 20 bin kadar yumurta bulundurabilir. Yumurtaları bir kenarı hafif iç bükey olmak üzere 50-60 x 20-30 µm büyüklüğünde kalın kabuklu ve renksizdir (Resim 1). Dişi parazitler yumurtalarını enfekte kişi uykudayken geceleyin anüs civarına çıkarak perianal bölgeye bırakır. Yumurtalar içinde embriyo yani larva oluşmuş ve insanlar için enfektiftir. Anal ağız yoluyla direkt olarak sindirim yoluyla alınan yumurtalar ile enfeksiyon oluşur (Özbilgin ve Östan 2007, Turgay ve Üstün 2007).



Resim 1. *Enterobius vermicularis* yumurtası (Orijinal).

Enterobius vermicularis enfeksiyonlarında parazitler genellikle çekuma yerleşir. Ayrıca apendiks ile nadiren de kolon ve ileum son kısımlarına da lokalize olabilir. Ağız yoluyla alınan yumurtalar duodenumda açılır ve larvalar açığa çıkar. Gömlek değiştirme işlemlerinden sonra larvalar kalınbağırsağa geçer ve erişkinler oluşur. Erkeklerin dişi parazitleri döllemesi sonucu yumurtalar oluşur. Parazitin vücuttaki gelişim süresi yani prepatent süre 15-45 gün arasında değişmekle beraber genel olarak iki ay kadardır. Parazitlerin ömrü ise 1-2 ay civarındadır. Biyolojik olarak yumurtadan larvaların çıkması bir

hafta içinde olur. Yumurtalar nemli ve serin ortamlarda iki ay canlı kalabilir. Yumurtalar 25⁰C’de iki günde, 35⁰C’de ise 4-7 saat içerisinde enfektif döneme ulaşır (Miman ve Saygı 2018).

Enterobiasis’de bulaşma parazitin biyolojik gelişmesi ve yaşam çemberinden dolayı çok kolaydır. Bu özellik *E. vermicularis*’in epidemiyolojinde etkili olup, parazitin daha yaygın olarak görülmesine vesile olmaktadır. Kıl kurdu enfeksiyonlarında iç oto enfeksiyon ve retroenfeksiyonlar görülür. Erişkin dişi parazitlerin perianal bölgeye bıraktıkları yumurtalardan çıkan larvalar tekrar anüsten girerek retroenfeksiyon oluşturması da bu parazitin ilginç özelliğidir. Klinik olarak perianal kaşıntı yani pruritus ani, diş gıcırdatması, burun kaşıntısı, uykuda ağızdan salya akması ve karın ağrısı tipik bulgulardır. Özellikle geceleyin anal kaşıntı şikâyeti, çocukların anal bölgeyi kaşıma isteği ile uykudayken yastığı ıslatması hastalığı akla getirecek klinik belirtilerdir. Erişkin parazitlerin nadir de olsa kız çocuklarında vajinaya girmesiyle vulvo-vajinit görülmesi ilginç semptomlar olup vakalar halinde görülür. Hatta çeşitli üretrit olgularında bile akla gelebilecek parazitozudur. Ayrıca daha sıklıkla görülen apandisit vakalarında *E. vermicularis* önemli etiyolojik ajandır. Tüm bunlara ilaveten en önemlisi de enfekte kişilerde psikolojik ve ruhsal bozukluklar görülebilmesidir (Özen ve Celep 2023, Unat ve ark.1991). Toplum sağlığı merkezleri başta olmak üzere hastanelerin poliklinik ya da acil servislerine bu tip şikâyetler ile başvuranlarda *E. vermicularis* enfeksiyonu düşünülmeli. Bu aşamada en önemlisi enterobiasis kesin teşhisi için parazitolojik yönden laboratuvar tanısının koyulmasıdır. Bu kapsamda ise parazitin biyolojik gelişme özelliği dikkate alınarak spesifik yöntem olan Selofan Bant Tekniği uygulanmalıdır Bu amaçla sabah erken saatlerde uykudan yeni uyanmış, tuvalete gitmemiş ve banyo yapmamış hastadan selofan bant preparatları hazırlanmalıdır (Graham 1941).

2. TÜRKİYE’DE İLKÖĞRETİM OKULLARINDAKİ ÇOCUKLARDA ENTEROBIUS VERMICULARIS ENFEKSİYONLARI DURUMU

Enterobius vermicularis enfeksiyonlarının dünyada ve ülkemizde yaygınlığı gözden geçirildiğinde bu konuda daha çok okul çağı çocuklar üzerinde araştırmaların yapıldığı dikkati çekmektedir. Türkiye’de 6-14 yaş grubu aralığını kapsayan ilköğretim okullarında bu intestinal parazitin

prevalansı, görülme sıklığı ve epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Parazit sahip olduğu epidemiyolojik özellikler sebebiyle ilk kademedeki okullarda bulunan çocuklarda enterobiasis daha önemlidir. *Enterobius vermicularis*'in direkt olarak fekal oral bulaşması, aile içi enfeksiyonların oluşması, ilköğretim çağındaki çocukların hijyen kurallarına yeteri kadar özen gösterememesi bu hastalığın daha yüksek oranlarda görülmesine vesile olur. Ayrıca tüm bu epidemiyolojik veriler kıl kurdu parazitinin toplumda gruplar arasında bulaşabilmesini sağlar (Miman ve Saygı 2018, Unat ve ark. 1991).

Halk sağlığı yönünden oldukça önemli gastrointestinal parazitlerden olan *E. vermicularis* ile ilgili olarak Türkiye’de ilköğretim okullarında yapılan çalışmalar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Türkiye’de ilköğretim okulu çocuklarında *Enterobius vermicularis* enfeksiyonları

İl/Yer	Çalışma Grubu/Zamanı	Prevalans %	Referans
Ankara	İlkokul çocukları, 2003 yılı	10,6	Hazır ve ark. 2009
	İlköğretim okulu çocukları, 2010-2011 yılı	8,6	Keskin ve Bektaş 2014
İzmir	İlkokul çocukları, Gecekondu, 2002 yılı	43,8	Giray ve Keskinoglu 2006
Balıkesir /Edremit	İlkokul Çocukları, 2023 yılı	6,13	Önk ve ark. 2024
Kayseri	İlköğretim okulu çocukları	16,14	Özcan ve ark. 2004
	İlköğretim okulu çocukları	10,7	Hamamcı ve ark.2011
	İlköğretim okulu çocukları	10,4	Yazgan ve ark. 2015
Yozgat	İlköğretim okulu çocukları, 2007-2008 yılı	8,4	Ataş ve ark. 2008

Sivas	İlköğretim okulu çocukları, 2006-2007 yılları	12,6	Malatyalı ve ark. 2008
	İlköğretim okulu çocukları	1,42	Çamdalı ve ark. 2024
Karaman	İlköğretim okulu çocukları, Gelir durumu düşük	49,2	Akkuş ve Cingil 2005
Hatay	İlköğretim okulu çocukları, 2016 yılı	26,9	Güneri ve ark. 2019
Ordu	İlköğretim okulu çocukları	7,7	Karaman ve ark. 2017
Malatya	İlköğretim okulu çocukları, 2004-2005	10,6	Çelik ve ark. 2006
Elazığ	İlköğretim okulu çocukları, 2007 yılı	1,08	Erensoy ve Kuk 2009
Kars	İlköğretim okulu çocukları, 2005-2006 yılları	11,2	Erdağ 2006
	İlkokul çocukları, 2023 yılı	11,7	Bedir ve ark. 2025

Ülkemizde *E. vermicularis* üzerine yapılan çalışmalardan olan ve 6-14 yaş grubunu içine alan ilköğretim okullarındaki çocuklarda selofan bant yöntemi uygulanması sonucu elde edilen veriler Tablo 1’de görülmektedir. Bu veriler 21. Yüzyılın ilk çeyreği olan 2000-2025 yıllarını kapsamaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde *E. vermicularis* enfeksiyonları yaygınlığı Türkiye’de %5-10 düzeyinde seyretmektedir. Enterobiasis epidemiyolojisinde yüksek etkileri olan gecekondu bölgesi ve gelir durumu düşüklüğü gibi belirgin risk faktörlerine sahip çalışma gruplarındaki çocuklarda bu oran %40’lara kadar çıkabilmektedir (Tablo 1). İlk kademe okullardan olan ilkokul ve

ortaokulların büyük kentlerin gecekondu semtlerinde olması, kalabalık yaşam, yetersiz kanalizasyon sistemleri ve düşük sosyo-ekonomik gibi risk faktörleri parazitin yaygınlığını yükseltmektedir (Akkuş ve Cingil 2005, Giray ve Keskinoglu 2006). Ayrıca ülkemizin en doğu illerinden olan Kars'ta yaklaşık 20 yıl aralıkla yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuş olup, *E. vermicularis* prevalansı %11 oranında bulunmuştur (Erdağı 2006, Bedir ve ark. 2025). Bu sonuçlar; Kars yöresinde parazitin görülmesini etkileyen risk faktörleri konusunda herhangi bir gelişmenin olmadığını göstermektedir. Türkiye'nin birbirinden çok farklı bölgelerinden olan ve sosyo-ekonomik yapısı başta olmak üzere birçok farklılıkların olduğu Edremit/Balıkesir ile Kars'ta yapılan araştırmaların sonuçları da önemli verilerdir. Bu her iki yöredeki ilkököl çocuklarında 2023 yılında yapılan çalışmalarda *Enterobius vermicularis*'in prevalansı Edremit ilçesinde %6,3 (Önk ve ark. 2024) Kars ilinde ise %11,7 (Bedir ve ark. 2025) oranında bulunmuştur. Bölgeler bazında yapılan değerlendirmede ise *E.vermicularis* enfeksiyonlarının Türkiye'nin doğusunda batısına göre daha yüksek oranda görülmesi dikkati çekmektedir.

3. SONUÇ

Halk sağlığı yönünden önemli bağırsak parazitlerinden olan *Enterobius vermicularis* enfeksiyonları Türkiye'de ilköğretim çağı çocuklarda ve ilköğretim okullarında %10'lar düzeyinde görülmektedir. Parazitin bulaşması kalabalık yaşam alanlarında, aile içi ortamlarda ve sosyo-ekonomik seviyesi düşük kesimlerde daha kolay olmaktadır.

Enfekte bir kişi paraziti çevresine rahatlıkla bulaştırabilmektedir. Bu nedenle ülkemizde kıl kurdu enfeksiyonlarının önemi günümüzde halen devam etmektedir. Öğrenci ailesi, veli, öğretmen ve öğrenci ilişkileri de dikkate alınarak ilköğretim okullarında bu parazitin kontrolü ve korunmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Klinik olarak perianal kaşıntısı olan, uykudayken yastığını ıslatan, dış gıcırdatması, burun kaşıntısı gibi semptomları olup, hastane ya da sağlık merkezlerine başvuran hastaların selofan bant yöntemiyle parazitolojik olarak laboratuvar tanısı yapılmalı. *Enterobius vermicularis* yumurtaları saptanan ve enfekte olduğu teşhis edilenler tedavi edilmelidir. Bu amaçla pyrantel pamoate, pyrivinium pamoate mebendazole, ve albendazole gibi antelmentik ilaçlar kullanılır.

Parazitin kontrolüne yönelik ise kişisel hijyen tedbirlerinin alınması, kanalizasyon sisteminin güçlü ve yeterli olması, çiğ tüketilen sebzelerin yıkanması gibi temel tedbirlerin alınması gerekir.

4. KAYNAKÇA

- Akkuş S, Cingil Dayanır D: İlkokul Çocuklarının Sosyo-Demografik Özelliklerinin ve Hijyen Alışkanlıklarının *Enterobius Vermicularis*'in Görülme Sıklığı Üzerine Etkileri. *Türkiye Parazitol Derg*, 29 (1): 39-42, 2005.
- Ataş AD, Alim A, Ataş M, Artan MO. Yozgat İl merkezinde farklı sosyo-ekonomik bölgelerdeki iki ilköğretim okulunda bağırsak parazitlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 32: 261-265, 2008.
- Bedir H, Arslan MÖ, Deniz A, Mor N, Baran Deniz E. Kars İl Merkezinde İlkokul Öğrencilerinde Bağırsak Parazitlerinin Yaygınlığı, Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Proje No: 2023-TS-52, Proje Sonuç Raporu, 2025.
- Çamdalı S, Teke M, Eren MT, Yenidünya E, Akyol E, Değerli S. Investigation of head lice and intestinal parasites in primary and secondary school in Sivas. *Türkiye Parazitol Derg*, 48(1):32-38, 2024.
- Çelik T, Daldal N, Karaman Ü, Aycan ÖM, Atambay M. Malatya ili merkezinde üç ilköğretim okulu çocuklarında bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg*, 30: 35-38, 2006.
- Erdağı S: Kars'ta ilköğretim öğrencilerinde bağırsak nematodlarının prevalansı ve bunu etkileyen faktörler. Kafkas Üniv Sağlık Bil Enst, Parazitoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kars, 2006.
- Erensoy A, Kuk S: Bir ilköğretim Okulu Birinci Sınıf Öğrencilerinde *Enterobius vermicularis* taraması. *Fırat Tıp Derg*, 14(1): 52-55, 2009
- Giray H, Keskinoglu P: İlkokul öğrencilerinde *Enterobius vermicularis* varlığı ve etkileyen etmenler. *Türkiye Parazitol Derg*, 30 (2): 99-102, 2006.
- Güneri CÖ, Kaya ÖM, Çelik E: Hatay'da bir ilköğretim okulundaki öğrencilerde *Enterobius Vermicularis* yaygınlığının araştırılması *Van Tıp Derg*, 26(2): 142-145, 2019
- Graham CF: A Device for the diagnosis of *Enterobius* infection. *American J Tropical Med*, 21(1): 159-161, 1941.
- Hamamcı B, Çetinkaya U, Delice S, Erçal BD, Gücüyetmez S, Yazar S. Kayseri-Hacılar'da ilköğretim okulu öğrencilerinde bağırsak parazitlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 35: 96-99, 2011.

- Hazır C, Gündeşli H, Özkırım A, Keskin N: Ankara’da farklı sosyoekonomik düzeye sahip iki ilköğretim okulu öğrencileri arasında *Enterobius vermicularis*’in dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg*, 33 (1): 54-58, 2009.
- Karaman Ü, Kaya Y, Kaçmaz G, Bingöl M, Uslu M, Bozok ŞN, Uysal SC, Yavuz Y: Ordu ilinde bir ilköğretim okulu öğrencilerinde *Enterobius vermicularis* epidemiyolojisi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 9(5): 18-20, 2017.
- Keskin N, Bektaş A: Ankara ili sosyoekonomik düzeyi farklı ilköğretim okullarında *Enterobius vermicularis*’in görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg*, 38:159-65, 2014.
- Malatyalı E, Özçelik S, Çeliksöz A, Değerli S, Yıldırım D. Şehir, ilçe ve köy ilköğretim okulu öğrencilerinde bağırsak parazitleri görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg*, 32: 54-58, 2008.
- Miman Ö, Saygı G: Temel Tıbbi Parazitoloji. Karakış Basım Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul, 2018.
- Önk A, Karapınarlı K, Arslan MÖ. Edremit ilçesi ilköğretim okullarında *Enterobius vermicularis* enfeksiyonları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 54(3):182-189, 2024.
- Özbilgin A, Östan İ: Enterobiosis ve İmmunolojisi. İn: Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E (Edit.) Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji, Türkiye Parazitol Derg Yay, No:21, Meta Basım Matbaacılık, Bornova, İzmir, s:308-309, 2007.
- Özcan S, Özcan H, Sönmez E, Yazar S: Kayseri’de dört ilköğretim okulundaki öğrencilerde *Enterobius vermicularis* yaygınlığının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 28 (1): 24-26, 2004.
- Özcel MA: Genel Parazitoloji. İn: Özcel MA Edit. Özcel’in Tıbbi Parazit Hastalıkları, Türkiye Parazitol Derg Yay, No:22, Meta Basım Matbaacılık, Bornova, İzmir, s.3-75, 2007.
- Özen FZ, Celep G: Clinicopathological assesment in patients with *Enterobius vermicularis* infection. *Türkiye Parazitol Derg*, 47(2): 93-9, 2023.
- Turgay N, Üstün Ş: Enterobiosis. İn: Özcel MA Edit. Özcel’in Tıbbi Parazit Hastalıkları, Türkiye Parazitol Derg Yay, No:22, Meta Basım Matbaacılık, Bornova, İzmir, s.729-732, 2007.

- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M: Unat'ın Tıp Parazitolojisi, İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları, 4. baskı, İstanbul Üniv Cerrahpaşa Tıp Fak Vakfı Yay, s: 289-296, 1991.
- Yazgan S, Çetinkaya Ü, Şahin İ: İlköğretim çağı çocuklarda *Enterobius vermicularis* yaygınlığı ve çeşitli semptomlar ile ilişkisinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 30:100-101, 2015.

BÖLÜM 3

MODERN KONTRASEPSİYON VE ÜREME ÇAĞINDAKİ KADINLARDA CİNSEL SAĞLIK YAKLAŞIMLARI

Uzm. Dr. Gamze KARABABA¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956558>

¹Silvan Dr Yusuf Azizoğlu Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, krbbgmz@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-0210-5135

GİRİŞ

Kontrasepsiyon, modern kadının hem üreme sağlığını hem de cinsel sağlığını doğrudan etkileyen temel bir alandır(*Contraception*, n.d.). Geleneksel yaklaşımda kontraseptif yöntemler yalnızca gebeliğin önlenmesine yönelik araçlar olarak ele alınmış; cinsellik, ilişki dinamikleri ve psikososyal iyilik hali üzerindeki etkileri göz ardı edilmiştir. Ancak güncel araştırmalar kontrasepsiyonun, kadınların cinsel isteği, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, ağrı deneyimi ve cinsel memnuniyet üzerinde belirgin etkiler yaratabileceğini göstermektedir(*Contraception*, n.d.; Rosen et al., 2000a; Trussell, 2011).

Kadın cinsel fonksiyonu multidisipliner bir yapıya sahiptir. Hormonal ve kültürel yapı, sağlık algısı, ilişki doyumu ve anksiyete gibi psikolojik faktörler cinsel sağlığı etkileyen temel bileşenlerdir. Bu sebepten ötürü kontraseptif yöntem seçiminde bireyselleştirilmiş seçim ve danışmanlık çok kritik rol oynar. Ayrıca kontrasepsiyon kullanımı ve seçimi, kadınlar için doğum zamanının planlanması, kariyer planı, özgüven gelişimi ve hepsiyle ilişkili olarak hayat kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Bu sebeple sağlık profesyonellerinin bu süreçteki rolü sadece yöntem belirlemek değil kadının bütüncül sağlığının değerlendirilerek cinsel yaşam üzerine olası sonuçları da önermeyi içerir.

Bu kitap bölümü; modern kontrasepsiyonun sınıflandırılmasını, yöntemlerin cinsel işlev üzerine etkilerini, psikoseksüel değerlendirme yöntemlerini, klinik örnekleri ve kanıta dayalı danışmanlık ilkelerini kapsamlı biçimde ele almaktadır.

1. MODERN KONTRASEPSİYONUN TANIMI VE BİLEŞENLERİ

Kontrasepsiyon, gebeliği önlemek amacıyla kullanılan yöntemlerin tümünü ifade eder ve modern üreme sağlığının temel bileşenidir(*Contraception*, n.d.). Modern kontrasepsiyon, etkinlik oranı yüksek, bilimsel kanıta dayalı, düzenli kullanımda güvenilir yöntemleri kapsar. Dünya Sağlık Örgütü modern yöntemleri şu başlıklar altında sınıflandırır ((*Contraception*, n.d.)):

- Hormon içeren yöntemler

(Kombine oral kontraseptifler, progesteron içeren haplar, implantlar, enjeksiyonlar, vajinal halka, transdermal bant)

- Rahim içi araçlar
(Levonorgestrel içeren hormonlu RİA ve bakırlı RİA)
- Bariyer yöntemleri
(Erkek/kadın prezervatifi, diyafram)
- Sterilizasyon
(Tubal ligasyon, vasktomisi)
- Acil kontrasepsiyon
(Levonorgestrel, ulipristal asetat, RİA)

Her yöntemin uygulama kolaylığı, etkinlik oranı, yan etkisi, kanama düzeni üzerine etkisi ve cinsel işlev üzerindeki yansımaları farklıdır. Bu nedenle kontrasepsiyon, cinsel sağlık yaklaşımının ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmeli, hastalar için bireysel seçim uygulanmalıdır.

2. CİNSEL SAĞLIK VE KADIN CİNSEL FONKSİYONU

Cinsel sağlık yalnızca bir hastalık ya da sorun olmaması değil, fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik halidir. Kadın cinsel fonksiyonu 6 ana bileşenden oluşur:

1. Cinsel istek
2. Uyarılma
3. Lubrikasyon
4. Orgazm
5. Memnuniyet
6. Ağrı (disparoni)

Bu bileşenlerden biri veya birkaçındaki bozulma “Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu” olarak değerlendirilir (“Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction, 2025”).

Hormonal dalgalanmalar, kontrasepsiyon yöntemi, akut veya kronik enfeksiyonlar, psikolojik durum, ilişki problemleri, emzirme, depresyon, anksiyete, travma öyküsü, kültürel baskılar gibi birçok faktör cinsel fonksiyonu etkiler (Berman & Goldstein, 2001).

3. CİNSEL İŞLEVİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.1. FSFI (Female Sexual Function Index)

Kadın cinsel işlevini değerlendirmede altın standarttır. Toplam 19 sorudan oluşur ve alt alan puanlarını ölçer. FSFI puanlaması her bir alt alan için verilen yanıtların belirli katsayılarla çarpılması ve altı alan puanının

toplanmasıyla elde edilir. Toplam skor 2 ile 36 arasında değişir. Alt alan kat sayıları sırasıyla: İstek (0.6), Uyarılma (0.3), Lubrikasyon (0.3), Orgazm (0.4), Memnuniyet (0.4) ve Ağrı (0.4) olarak uygulanır. Klinik pratikte FSFI toplam puanının 26.55'in altında olması kadın cinsel işlev bozukluğu (FSD) açısından anlamlı kabul edilir. Alt alan puanlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi, hangi bileşende (istek, uyarılma, lubrikasyon vb.) bozulma olduğunu göstermesi açısından önemlidir ve kontraseptif yöntem değişikliği sonrası ilerlemeyi takip etmek için güçlü bir objektif ölçüm sağlar. Ayrıca FSFI, hem kontrasepsiyon başlangıcından önceki bazal cinsel fonksiyonun belirlenmesi hem de yöntem değişikliğinin cinsel işlev üzerindeki kısa ve uzun dönem etkilerinin karşılaştırılması açısından güvenilir bir değerlendirme aracıdır(Rosen et al., 2000b; Wiegel et al., 2005).

3.2. Cinsel Yaşam Kalitesi Ölçeği (SQOL-F)

Cinsel yaşamla ilişkili öznel memnuniyet düzeyini değerlendirir. SQOL-F, cinsel yaşamın yalnızca fiziksel değil aynı zamanda psikolojik, duygusal ve sosyal yönlerini de değerlendiren kapsamlı bir ölçektir. Kadının cinsel yaşamını nasıl deneyimlediğini, bu yaşantının ilişkisine, özgüvenine ve genel yaşam doyumuna nasıl yansıdığını ölçer. 18 maddeden oluşan ölçek, 6'lı Likert yapısıyla çalışır ve toplam skor arttıkça cinsel yaşam kalitesi artmış kabul edilir(Maasoumi et al., 2013). Kontraseptif yöntem değişiklikleri, özellikle libido, lubrikasyon ve cinsel ağrı üzerinde etkili olabileceğinden, SQOL-F kontrasepsiyon öncesi ve sonrasında kadınların öznel cinsel mutluluğunu değerlendirmek için değerli bir araçtır. Klinik takipte FSFI'nin fizyolojik fonksiyona odaklanması, SQOL-F'nin ise memnuniyet odaklı olması nedeniyle her iki ölçeğin birlikte kullanılması daha bütüncül bir değerlendirme sağlar(McCabe et al., 2016).

3.3. Psikolojik değerlendirme

Yapılan çalışmalarda cinsel işlev bozukluğu ile en güçlü ilişkili faktörler; depresyon, anksiyete, ilişki doyumu ve gebelik korkusu olarak tespit edilmiştir(McCabe et al., 2016).

Psikolojik durum, kadın cinsel fonksiyonunun en önemli parçasıdır ve kontraseptif yöntem seçiminde kontraseptif yöntem seçiminde mutlaka gözönünde bulundurulması gereken bir bileşendir. Depresyon, anksiyete ve

stres düzeyleri cinsel istek ve uyarılmayı doğrudan baskılayabilirken, ilişki doyumunu kadın cinsel yanıt döngüsünün tüm aşamalarını olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Gebelik korkusu ise özellikle korunmasız ilişkilerde veya yönteme güven az olduğunda cinsel deneyimi kaygı odaklı hale getirerek hem uyarılmayı hem de orgazmı olumsuz etkileyebilir. Psikolojik değerlendirme yapılmadan yalnızca hormonal dengenin hedeflenmesi eksik kalacağından, klinisyenler cinsel işlev bozukluğu şüphesi olan kadınlarda duygu durumu, ilişki kalitesi ve kaygı düzeyini mutlaka değerlendirmeli; gerekirse psikoloji veya cinsel terapi birimleriyle birlikte çalışmalıdır(Bancroft et al., 2003; McCabe et al., 2016; Warner & Bancroft, 1988).

4. MODERN KONTRASEPTİF YÖNTEMLERİN CİNSEL İŞLEV ÜZERİNE ETKİLERİ

4.1. *Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)*

Kombine oral kontraseptifler, östrojen ve progesteronun sentetik türevlerini birlikte içerir ve gebeliği çok aşamalı bir mekanizmayla engeller(Lauring et al., 2016).

KOK'un temel çalışma prensibi ovulasyonun baskılanmasıdır. Preparattaki östrojen ve progesteron, hipotalamus–hipofiz–over aksı üzerinde negatif feedback oluşturarak FSH ve LH salınımını azaltır; follikül gelişimi durur ve LH piki oluşmadığı için ovulasyon gerçekleşmez (Trussell, 2011). Progesteron bileşeni aynı zamanda servikal mukusu belirgin şekilde koyulaştırarak sperm geçişini zorlaştırır ve fertilizasyon ihtimalini azaltır(Casey et al., 2017).

Endometriumda ise sekretuar, ince ve implantasyona elverişsiz bir yapı oluşturarak gebeliğe karşı ek bir bariyer sağlar. Ek olarak tubal motilite ve ovum transportunun yavaşlaması da fertilizasyon olasılığını daha da düşürür(Casado-Espada et al., 2019).

Bu çoklu etki mekanizması sayesinde KOK'lar düzgün kullanımda %99'a varan koruma sağlar. Bununla birlikte hormonal bileşenlerin SHBG'yi yükseltmesi serbest testosteron düzeylerini azaltabileceğinden bazı kadınlarda libido azlığı görülebilir(Guida et al., 2014). Ancak bazı olgularda emosyonel stabilizasyon sağlayarak ve gebelik kaygısı düzeyini azaltarak cinsel memnuniyet artışı da sağlayabilir(Burrows et al., 2012; Guida et al., 2005).

Cinsel fonksiyon üzerine etkileri:

- Literatürde %20–30 kadın cinsel istekte azalma deneyimlediğini bildirmiştir .

- Bazı çalışmalarda libido nötr ya da pozitif bulunmuştur .
- Vajinal lubrikasyon azalabilir veya değişmeyebilir.
- PMS/PMDD semptomlarını azalttığı için ilişki kalitesi artabilir.
- Disparoni azalması cinsel memnuniyeti artırır.

Özetle; KOK kullanımı hasta tabanlı farklı etkiler oluşturabileceğinden hastanın hormonal dengesi ve kaygı durumugözönüne alınarak tedavi planı bireyselleştirilmelidir.

4.2. Progesteron İçeren Yöntemler

Progesteron içeren kontraseptif yöntemlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki nörosteroid etkileri nedeniyle bazı kadınlarda depresif belirti düzeyini artırabileceği ve buna bağlı olarak cinsel hazda azalma görülebileceği bildirilmektedir(*Hormonal Contraception and Risk for Depression*, n.d.).

Progesteron türevlerinin GABA-A reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi, duygu durum dalgalanmalarına ve motivasyon azalmasına katkıda bulunarak cinsel isteği olumsuz etkileyebilmektedir(Andréen et al., 2009). Ayrıca bazı çalışmalarda progesteron ağırlıklı yöntemlerin monoamin düzeyleri üzerinde değişikliklere yol açarak anhedoni ve cinsel memnuniyette düşüşe neden olabileceği gösterilmiştir(Skovlund et al., 2016; Smith et al., 2018). Bu nedenle özellikle duygu durum hassasiyeti olan kadınlarda progesteron içeren yöntemlerin seçimi klinik açıdan dikkat gerektirmektedir.

4.2.1. Mini Hap

Serbest testosteron üzerine baskı etkisi daha düşük olduğu için cinsel fonksiyonda değişiklik genellikle minimaldir (Graham & Fraser, 1982; Current Knowledge of Progestin-Only Pills,” n.d.; Smith et al., 2018).

4.2.2. DMPA (Depo medroksiprogesteron asetat)

Libido azalması daha sık görülür(Boozalis et al., 2016). Ancak vajinal kuruluk belirgindir ve depresif semptomlarla ilişkili olabilir(Westhoff, 2003).

4.2.3. Subdermal İmplant

Bazı çalışmalarda %10-15 oranında libido azalması yapabileceğini savunan çalışmalar olsa da libido kaybına yol açmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(Ali, 2025; Boozalis et al., 2016; Caruso et al., 2025; “Impact of an implantable steroid contraceptive (etonogestrel-releasing implant) on quality of life and sexual function,” n.d.).

4.3. Rahim İçi Araçlar (RİA)

4.3.1. Hormonlu RİA (Levonorgestrel)

Hormonlu RİA’larlevonorgestrel içeren progesteron türevi bir rahim içi araçtır.Progesteronun büyük bir kısmı uterusu lokal etki gösterir, sistemik etki düşüktür. Bu nedenle kombine oral kontraseptifler veya DMPA ile kıyaslandığında libido ve duygu durum üzerinde belirgin bir sistemik etki oluşturmaz. Çalışmaların çoğunda levonorgestrel salımlı RİA’nın cinsel işlev üzerine nötral etkiye sahip olduğu, hatta özellikle anormal uterin kanama ve endometriosis endikasyonu ile tercih edilen hastalarda kanama ve dismenore azalmasına bağlı olarak cinsel memnuniyeti artırabildiği bildirilmiştir(Abou-Setta et al., 2006, 2006; Bastianelli et al., 2011; Cox et al., 2002).Bu özellikleri nedeniyle LNG-IUD, hormonal yöntemler arasında cinsel fonksiyon açısından tolere edilen seçeneklerden biri olarak kabul edilmektedir.

Ancak özellikle doz bağımlı olmakla birlikte depresyon ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur(Gao et al., 2025). Her ne kadar hormonlu RİA’nın sistemik levonorgestrel düzeyleri düşük olduğu için libido ve duygu durumu üzerinde çok fazla etkisi bulunmasa da, mevcut duygudurum bozukluğu riski ve bazı kadınlarda görülebilen ara kanamalar cinsel ilişki isteği ve cinsel memnuniyeti dolaylı olarak azaltabilir. Ayrıca spotting veya düzensiz kanama yaşayan kullanıcıların bir kısmında cinsel tatminde geçici azalma olduğu raporlanmıştır(Heikinheimo et al., 2014). Bu bulgular hormonal etkiye değil, kanamanın yarattığı rahatsızlık, hijyen kaygısı ve partnerle ilişki dinamiklerine bağlı psikososyal etkilere atfedilmektedir. Ancak düzenli kanama paterni oturdukça bu etkilerin çoğu kendiliğinden düzelmektedir.

Bu özellikleri nedeniyle LNG-IUD, hormonal yöntemler arasında cinsel fonksiyon açısından tercih edilebilir seçeneklerden biri olarak kabul edilmektedir(Effects of LNG-IUS on sexual function and sexual quality in women of childbearing age, 2025).

4.3.2. Bakırlı RİA

Bakırlı RİA, hormonal içerik taşımadığı için sistemik düzeyde libido veya duygu durumu üzerinde doğrudan bir etki oluşturmaz; bu nedenle cinsel fonksiyon açısından nötr kabul edilen bir yöntemdir(Satir Özel et al., 2023). Ancak bakırlı RİA'ların en sık görülen yan etkileri artmış menstrüel kanama ve dismenoredir ve bu durum bazı kadınlarda cinsel aktiviteyi azaltabilmektedir(Diedrich et al., 2015). Bu durum hormonal bazlı değil ağrı ve kanamaya bağlı psikososyal etkilerle ilişkilidir(Sakinci et al., 2016). Öte yandan düzenli kanama paterni oturan ve dismenore gelişmeyen kadınlarda bakırlı RİA'nın cinsel istekte veya memnuniyette negatif bir değişiklik yaratmadığı, çoğu kadında cinsel yaşamın stabil seyrettiği belirtilmektedir(Ogle & Handy, n.d.).

Sonuç olarak bakırlı ria ile kanama artışı ve dismenoreninmemnuniyeti düşürdüğü, bu durumun cinsel fonksiyonu bozabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Bu nedenle özellikle ilk aylarda artmış kanama ve ara kanamaları olan hastalarda geçici cinsel istek kaybı yaşanabilir. Adaptasyon süreci ile birlikte genelde şikayetler geriler.

4.4. Bariyer Yöntemleri

Bariyer yöntemler arasında kondom, diyafram ve servikal kap gibi mekanik engelleyiciler yer alır ve gebeliği sperm ile ovumun karşılaşmasını fiziksel olarak engelleyerek önler. Hormonal içerik taşımadıkları için cinsel istek, lubrikasyon, orgazm veya duygu durumu üzerinde doğrudan bir biyolojik etkileri bulunmaz; bu nedenle cinsel fonksiyon açısından çoğu kadın ve çift için nötral kabul edilirler(Comparison of sexual function scale scores in women according to the contraception method used as part of family planning strategy in Turkey, 2025). Bununla birlikte, kondom kullanımına ilişkin partner tutumu, ilişki dinamikleri ve kullanım esnasındaki duygusal değişiklikler bazı çiftlerde cinsel memnuniyeti etkileyebilir. Ayrıca bariyer yöntemlerin cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi, özellikle yüksek riskli gruplarda cinsel güven duygusunu artırarak cinsel aktiviteyi olumlu yönde etkileyebilmektedir(Benlican & Balkaya, 2024). Bu nedenle bariyer yöntemler cinsel fonksiyon üzerinde fizyolojik bir olumsuzluk oluşturmazken, psikososyal faktörlere bağlı olarak bireysel farklılıklar gözlenebilir.

4.5. Vajinal Halka

Vajinal halka, düşük doz etinilestradiol ve etonogestrel içeren, vajinal yoldan düzenli hormon salınımı sağlayan kombine bir kontraseptiftir(Roumen et al., 2001). Stabil serum hormon düzeyleri sayesinde cinsel istek ve memnuniyet üzerinde genellikle nötr veya pozitif etki bildirilmiştir(Abdollahpour et al., 2023). Ancak vajinal halka kullanımı ilk aylarda hafif akıntı veya halkayı hissetme gibi geçici rahatsızlıklar verebileceğinden özellikle ilk üç ay lubrikasyon ve ağrı gibi alt skorlarda düşüş yapabilir(Gracia et al., 2010).

4.6. Acil Kontrasepsiyon

Cinsel fonksiyon üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Ancak gebelik korkusunu azaltarak ilişki sonrası memnuniyetini artırabilir.

Tablo 1. Modern kontraseptif yöntemlerin cinsel fonksiyon üzerine etkileri

<u>Yöntem</u>	<u>Cinsel İstek</u>	<u>Lubrikasyon / Orgazm</u>	<u>Duygu Durumu</u>	<u>Özel Notlar</u>
KOK (Kombine Oral Kontraseptif)	%20–30 azalma; bazı çalışmalarda nötr–pozitif	Lubrikasyon azalabilir veya değişmeyebilir	PMS/PMDD azalırsa pozitif	Ovulasyon baskılanması; emosyonel stabilizasyon
Mini Hap (Progesteron Only Pill)	Genelde nötr	Minimal değişiklik	Duygu durumu etkisi hafif	Serbest testosteron baskısı düşük
DMPA (Depo-Provera)	Libido azalması daha sık	Vajinal kuruluk	Depresif semptomlarla ilişkili	3 ayda bir uygulama
Subdermal İmplant	Nötr; bazı kadınlarda %10–15 azalma	Nötr	Bazı kadınlarda etkilenebilir	Uzun süreli etkin yöntem
Hormonlu RİA (LNG-IUD)	Genelde nötr	Nötr–pozitif	Minimal etki	Kanama azalması memnuniyeti artırır
Bakırlı RİA	Nötr	Nötr	Nötr	Dismenore/kanama artışı aktiviteyi azaltabilir
Bariyer Yöntemleri	Nötr (partner tutumuna bağlı)	Duyusal algı değişebilir	Nötr	CYBH koruması güven verir
Vajinal Halka	Nötr–pozitif	Lubrikasyon artabilir	Nötr	İlk aylarda hafif akıntı olabilir
Acil Kontrasepsiyon	Doğrudan etki yok	Doğrudan etki yok	Gebelik korkusunu azaltır	Sadece ilişki sonrası kullanılır

5. KONTRASEPSİYON VE PSİKOSEKSÜEL SAĞLIK

Cinsel fonksiyon; gebelik korkusu, duygu durumu ve ilişki dinamikleri gibi psikososyal faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda kadınların korunmasız cinsel ilişkide belirgin kaygı yaşadığı ve etkili bir kontraseptif yöntem kullanmanın bu kaygıyı anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Aydın & ŞahiN, 2023). Bununla birlikte bazı hormonal kontraseptifler bireysel yatkınlığa bağlı olarak depresyon ve anksiyete düzeylerinde değişikliklere yol açabilmektedir(Standeven et al., 2020). Bu durum dolaylı olarak cinsel isteği ve genel cinsel memnuniyeti etkileyebilmektedir. İlişki doyumu da cinsel fonksiyonun önemli bir belirleyicisi olmakla birlikte kontrasepsiyon kullanımının ilişki kalitesi ve partnerle uyum üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir(Akalın & Bostancı, 2022). Bu nedenle kontraseptif yöntem seçimi yalnızca fizyolojik etkilere göre değil, kadının psikolojik durumu ve ilişki dinamikleri de göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

6. ÖZEL DURUMLARDA KONTRASEPSİYON

Özel klinik durumlarda kontraseptif yöntem seçimi yapılırken yalnızca gebelikten korunma değil, aynı zamanda klinik durumun mümkünse tedavisi, progresyonun önlenmesi ve cinsel fonksiyonların korunması da göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda tedavinin biyolojik etkilerine odaklanılırken kadının cinsel isteği, lubrikasyonu, ağrı düzeyi ve ilişki doyumu göz ardı edilmemeli; yöntemin hem güvenli hem de cinsel açıdan tolere edilebilir olması hedeflenmelidir.

Postpartum dönemde prolaktin düzeylerinin yüksekliği ve vajinal atrofiyi destekleyen hipoöstrojenik ortam nedeniyle libido azalabilir; bu dönemde uygun kontraseptif seçenekler arasında mini haplar, subdermal implantlar ve RİA gibi östrojen içermeyen yöntemler önerilmektedir(Sober & Schreiber, 2014).Ayrıca emziren kadınlarda östrojenin süt miktarını azaltabileceği ve tromboz riskini artırabileceği bilindiğinden, progesteron içeren yöntemler ilk tercih olarak kullanılmalıdır(Kelsey, 1996).

Endometriozis varlığında ise ağrılı cinsel ilişki (disparoni) sık görüldüğü için, ağrı kontrolü sağlayan kontraseptif yöntemlerin kullanımı cinsel fonksiyonda belirgin iyileşme sağlayabilir; hormonal baskılanmanın pelvik

ağrıyı azaltması ile cinsel memnuniyet ve ilişki kalitesinde artış bildirilmiştir(Weisberg & Fraser, 2015).

Kronik pelvik ağrı varlığında kombine oral kontraseptifler kontrasepsiyon özelliklerinin yanında ağrıyı da baskıladığı için birinci basamak olarak tercih edilebilir(Venturini et al., 1997).

Anormal uterin kanamalı hastalarda ise LNG-Ria öne çıkan tercih olmalıdır(Polis & Hertweck, 2016).

7. DANIŞMANLIK İLKELERİ

Kontrasepsiyon danışmanlığı, yalnızca bir yöntem seçmekten ibaret değildir; kadının beden algısını, cinsel yaşamını, ilişki dinamiklerini ve psikososyal ihtiyaçlarını kapsayan bütüncül bir süreçtir. Bu nedenle danışmanlık görüşmeleri mutlaka açık uçlu sorularla yürütülmeli ve kadınların çoğu zaman dile getirmekte zorlandığı cinsel işlev ile ilgili konular rutin olarak değerlendirilmelidir. Cinsel istek azalması, lubrikasyon sorunları, ağrı, anksiyete veya ilişki doyumu gibi alanların sorgulanması hekimin profesyonel sorumluluğudur ve bu yaklaşım, doğru yöntemin seçilmesini kolaylaştırdığı kadar hastanın kendini anlaşılmış hissetmesini de sağlar. Danışmanlık süreci yalnızca bireye değil, gerekiyorsa çift ilişkisine de odaklanmalı; partner iletişimi, beklenti uyumu ve ilişki içi hassasiyetler göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir kontraseptif yöntem değişikliği gerektiğinde hiçbir şekilde suçlayıcı, utandırıcı veya stigma yaratıcı bir dil kullanılmamalı; kadının deneyimi ve tercihleri merkeze alınmalıdır. Olası yan etkilerin erken tanınması için düzenli takip yapılmalı ve yan etkiler ortaya çıktığında kadına açık, bilimsel ve güven verici bir açıklama sunulmalıdır. Cinsel işlev bozukluğu bulguları saptandığında gecikmeden uzman desteği alınmalı ve gerekli durumlarda cinsel terapistle yönlendirme yapılmalıdır. Etkili kontrasepsiyon danışmanlığı, kadının yalnızca gebelik zamanlamasını değil, aynı zamanda sağlıklı ve tatmin edici bir cinsel yaşam sürdürmesini de destekleyen temel bir klinik beceridir.

8. KLİNİK VAKA ÖRNEKLERİ

Kontraseptif yöntemlerin cinsel fonksiyon üzerindeki etkileri kişiye özgüdür ve klinik karar verme sürecinde bireysel biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Aşağıda farklı klinik

senaryolardan altı örnek vaka sunulmuş, her birinin sonunda uygulanabilir yönetim algoritma alternatifleri eklenmiştir.

Vaka 1 – KOK Sonrası Libido Azalması

28 yaşında, nullipar kadın üç aydır kombine oral kontraseptif (KOK) kullanmakta olup belirgin libido azalması ve uyarılma güçlüğü şikâyetleriyle başvurmuştur. FSFI istek ve uyarılma alt puanları düşük bulunmuştur. Hastanın öyküsü KOK’a bağlı artmış SHBG düzeyinin serbest testosteronu azaltmasına bağlı libido kaybıyla uyumludur.

Yönetim: Östrojen dozu azaltılır(20 µg EE). Yanıt yoksa progesteron-minipil tercih edilir. Stabil hormon düzeyi isteniyorsa vajinal halka tercih edilebilir. 6-8 hafta sonra FSFI skoru yeniden değerlendirilmelidir.

Vaka 2 – LNG-RİA Sonrası Disparoni

32 yaşındaki kadın levonorgestrel salınımlı RİA (LNG-RİA) yerleştirilmesinden 2 ay sonra derin disparoni tarif etmektedir. Ultrasonografide RİA’nın pozisyonu normaldir, pelvik enfeksiyon bulgusu yoktur. Bu yakınmanın en sık nedeni adaptasyon sürecindeki geçici pelvik hassasiyettir. Hastanın FSFI ağrı alt boyutu düşük, diğer alt alan puanları normaldir.

Yönetim: Adaptasyon süreci hastaya açıklanır. Ağrı yönetimi için NSAİİ verilebilir.

Vaka 3 – Postpartum Dönemde Cinsel İsteksizlik

Doğumdan 6 hafta sonra başvuran ve emziren kadın, cinsel isteksizlik ve vajinal kuruluk şikâyetleri bildirmektedir. Muayenede atrofiye eğilim mevcuttur. Emzirmenin neden olduğu yüksek prolaktin düzeyi, düşük östrojen seviyeleri ve yorgunluk postpartum libidoyu önemli ölçüde etkileyebilir.

Yönetim: Hiperprolaktinemilaboratuar tetkikleri ile değerlendirilir. Minipil/implant/RİA uygun yöntemlerdir. Pelvik taban egzersizleri önerilir. 6 hafta sonra tekrar değerlendirilir.

Vaka 4 – DMPA Sonrası Depresif Duygu Durumu

27 yaşındaki kadın, Depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) enjeksiyonundan 2 ay sonra depresif duygu durumu, ilgi kaybı ve libido azalması yaşamaktadır. Progesteronun nörosteroid etkileri nedeniyle bu belirti profili bilinen bir yan etkidir. FSFI’da tüm alt ölçeklerde düşme izlenir.

Yönetim: DMPA kesilir, daha nötral bir yöntem tercih edilir. (cu-RİA veya LNG-RİA). Gerekirse psikiyatri konsültasyonu istenir. 4-6 hafta sonra emosyonel yanıt takibi yapılmalıdır.

Vaka 5 – Endometriozisli Hastada Cinsel Ağrı

35 yaşında endometriozis tanılı kadın, kronik pelvik ağrıya bağlı derin dispareni yaşamaktadır. Cinsel ilişki sırasında ağrıya bağlı kaçınma davranışı gelişmiştir. Endometriozisin inflamatuvar etkisi ağrının temel nedenidir.

Yönetim: Ağrı kontrolü için KOK veya Progestinler ile ovulasyon baskılanır. Ağrı kontrolü için NSAİİ tercih edilebilir. LNG-RİA alternatif yöntemdir.

Vaka 6 – Vajinal Kuruluk Nedeniyle Cinsel Ağrı

40 yaşında perimenopozal kadın, hormon seviyelerindeki dalgalanmaya bağlı olarak vajinal kuruluk ve yüzeyel dispareni yaşamaktadır. Vajinal PH değişmiş, mukozal hassasiyet artmıştır.

Yönetim: Vajinal lubrikanlar önerilmelidir. Lokal östrojen tedavisi için hasta değerlendirilir. 4-8 hafta süre ile semptom takibi yapılır.

9. SONUÇ

Modern kontrasepsiyon, kadınların yalnızca üreme planlamasını yönetmesine değil, aynı zamanda cinsel sağlık, ilişki doyumu, beden algısı ve psikolojik iyilik halini korumasına olanak tanıyan çok katmanlı bir sağlık aracıdır. Günümüzde kontraseptif yöntemlerin etkileri, sadece gebeliği önleme başarısı üzerinden değil; libido, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet, ağrı ve duygudurum üzerindeki etkileriyle de bütüncül bir perspektiften değerlendirilmelidir. Bu nedenle kontrasepsiyon, kadının yaşam kalitesinin ayrılmaz bir bileşeni hâline gelmiş durumdadır.

Cinsel işlevin kontraseptif yöntem seçimindeki rolü, klinik pratiğin göz ardı edilen ancak giderek önem kazanan bir alanıdır. Çünkü her kadın farklıdır; hormonal yanıt, psikolojik hassasiyet, ilişki dinamikleri ve cinsel deneyim birbirinden tamamen farklı değişkenler içerir. Bu nedenle tüm yöntemler herkeste aynı etkiyi göstermeyebilir; bazı kadınlar hormonal yöntemlerle cinsel istekte azalma yaşarken, bazıları için ağrı azalması veya gebelik korkusunun ortadan kalkması cinsel memnuniyeti artırabilir. Bu bireysel farklılıklar,

kontraseptif danışmanlığın mutlaka hasta merkezli olması gerektiğini ortaya koyar.

Etkili bir klinik yaklaşım, açık uçlu iletişim, yargısız bir danışmanlık, partneri de kapsayan çift odaklı değerlendirme ve advers etkilerin düzenli takibi ile mümkündür. Kadının beklentileri, yaşam tarzı, tıbbi geçmişi ve cinsel deneyimleri özenle dinlenmesi, uygun yöntem seçimi hem cinsel fonksiyonu hem de genel yaşam tatminini güçlendirir. Gerektiğinde yöntem değişikliğine izin veren esnek bir yaklaşım, kadının otonomisini destekler ve klinik güven ilişkisini pekiştirir.

Sonuç olarak, modern kontrasepsiyonun hedefi yalnızca gebelikten korunmak değildir; kadının bedenini, ilişkisini ve cinselliğini güçlendirmek de kontraseptif bakımın temel bir parçasıdır. Cinsel işlevin düzenli olarak değerlendirilmesi, klinik kararların kanıta dayalı ve bireyselleştirilmiş bir çerçevede alınmasını sağlar. Kadının kendini güvende, anlaşılmış ve desteklenmiş hissettiği bir danışmanlık ortamı ise, doğru yöntemin seçilmesini ve uzun vadeli memnuniyeti mümkün kılar. Böylece kontrasepsiyon, kadının yaşamının tüm alanlarında iyilik hâline katkıda bulunan kapsamlı bir sağlık hizmetine dönüşür.

KAYNAKÇA

- Abdollahpour, S., Ashrafizaveh, A., & Azmoude, E. (2023). Effects of the Combined Contraceptive Vaginal Ring on Female Sexual Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, 30(1), 21–30. <https://doi.org/10.21315/mjms2023.30.1.3>
- Abou-Setta, A. M., Al-Inany, H. G., & Farquhar, C. M. (2006). Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD005072. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005072.pub2>
- Akalın, A., & Bostancı, Ş. (2022). Aile planlaması yöntemi kullanan üreme çağındaki kadınlarda cinsel fonksiyonlar ve cinsel yaşam kalitesi. *Androloji Bülteni*. <https://doi.org/10.24898/tandro.2022.04810>
- Ali, R. A. (2025). Clinical effectiveness and side effect profile of contraceptive implant (Implanon) among women at Sulaimaniyah, Iraq: A cross-sectional study. *BMC Women's Health*, 25(1), 530. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-04072-9>
- Andréen, L., Nyberg, S., Turkmen, S., van Wingen, G., Fernández, G., & Bäckström, T. (2009). Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1121–1132. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.003>
- Aydin, K., & ŞahiN, E. (2023). The Effect of Women's Family Planning Method Use on Worry Level. *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 9(4), 606–621. <https://doi.org/10.19127/mbsjohs.1278930>
- Bancroft, J., Loftus, J., & Long, J. S. (2003). Distress About Sex: A National Survey of Women in Heterosexual Relationships. *Archives of Sexual Behavior*, 32(3), 193–208. <https://doi.org/10.1023/A:1023420431760>
- Bastianelli, C., Farris, M., & Benagiano, G. (2011). Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, quality of life and sexuality. Experience in an Italian family planning center. *Contraception*, 84(4), 402–408. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.020>
- Benlican, H., & Balkaya, N. A. (2024). THE EFFECT OF MALE CONDOM AND WITHDRAWAL METHODS ON WOMAN'S SEXUAL LIFE.

- INTERNATIONAL REFEREED ACADEMIC JOURNAL OF SPORTS, HEALTH AND MEDICAL SCIENCES*, 1(50), 1–23.
<https://doi.org/10.17363/SSTB.2023/ABCD89/50.1>
- Berman, J. R., & Goldstein, I. (2001). Female sexual dysfunction. *The Urologic Clinics of North America*, 28(2), 405–416.
[https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70148-8](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70148-8)
- Boozalis, A., Tutlam, N. T., Robbins, C. C., & Peipert, J. F. (2016). Sexual Desire and Hormonal Contraception. *Obstetrics and Gynecology*, 127(3), 563–572. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001286>
- Burrows, L. J., Basha, M., & Goldstein, A. T. (2012). The Effects of Hormonal Contraceptives on Female Sexuality: A Review. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(9), 2213–2223. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x>
- Caruso, S., Cagnacci, A., Caruso, G., Cianci, S., & Palumbo, M. (2025). Quality of life, sexual function and metabolic parameters of women during 10 years of using the etonogestrel implant. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*, 27, 100421.
<https://doi.org/10.1016/j.eurox.2025.100421>
- Casado-Espada, N. M., de Alarcón, R., de la Iglesia-Larrad, J. I., Bote-Bonaecha, B., & Montejo, Á. L. (2019). Hormonal Contraceptives, Female Sexual Dysfunction, and Managing Strategies: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), 908.
<https://doi.org/10.3390/jcm8060908>
- Casey, P. M., Maclaughlin, K. L., & Faubion, S. S. (2017). Impact of Contraception on Female Sexual Function. *Kadın Sağlığı Dergisi*, 26(3 Acil Servis-), 207 Bölüm – 213. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5703>
- Contraception*. (n.d.). Retrieved November 26, 2025, from <https://www.who.int/health-topics/contraception>
- Cox, M., Tripp, J., & Blacksell, S. (2002). Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. *The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 28(2), 73–77. <https://doi.org/10.1783/147118902101196225>
- Diedrich, J. T., Desai, S., Zhao, Q., Secura, G., Madden, T., & Peipert, J. F. (2015). Association of Short-term Bleeding and Cramping Patterns with

- Long-Acting Reversible Contraceptive Method Satisfaction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(1), 50.e1-50.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.025>
- Effects of LNG-IUS on sexual function and sexual quality in women of childbearing age. (2025). *ResearchGate*. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20190821-01790>
- Gao, H., Zhai, X., Hu, Y., & Wu, H. (2025). Pharmacovigilance study of the association between progestogen and depression based on the FDA adverse event reporting System (FAERS). *Scientific Reports*, 15(1), 1302. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85826-1>
- Gracia, C. R., Sammel, M. D., Charlesworth, S., Lin, H., Barnhart, K. T., & Creinin, M. D. (2010). Sexual function in first-time contraceptive ring and contraceptive patch users. *Fertility and Sterility*, 93(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.066>
- Graham, S., & Fraser, I. S. (1982). The progestogen-only mini-pill. *Contraception*, 26(4), 373–388. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(82\)90104-4](https://doi.org/10.1016/0010-7824(82)90104-4)
- Guida, M., Cibarelli, F., Troisi, J., Gallo, A., Palumbo, A. R., & Di Spiezio Sardo, A. (2014). Sexual life impact evaluation of different hormonal contraceptives on the basis of their methods of administration. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(6), 1239–1247. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3323-4>
- Guida, M., Di Spiezio Sardo, A., Bramante, S., Sparice, S., Acunzo, G., Tommaselli, G. A., Di Carlo, C., Pellicano, M., Greco, E., & Nappi, C. (2005). Effects of two types of hormonal contraception—Oral versus intravaginal—On the sexual life of women and their partners. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20(4), 1100–1106. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh686>
- Heikinheimo, O., Inki, P., Schmelter, T., & Gemzell-Danielsson, K. (2014). Bleeding pattern and user satisfaction in second consecutive levonorgestrel-releasing intrauterine system users: Results of a prospective 5-year study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 29(6), 1182–1188. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu063>

- Hormonal Contraception and Risk for Depression*. (n.d.). Retrieved November 26, 2025, from <https://www.jwatch.org/na42478/2016/10/20/hormonal-contraception-and-risk-depression>
- Impact of an implantable steroid contraceptive (etonogestrel-releasing implant) on quality of life and sexual function: A preliminary study | Request PDF. (n.d.). *ResearchGate*. Retrieved November 26, 2025, from https://www.researchgate.net/publication/257887829_Impact_of_an_implantable_steroid_contraceptive_etonogestrel-releasing_implant_on_quality_of_life_and_sexual_function_A_preliminary_study
- Kelsey, J. J. (1996). Hormonal contraception and lactation. *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*, 12(4), 315–318. <https://doi.org/10.1177/089033449601200419>
- Lauring, J. R., Lehman, E. B., Deimling, T. A., Legro, R. S., & Chuang, C. H. (2016). Combined hormonal contraception use in reproductive-age women with contraindications to estrogen use. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(3), 330.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.047>
- Maasoumi, R., Lamyian, M., Montazeri, A., Azin, S. A., Aguilar-Vafaie, M. E., & Hajizadeh, E. (2013). The sexual quality of life-female (SQOL-F) questionnaire: Translation and psychometric properties of the Iranian version. *Reproductive Health*, 10, 25. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-25>
- McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Lewis, R., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., Laumann, E., Lee, S. W., & Segraves, R. T. (2016). Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *The Journal of Sexual Medicine*, 13(2), 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.015>
- Ogle, K., & Handy, A. B. (n.d.). The Effects of Hormonal and Non-Hormonal Intrauterine Devices on Female Sexual Function: A Systematic Review. *International Journal of Sexual Health*, 35(1), 67–81. <https://doi.org/10.1080/19317611.2022.2155898>

- (PDF) Comparison of sexual function scale scores in women according to the contraception method used as part of family planning strategy in Turkey. (2025). *ResearchGate*. <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2021.02.2358>
- (PDF) Current Knowledge of Progestin-Only Pills. (n.d.). *ResearchGate*. <https://doi.org/10.29333/ejgm/11217>
- Polis, R. L., & Hertweck, S. P. (2016). Treatment Options for the Adolescent Patient Experiencing Abnormal Uterine Bleeding. *Current Treatment Options in Pediatrics*, 2(3), 184–195. <https://doi.org/10.1007/s40746-016-0054-8>
- Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction | Request PDF. (2025). *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/41110551_Psychological_and_Interpersonal_Dimensions_of_Sexual_Function_and_Dysfunction
- Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R., Ferguson, D., & D’Agostino, R. (2000a). The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 26(2), 191–208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>
- Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R., Ferguson, D., & D’Agostino, R. (2000b). The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 26(2), 191–208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>
- Roumen, F. J., Apter, D., Mulders, T. M., & Dieben, T. O. (2001). Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 16(3), 469–475. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.3.469>
- Sakinci, M., Ercan, C. M., Olgan, S., Coksuer, H., Karasahin, K. E., & Kuru, O. (2016). Comparative analysis of copper intrauterine device impact on female sexual dysfunction subtypes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55(1), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.12.011>
- Satir Özel, C., İnanc Karaman, G. B., DemiRçiVi, E., Yardimci, O., Çakir, M., & Turgut, A. (2023). Patient satisfaction, sexual function and decision

- regret in use of levonorgestrel intrauterine device. *Anatolian Current Medical Journal*, 5(2), 111–119. <https://doi.org/10.38053/acmj.1245399>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- Smith, K., Nayyar, S., Rana, T., Archibong, A. E., Looney, K. R., & Nayyar, T. (2018). Do Progestin-Only Contraceptives Contribute to the Risk of Developing Depression as Implied by Beta-Arrestin 1 Levels in Leukocytes? A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9), 1966. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091966>
- Sober, S., & Schreiber, C. A. (2014). Postpartum contraception. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 763–776. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000055>
- Standeven, L. R., McEvoy, K. O., & Osborne, L. M. (2020). Progesterone, reproduction, and psychiatric illness. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 69, 108–126. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.001>
- Trussell, J. (2011). Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 83(5), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.021>
- Venturini, P. L., Fasce, V., Gorlero, F., & Ginocchio, G. (1997). Chronic pelvic pain: Oral contraceptives and non-steroidal anti-inflammatory compounds. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 17 Suppl 20, 29–31. <https://doi.org/10.1177/0333102497017S2009>
- Warner, P., & Bancroft, J. (1988). Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle. *Journal of Psychosomatic Research*, 32(4–5), 417–427. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(88\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0022-3999(88)90025-6)
- Weisberg, E., & Fraser, I. S. (2015). Contraception and endometriosis: Challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access Journal of Contraception*, 6, 105–115. <https://doi.org/10.2147/OAJC.S56400>
- Westhoff, C. (2003). Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): A highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception*, 68(2), 75–87. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(03\)00136-7](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(03)00136-7)

Wiegel, M., Meston, C., & Rosen, R. (2005). The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 31(1), 1–20.
<https://doi.org/10.1080/00926230590475206>

BÖLÜM 4

KANSER HASTALARINDA ONKOLOJİ HEMŞİRELİĞİNİN ROLÜ VE BAKIM YAKLAŞIMLARI

Öğr. Gör Dr. Nilgün SÖYLEMEZ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956690>

¹Munzur Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Tunceli, Türkiye.
nilgunsoylemez@munzur.edu.tr, orcid id: 0000-0002-5877-1655

1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Hastalık, bireylerin yalnızca fiziksel sağlığını değil; aynı zamanda psikolojik, sosyal ve ekonomik yaşamlarını da derinden etkilemektedir (Van Beek ve diğerleri, 2021). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) verilerine göre, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası bildirilmiş ve 9,7 milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirmiştir (IARC, 2022b). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verileri, bu sayının 2050 yılına kadar %77 oranında artarak yaklaşık 35 milyona ulaşacağını öngörmektedir (WHO, 2024). Bu artış, yalnızca klinik tedavi hizmetlerinin geliştirilmesini değil; aynı zamanda hasta bakımının sürekliliğini, yaşam kalitesini destekleyen bütüncül ve multidisipliner yaklaşımların güçlendirilmesini, sağlık profesyonelleri arasındaki iş birliğinin artırılmasını da zorunlu kılmaktadır (Bray ve diğerleri, 2024).

Kanser insidansındaki artış, yalnızca tedavi odaklı tıbbi uygulamaları değil, aynı zamanda bakımın niteliğini ve kapsamını da ön plana çıkarmaktadır. Bu doğrultuda hemşirelik, kanser bakım sürecinin her aşamasında kritik bir konumda yer almaktadır. Hemşireler; erken değerlendirme, düzenli hasta izlemi ve semptom yönetimi gibi çok yönlü sorumluluklarıyla hastaların yaşam kalitesini, tedaviye uyumunu ve hastalık seyrini doğrudan etkilemektedir. Düzenli değerlendirmeler; ağrı, yorgunluk, bulantı ve iştah kaybı gibi semptomların erken dönemde tanınmasını sağlayarak, bu semptomların etkili biçimde yönetilmesi sonucunda tedavi sürecinde oluşabilecek kesintilerin önlenmesine katkı sunmaktadır (Ferrell ve diğerleri, 2017). Öte yandan hemşireler, yalnızca fiziksel semptomlara değil; depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon ve ekonomik güçlükler gibi psikososyal gereksinimlere de odaklanarak, bireyin bütüncül bakım ihtiyacını karşılamayı amaçlayan kapsamlı bir yaklaşım benimsemektedir (Challinor ve diğerleri, 2020; Şentürk, Bıçak ve Akça, 2018).

Kanser bakımında hemşirelik uygulamalarının etkinliği, büyük ölçüde semptomların doğru, bütüncül ve zamanında yönetilmesine bağlıdır. Bu çerçevede semptom yönetimi, hemşirelik bakımının temel bileşenlerinden biri olup hastaların günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmeleri, sosyal rollerine yeniden uyum sağlayabilmeleri ve psikolojik dayanıklılıklarını

güçlendirebilmeleri açısından kritik bir önem taşımaktadır. Ağrı, bulantı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi sık görülen semptomların kontrol altına alınması; yalnızca farmakolojik tedavilerle değil, aynı zamanda eğitim, danışmanlık ve aile desteğini içeren non-farmakolojik yaklaşımlarla da desteklenmektedir (Basch ve diğerleri, 2017). Bu bütüncül yaklaşım, hem tedavi sürecinin sürekliliğini sağlamada hem de yaşam kalitesini artırmada temel bir rol oynamaktadır. Öte yandan, kanser yalnızca bireysel düzeyde değil, toplumsal ve ekonomik boyutlarda da önemli sonuçlar doğurmaktadır. Hastalığın, yaşam süresinin uzamasının önünde ciddi bir engel oluşturmasının yanı sıra; türlerine, coğrafi bölgelere ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren yüksek toplumsal ve ekonomik maliyetlerle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Bora ve diğerleri, 2023; Bray ve diğerleri, 2024).

Kanserin bireysel, toplumsal ve ekonomik düzeyde yarattığı çok yönlü etkiler, bakım süreçlerinde etkin, bütüncül ve sürdürülebilir yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, bütüncül hemşirelik yaklaşımı, yalnızca semptom yükünü hafifletmekle kalmayıp; tedaviye uyumu artırmakta, hastaneye yatış oranlarını azaltmakta ve sağlık sistemlerinin daha düşük maliyetlerle daha etkili sonuçlar elde etmesine olanak tanımaktadır. Hemşirelik, bu yönüyle kanser bakımında bireysel gereksinimlere yanıt veren, yaşam kalitesini yükselten ve sürdürülebilir sağlık sistemlerinin güçlendirilmesine katkı sağlayan temel bir profesyonel alan olarak öne çıkmaktadır. Bu bölümde, kanserin epidemiyolojik özellikleri, güncel tedavi yaklaşımları ve onkoloji hemşireliğinin kanser bakımındaki yeri ile önemi ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2. KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Kanser, normal hücrelerin genetik ve epigenetik değişimlerin birikimi sonucu hücresel proliferasyon ile apoptoz arasındaki dengenin bozulmasıyla gelişen, sınırsız çoğalma kapasitesi, çevre dokulara invazyon ve uzak organlara metastaz yapabilme potansiyeliyle karakterize, heterojen bir hastalık grubudur (Hanahan, 2022). Kanser epidemiyolojisi, birincil korunma, erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının hastalık yükü üzerindeki etkilerini değerlendirmede temel bir bilimsel alan olup, aynı zamanda coğrafi ve demografik farklılıkların belirlenmesi yoluyla sağlık politikalarının ve kaynak planlamasının şekillendirilmesine önemli katkı sağlamaktadır. Son yıllarda, kanser insidansı

ve mortalitesinde küresel ölçekte belirgin bir artış gözlenmektedir. Nitekim 2022 yılında yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası bildirilmiş ve 9,7 milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirmiştir (Bray ve diğerleri, 2024; IARC, 2022a). Aynı yıl Türkiye’de ise yaklaşık 240.013 yeni kanser vakası ve 129.672 kanser ilişkili ölüm bildirilmiştir (Ferlay ve diğerleri, 2024). Demografik değişimler, yaşam tarzı faktörleri ve çevresel risk etmenlerine maruziyetin artmasıyla, küresel kanser yükünün 2050 yılına kadar %75–80 oranında artacağı öngörülmektedir (WHO, 2024).

Kanserin küresel ve ulusal düzeyde artan insidansı, hastalığın yalnızca biyolojik yönleriyle değil, aynı zamanda önlenabilir risk faktörleriyle de kapsamlı biçimde ele alınmasını gerektirmektedir. Bu doğrultuda, kanserin etiyojisine ve korunma stratejilerine ilişkin epidemiyolojik veriler, toplum sağlığı planlaması açısından büyük önem taşımaktadır. Kanser, küresel ölçekte morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olup, bireysel ve toplumsal düzeyde ciddi bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Hastalığın etiyojisinde genetik yatkınlık önemli bir rol oynamakla birlikte, çevresel ve davranışsal faktörler kanser gelişiminde belirleyici unsurlar arasında yer almaktadır. Özellikle tütün kullanımı, alkol tüketimi, obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite, aşırı ultraviyole ışınımına maruz kalma ve human papilloma virüsü (HPV) ile hepatit B virüsü (HBV) gibi enfeksiyon etkenleri en sık bildirilen risk faktörleri arasındadır. Buna ek olarak, hava kirliliği, mesleki karsinojenlere maruziyet ve sosyoekonomik eşitsizlikler kanserin görülme sıklığını ve toplum üzerindeki yükünü artıran önemli etmenler olarak değerlendirilmektedir (WHO, 2025; Wu, Xia ve Lin, 2024).

Epidemiyolojik bulgular, kanser vakalarının yaklaşık %30–50’sinin önlenabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, nüfus temelli koruyucu stratejilerin toplum sağlığı açısından kritik önemini vurgulamaktadır. Tütün ve alkol kullanımının azaltılması, obeziteye karşı sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite müdahaleleri, HPV ve HBV aşılama, ultraviyole radyasyonuna karşı korunma önlemleri ve çevresel ya da mesleki karsinojenlere maruziyetin sınırlandırılması, kanser yükünü azaltmada temel yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır (IARC, 2023; WHO, 2025). Sağlıklı yaşam tarzı davranışlarının birlikte benimsenmesinin, kanser gelişme riskinde anlamlı bir azalma sağladığı belirtilmektedir. Sigaranın bırakılması, düzenli fiziksel aktivite, dengeli beslenme alışkanlıklarının sürdürülmesi, alkol tüketiminin

sınırlandırılması ve ideal vücut ağırlığının korunması gibi davranışların eşzamanlı olarak uygulanması, koruyucu etkinin sinerjik biçimde güçlenmesine katkıda bulunmaktadır. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar, bu yaşam tarzı bileşenlerinin kombine şekilde uygulanmasının toplam kanser insidansını anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur (Choi ve Hua, 2021; Luu ve diğerleri, 2023; Marino ve diğerleri, 2024; Olson ve diğerleri, 2024; Zhang ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, yaşam tarzı faktörlerinin kanser üzerindeki etkisi; bireylerin sosyoekonomik durumu, çevresel maruziyetleri ve genetik yatkınlıkları ile etkileşim içinde şekillenmektedir. Bu çok düzeyli etkileşimler, kanser riskini yalnızca bireysel davranışlarla açıklamanın ötesine geçmekte ve yapısal, çevresel ve politik düzeyde bütüncül stratejiler gerektirmektedir (Guadamuz ve diğerleri, 2023; Hudson ve diğerleri, 2023). Bu bağlamda, kanserin önlenmesine yönelik yaklaşımların yalnızca bireysel davranış değişikliklerini desteklemekle sınırlı kalmaması; aynı zamanda sağlıklı yaşamı teşvik eden politikalar, çevresel düzenlemeler ve toplum temelli müdahaleler ile bütünleştirilmesi gerekmektedir.

Kanserin önlenmesi ve kontrolüne ilişkin stratejiler, yalnızca bireysel düzeydeki davranış değişiklikleriyle sınırlı olmayıp, sağlık profesyonellerinin aktif katılımını gerektiren çok boyutlu bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, kanser epidemiyolojisinde hemşirelerin rolü, yalnızca klinik bakım hizmeti sunmakla sınırlı kalmayıp, toplum sağlığını iyileştirmeye yönelik politikaların geliştirilmesi ve uygulanmasında da kritik bir öneme sahiptir. Hemşireler, kanserin önlenmesi, erken teşhisi ve tedavi sürecinde hasta eğitimi, psikososyal destek, semptom yönetimi ve bakım koordinasyonu gibi çok yönlü sorumluluklar üstlenmektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, hemşirelerin kanser taramaları, risk faktörlerinin azaltılması ve erken tanı programlarına aktif katılımı, sağlık sistemlerinin etkinliği ve sürdürülebilirliğinin artırılmasına önemli katkı sağlamaktadır (Challinor ve diğerleri, 2020; Liebermann ve diğerleri, 2023; Young ve diğerleri 2020). Hemşirelik bakımının kalitesi, kanser hastalarının yaşam kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, hemşirelerin kanser hastalarının tedavi süreçlerine ilişkin bilgi ve deneyim düzeylerinin artmasının, hastaların tedaviye uyumunu ve genel memnuniyetini anlamlı biçimde yükselttiğini ortaya koymaktadır (Pekmezci, Genç Köse, ve Akbal, 2024). Ayrıca, hemşirelerin hasta yakınlarına yönelik eğitim ve destek hizmetleri sunmaları, ailelerin

duygusal yükünü hafifletmekte ve bakım sürecine daha etkin bir şekilde katılmalarını sağlamaktadır (Şentürk ve diğerleri, 2018).

Sonuç olarak, hemşirelerin kanser epidemiyolojisindeki rolü yalnızca bireysel bakım sunmakla sınırlı değildir. Aynı zamanda toplumsal düzeyde sağlık politikalarının oluşturulması ve uygulanmasında da belirleyici bir yere sahiptir. Hemşirelik bakımının niteliğinin artırılması; kanserin önlenmesi, erken tanısı ve tedavisinde daha etkili, kapsamlı ve sürdürülebilir sonuçların elde edilmesine önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

3. KANSERDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kanser, günümüzde hem bireylerin yaşam kalitesini hem de sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliğini derinden etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Kanser tedavi stratejileri, hastalığın evresi, tümörün biyolojik ve genetik özellikleri ile hastanın genel klinik durumu dikkate alınarak bütüncül bir yaklaşımla planlanmaktadır (Hamamoto ve diğerleri, 2025; Tang, Berger, ve Solit, 2024). Modern onkoloji uygulamaları, tek bir tedavi yönteminin yeterli olmadığını; cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavilerin farklı kombinasyonlarla, bireye özgü biçimde uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çerçevede giderek önem kazanan kişiselleştirilmiş onkoloji yaklaşımı, tümörün moleküler ve genetik profiline dayalı olarak en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesini amaçlamakta ve hem tedavi etkinliğini hem de klinik sonuçları anlamlı biçimde iyileştirmektedir (Hamamoto ve diğerleri, 2025; Rulten ve diğerleri, 2023; Tang ve diğerleri, 2024).

3.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi, kanser tedavisinde özellikle erken evre olgularda küratif yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. Cerrahi tedavinin temel amacı, primer tümörün onkolojik prensiplere uygun biçimde ve güvenli cerrahi sınırlarla tamamen çıkarılmasıdır. Gerekliğinde, tümörün lokal invazyon durumuna bağlı olarak çevre dokuların ve bölgesel lenf nodlarının rezeksiyonu da gerçekleştirilmektedir. Cerrahi girişimler, bazı olgularda tek başına yeterli olmakla birlikte, çoğunlukla kemoterapi veya radyoterapi ile kombine şekilde uygulanmaktadır. Bu multimodal yaklaşımlar, ameliyat öncesinde tümör boyutunu küçülterek cerrahi rezeksiyon olasılığını artırmakta; ameliyat sonrasında ise mikroskopik düzeyde kalmış olabilecek tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasıyla nüks riskini azaltmaktadır (Blinman ve diğerleri,

2012; Lamb ve diğerleri, 2011; Seibæk, Thaysen, ve Lomborg, 2024). Cerrahi tedavinin kanser yönetimindeki merkezi rolü, yalnızca tümörün çıkarılmasıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda hastanın uzun dönem prognozunun iyileştirilmesine de yöneliktir. Bu kapsamda, son yıllarda cerrahi tekniklerde kaydedilen ilerlemeler, onkolojik tedavi sonuçlarını ve hasta yaşam kalitesini anlamlı ölçüde geliştirmiştir. Laparoskopik ve robotik cerrahi gibi minimal invaziv yaklaşımlar, özellikle kolorektal, jinekolojik ve ürolojik malignitelerde yaygın olarak kullanılmakta olup; bu yöntemlerin operasyon süresini kısalttığı, hastanede kalış süresini azalttığı ve postoperatif komplikasyon oranlarını düşürdüğü bildirilmektedir (Fanfani ve diğerleri, 2016; Jadid ve diğerleri, 2023; Kawka, Fong ve Gall, 2023; Köckerling, 2014; Shadmanov ve diğerleri, 2025). Ayrıca organ koruyucu ve fonksiyonel cerrahi yaklaşımlar, yalnızca sağ kalım oranlarını artırmakla kalmayıp, operasyon sonrası yaşam kalitesinin korunmasına da önemli katkılar sunmaktadır. Bu gelişmeler, cerrahi onkolojide hasta merkezli ve fonksiyonel bütünlüğü gözetilen tedavi anlayışının giderek daha fazla önem kazandığını göstermektedir (Kim ve Lee, 2025; Nunobe ve Hiki, 2017).

Minimal invaziv ve organ koruyucu cerrahi tekniklerdeki bu gelişmeler, erken evre olgularda küratif tedavi başarısını artırırken, ileri evre hastalıkların yönetiminde farklı bir yaklaşım gerektirmektedir. Bununla birlikte, cerrahi tedavi ileri evre ya da metastatik kanser olgularında tek başına kür sağlamada yetersiz kalmaktadır. Bu tür durumlarda cerrahi girişimler çoğunlukla palyatif amaçlarla uygulanmakta ve yaşam kalitesini etkileyen semptomların yönetiminde önemli bir rol üstlenmektedir (Yue ve diğerleri, 2024). Günümüzde cerrahi, sıklıkla multimodal tedavi yaklaşımlarının bir bileşeni olarak sistemik tedavi, hedefe yönelik ajanlar veya intraperitoneal kemoterapi gibi yöntemlerle birlikte kullanılmaktadır. Nitekim güncel sistematik derlemeler, metastatik olgularda cerrahinin multimodal yaklaşımlarla kombine edildiğinde belirli hasta gruplarında klinik fayda sağlayabildiğini göstermektedir (Abel ve diğerleri, 2023; Yuan ve diğerleri, 2025). Cerrahi onkolojideki güncel eğilim, teknolojik yenilikler ve tümörün genetik, moleküler veya protein düzeyindeki özelliklerini yansıtan biyolojik belirteçlere dayalı kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi yönünde ilerlemektedir. Bu belirteçler, tedavi yanıtını ve prognozu öngörmeye

kullanılmakta olup, hem onkolojik sonuçların hem de hastaların yaşam kalitesinin belirgin biçimde iyileştirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, bu yaklaşım cerrahi kararların daha hassas ve hedefe yönelik planlanmasını mümkün kılarak gereksiz invaziv girişimlerin azaltılmasına ve postoperatif komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Böylece, hastaya özel bakım modeli hem klinik etkinliği artırmakta hem de hastaların tedavi sürecine uyumunu ve genel yaşam kalitesini desteklemektedir (Kim ve Lee, 2025).

Sonuç olarak, cerrahi onkolojide temel amaç, yalnızca tümörün tamamen çıkarılmasını sağlamak değil, aynı zamanda hastanın genel iyilik hâlini korumak ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır. Bu bütüncül ve hasta merkezli yaklaşım, cerrahinin modern kanser tedavisindeki vazgeçilmez rolünü pekiştirirken etkin, güvenli ve sürdürülebilir sonuçlar elde edilmesinde multidisipliner iş birliğinin önemini de bir kez daha ortaya koymaktadır.

3.2. Radyoterapi Tedavisi

Radyoterapi, kanser tedavisinde tümörlü bölgeye yüksek enerjili iyonize ışınların uygulanması yoluyla kanser hücrelerinin DNA yapısını bozarak hücre ölümünü indüklemeyi amaçlayan temel bir tedavi yöntemidir (Patel ve diğerleri, 2021). Geleneksel olarak radyoterapi, doğrudan tümör hücrelerini hedef alan bir yaklaşım olarak kullanılmakta iken, son yıllarda bu tedavi yönteminin bağışıklık sistemi ile etkileşimi üzerine yapılan araştırmalar, radyoterapinin yalnızca lokal tümör kontrolü sağlamanın ötesinde, sistemik düzeyde de tedavi etkinliğini artırabileceğini göstermektedir (Li ve diğerleri, 2024; Wang ve diğerleri, 2024). Bu gelişmeler, radyoterapinin kanser tedavisinde çok boyutlu bir yaklaşıma doğru evrildiğini ve immünolojik yanıtla etkileşiminin klinik sonuçlar üzerindeki öneminin giderek arttığını ortaya koymaktadır.

Güncel teknolojik gelişmeler, radyoterapinin doğruluğunu, etkinliğini ve hasta güvenliğini önemli ölçüde artırmıştır. Özellikle photon-counting computed tomography (PCCT) teknolojisi, yüksek çözünürlüklü görüntüleme kapasitesi ve düşük doz radyasyon kullanımı ile tümör tespiti, hedefleme doğruluğu ve tedavi planlamasında önemli bir yenilik olarak öne çıkmaktadır (Shah ve diğerleri, 2025). Bununla birlikte FLASH radyoterapi gibi yenilikçi teknikler, yüksek doz radyasyonu çok kısa sürelerde uygulayarak, çevredeki sağlıklı dokulara zarar vermeden tümör hücrelerini yok etmeyi hedeflemekte;

böylece hem tedavi süresini kısaltmakta hem de yan etkileri azaltmaktadır (Li ve diğerleri, 2024). Bu teknolojik gelişmeler, radyoterapinin yalnızca tedavi başarısını değil, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini de artıran daha güvenli bir tedavi yöntemi haline gelmesini sağlamaktadır. Radyoterapi, son dönem çalışmalarda yalnızca doğrudan tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki yaratmakla kalmayıp, aynı zamanda bağışıklık sistemi üzerinde de önemli immünmodülatör etkiler göstermektedir. Radyoterapi uygulaması, tümör hücrelerinden antijen salınımını artırarak bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tanımasını ve hedeflemesini kolaylaştırabilmektedir (Patel ve diğerleri, 2021). Bu doğrultuda düşük doz radyoterapi uygulamalarının, bağışıklık yanıtını güçlendirdiği ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi immünoterapilerle birlikte uygulandığında sinerjik bir etki yarattığı bildirilmektedir (Gao ve Zhang, 2023; Wang ve diğerleri, 2024). Bu kombinasyonlar sayesinde tümör mikroçevresi yeniden düzenlenmekte, bağışıklık hücrelerinin tümör dokusuna daha etkin şekilde infiltre olması sağlanmakta ve böylece tedavi başarısı anlamlı biçimde artmaktadır ve diğerleri, 2021; Wang ve diğerleri, 2024).

Sonuç olarak, radyoterapi teknolojik yenilikler, immünolojik etkileşimlere ilişkin artan bilimsel kanıtlar ve multimodal tedavi yaklaşımlarının entegrasyonu sayesinde, kanser tedavisinde yalnızca lokal tümör kontrolü sağlayan bir yöntem olmaktan çıkmakta; aynı zamanda sistemik antitümör yanıtı destekleyen, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş bir tedavi stratejisi haline gelmektedir. Bu gelişmeler, gelecekte radyoterapinin multidisipliner onkolojik yaklaşımlar içerisinde daha merkezi bir konuma ulaşacağını ve tedavi etkinliğini artırmada kilit bir rol üstleneceğini göstermektedir.

3.3. Kemoterapi Tedavisi

Kemoterapi, kanser tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların sistemik olarak uygulanması yoluyla tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve hayatta kalmasını engellemeyi amaçlayan temel bir tedavi yöntemidir. Bu yaklaşım, hızlı bölünen hücreleri hedef alarak tümör büyümesini kontrol altına almayı hedeflemektedir. Ancak, sağlıklı hücreler üzerinde de etkili olabildiği için tedavi sürecinde yan etki profili dikkatle değerlendirilmelidir (Bruce A Chabner ve Dan L Longo, 2011).

Kanser, günümüzde hala küresel ölçekte mortalite ve morbiditenin önde gelen (WHO, 2024). Uzun yıllar boyunca kanser tedavisinin farmakolojik temeli sitotoksik kemoterapilere dayansa da, son dönemde immünoterapiler, hedefe yönelik tedaviler, antikor-ilaç konjugatları (ADC) ve hücrel tedaviler klinik uygulamalara dâhil edilmiştir (Wang ve diğerleri, 2025). Bu yenilikçi tedavi yaklaşımları, kanser tedavisinde sağ kalım oranlarını ve yaşam kalitesini artırırken, hemşirelik bakımının kapsamını da önemli ölçüde genişletmiştir. Özellikle immünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler, klasik sitotoksik kemoterapilere kıyasla farklı toksisite profilleri ortaya koymaktadır. Bu tedavilere özgü immün ilişkili advers olaylar hemşireler tarafından erken dönemde tanımlanması, izlenmesi ve yönetilmesi gereken yeni bakım alanlarını doğurmuştur (Dailah ve diğerleri, 2024; Mirzadeh ve diğerleri, 2025; Parreira ve diğerleri, 2024). Bu tedavilerin uzun süreli uygulanması, hemşirelik rollerinin önemini ve görünürlüğünü artırmıştır; hasta eğitimi, tedaviye uyumun desteklenmesi, yaşam kalitesinin sürdürülmesi ve psikososyal danışmanlık gibi sorumluluklar ön plana çıkmaktadır (Mirzadeh ve diğerleri, 2025). Bu bağlamda hemşirelik bakımı yalnızca semptom yönetimi ile sınırlı kalmayıp; tedaviye bağlı karmaşık yan etkilerin erken saptanması, hasta ve ailesine kapsamlı eğitim ve danışmanlık verilmesi, toksisiteye ilişkin izlem protokollerinin uygulanması ve hasta güvenliğinin sağlanması gibi çok boyutlu görevleri de kapsamaktadır (Antonuzzo ve diğerleri, 2022; Erdal ve diğerleri, 2024; Jiang ve diğerleri, 2022). Bu gelişmeler ışığında, farmakolojik tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesiyle onkoloji hemşireliğinin kapsamı önemli ölçüde genişlemiş; hemşireler, tedavi sürecinde yalnızca uygulayıcı değil, aynı zamanda güvenlik, izlem ve eğitim süreçlerinin aktif yürütücüsü konumuna gelmiştir. Antineoplastik ilaçların hazırlanması, uygulanması ve güvenlik standartlarına uyum süreçlerinde hemşireler merkezi bir rol üstlenmekte olup, bu uygulamaların çerçevesi uluslararası kuruluşlar tarafından yayımlanan güncel protokollerle belirlenmektedir (Siegel ve diğerleri, 2024). Bununla birlikte, immünoterapi ve hücrel tedaviler sırasında ortaya çıkabilecek advers olayların erken tanısı büyük ölçüde hemşire gözlemleri ile mümkün olmaktadır. Hemşireler, vital bulguların düzenli takibi, nörolojik durum değişikliklerinin izlenmesi, gastrointestinal belirtilerin değerlendirilmesi ve solunumsal bulguların takip edilmesi yoluyla komplikasyonların erken dönemde yönetilmesini sağlamaktadır (Nwozichi, Ogunmuyiwa ve Ojewale, 2024).

Özellikle oral antineoplastik ajanların kullanımının artmasıyla, hasta ve aile eğitimi hemşirelik bakımının temel bir bileşeni haline gelmiştir. Bu kapsamda hemşireler, ilaç kullanımı, olası yan etkiler ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgilendirme sağlayarak, tedaviye uyumun artırılmasına ve güvenliğin sağlanmasına önemli katkılarda bulunmaktadır (Johnson ve Rodts, 2025; Tokdemir ve Kav, 2017).

Sonuç olarak, günümüzde kanser tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar hızla çeşitlenmekte ve bu durum daha karmaşık yan etki profillerini beraberinde getirmektedir. Bu süreçte hemşireler, yalnızca güvenli ilaç yönetiminden sorumlu olmayıp; aynı zamanda toksisite izlemi, semptom yönetimi, hasta ve aile eğitimi, psikososyal destek sağlanması, palyatif bakım ve klinik araştırma süreçlerinin yürütülmesi gibi çok boyutlu roller üstlenmektedir. Hemşireler, tedaviye uyumu artırmak, komplikasyonları erken dönemde saptamak ve hastaların yaşam kalitesini korumak açısından merkezi bir konumda bulunmakta; multidisipliner ekip içinde koordinatör rolü üstlenerek bakım süreçlerinin etkinliğini güçlendirmektedir. Bu nedenle onkoloji hemşireliğinin güçlendirilmesi, hem tedavi başarısını hem de hasta deneyimini doğrudan etkileyen temel bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

4. ONKOLOJİ HEMŞİRELİĞİ VE BAKIM

Kanser vakalarının dünya genelinde giderek artış göstermesi, onkoloji hemşireliğinin gelişiminde belirleyici bir etken olmuştur. Kanserli bireyin bakım süreci, disiplinler arası bir yaklaşım gerektirmekte olup, onkoloji hemşiresi bu ekip içerisinde merkezi ve bütünleyici bir rol üstlenmektedir. Onkoloji hemşireliğinin temel amacı; toplumda kanserin önlenmesine katkı sağlamak, bireylerde sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını teşvik etmek, kanser tanısı alan birey ve ailesinin en yüksek düzeyde işlevselliğini sürdürmesini desteklemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu kapsamda onkoloji hemşireleri, hastalara ve ailelerine tedavi sürecinde bakım gereksinimlerine yönelik bilgi aktaran, tedavi ve bakımın gerekçelerini açıklayan ve bu bilgilerin anlaşılmasını sağlayan önemli sağlık profesyonelleri olarak görev yapmaktadır (Aydın, 2022).

Kanser süreci, tarama ve erken teşhisten başlayarak hastalıkla yaşamın sürdürülmesi ve yaşamın son dönemine kadar uzanan geniş bir deneyim alanını kapsamaktadır. Bu süreç, yalnızca bireyi değil, yakın çevresini ve sağlık ekibini

de çok boyutlu olarak etkilemektedir. Belirti, bulgu veya yan etki biçiminde ortaya çıkan tepkiler, bireyde fiziksel, duygusal ve sosyal düzeyde olumlu veya olumsuz etkiler yaratabilir. Özellikle semptomların uzun süre devam etmesi veya etkin bir şekilde yönetilememesi, tedaviye uyumsuzluk, yaşam kalitesinde azalma ve psikososyal sorunlara yol açabilmektedir. Onkoloji hemşiresi, semptomları, tedavi sürecini ve olası yan etkileri bütüncül bir yaklaşımla değerlendirerek doğru hemşirelik tanıları koyar, uygun girişimleri planlar ve sonuçları sistematik biçimde değerlendirir. Hasta sonuçlarını iyileştirmek için bu süreç, yalnızca klinik deneyime değil, aynı zamanda kanıta dayalı uygulamalara (KDU) dayanmalıdır. Kanıta dayalı uygulama; araştırma bulgularının, klinisyen uzmanlığının, hasta tercihleri ve uygulama ortamının olanaklarıyla bütünleştirilmesi sürecidir. Günümüzde KDU, hemşirelik bakımının kalitesini artırmakta, hasta güvenliğini güçlendirmekte ve klinik sonuçların iyileştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır (Aydın, 2022; Liebermann ve diğerleri, 2023; Mirzadeh ve diğerleri, 2025).

Onkoloji hemşiresi, bakım sürecinin başlangıcında hastanın durumunu sistematik biçimde değerlendirmelidir. Bu değerlendirme; vital bulgular, laboratuvar değerleri, semptom bildirimleri ve günlük yaşam aktivitelerinin fonksiyonel kapasitesini kapsamalıdır. Tedavi süreci boyunca hemşire, antineoplastik ilaçların hazırlanması, uygulanması ve izlenmesi gibi yüksek düzeyde teknik bilgi ve dikkat gerektiren uygulamaları yürütmektedir. Bu süreçte güvenlik ilkeleri titizlikle uygulanmalı, olası komplikasyonlar erken dönemde saptanmalı ve hasta güvenliği öncelikli olarak korunmalıdır. Ayrıca hemşire, hasta ve ailesine tedaviye ilişkin bilgilendirme yapmak, semptom yönetimini desteklemek ve psikososyal desteği sağlamak gibi kapsamlı sorumlulukları da yerine getirmelidir (Baykal, Seren ve Sokmen, 2009). Onkoloji hemşiresi, semptom yönetimi ve tedaviye bağlı yan etkilerin izlenmesinde proaktif bir rol üstlenmektedir. Bulantı, kusma, ağrı, hematolojik toksisiteler ve enfeksiyon riski gibi sorunların erken tanınması ve uygun girişimlerin zamanında uygulanması, hem hasta konforunun korunması hem de tedavi sürecinin sürekliliğinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Bunun yanı sıra, beslenme, sıvı-elektrolit dengesi, cilt ve mukoz bütünlüğünün korunması gibi destekleyici bakım gereksinimlerinin karşılanması da hemşirelik bakımının ayrılmaz bir bileşenini oluşturmaktadır. Hemşireler ayrıca, hasta ve ailesini bilgilendirmek, tedaviye uyumu artırmak, psikososyal

destek sağlamak ve multidisipliner ekip ile koordinasyonu sürdürmek gibi çok boyutlu sorumlulukları da üstlenmektedir. Bu kapsamlı yaklaşım, hem klinik sonuçların iyileştirilmesine hem de hastaların yaşam kalitesinin korunmasına önemli katkılar sağlamaktadır (Aydın, 2022; Garutti ve diğerleri, 2023; Teggart ve diğerleri, 2024). Onkoloji hemşiresinin temel sorumluluklarından biri, hasta ve aileye eğitim ve danışmanlık sağlamaktır. Bu süreçte hemşire, tedavi protokollerinin gerekçelerini, ilaçların olası yan etkilerini ve bunların yönetim stratejilerini, destekleyici bakım önerilerini, yaşam tarzı değişikliklerini ve psikososyal başa çıkma yöntemlerini açık ve anlaşılır bir şekilde aktarır. Etkili bilgilendirme, hastanın tedaviye uyumunu desteklemekle kalmayıp, bakım sürecine aktif katılımını da güçlendirmektedir. Ayrıca, iyi yapılandırılmış eğitim ve danışmanlık programları, hastanın bilinçli kararlar almasını kolaylaştırmakta, tedavi sürecine yönelik güvenini artırmakta ve hem klinik hem de yaşam kalitesi sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır. Hemşirelerin bu rolü, onkoloji bakımının bütüncül ve hasta odaklı bir şekilde yürütülmesinde kritik öneme sahiptir (Coban ve Yurdagül, 2014; Kamisli ve diğerleri, 2017).

Kanser tedavisi sürecinde hastaların deneyimlediği semptomlar, yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda psikolojik, sosyal ve spiritüel boyutlarıyla da önemli sağlık göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Onkoloji hemşiresi, bu semptomları sistematik ve bütüncül bir yaklaşımla değerlendirerek hastanın yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir. Semptom değerlendirmesi, hastanın öznel bildirimleri, klinik gözlemler, laboratuvar bulguları ve tedaviye bağlı yan etkilerin bütüncül biçimde ele alınmasını gerektirir. Ayrıca, hemşireler semptomların erken tanınması ve etkin yönetimi için düzenli izlem yapmak, uygun hemşirelik girişimlerini planlamak ve uygulamak, multidisipliner ekiple koordinasyonu sağlamak ve hasta ile ailesini bilgilendirerek tedaviye uyumu desteklemekle sorumludur. Bu yaklaşım, hem klinik sonuçların iyileştirilmesine hem de hastaların yaşam kalitesinin korunmasına önemli katkılar sağlamaktadır (Aydın, 2022; Temiz, 2022). Bu süreçte hemşireler, çeşitli geçerli ve güvenilir semptom değerlendirme araçlarını kullanarak hasta değerlendirmesini nesnel hâle getirmektedir. Örneğin, ağrı şiddetini belirlemek amacıyla Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) ve Görsel Analog Ölçek (VAS) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser hastalarının fiziksel, emosyonel ve sosyal işlevselliğini değerlendirmek için ise

EORTC QLQ-C30, Nightingale Symptom Değerlendirmesi ve ileri evre hastalarda Edmonton Symptom Değerlendirme Ölçeği (ESAS) tercih edilmektedir. Bu ölçeklerin sistematik ve düzenli kullanımı, semptomların erken tanınmasını, uygun hemşirelik girişimlerinin planlanmasını, tedaviye uyumun artırılmasını ve yaşam kalitesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca, bu değerlendirme araçları, hemşirelerin klinik kararlarını destekleyerek multidisipliner ekiple koordinasyonu güçlendirmekte ve hastaların bakım sürecine daha etkin katılımını teşvik etmektedir (Aktas, Walsh ve Kirkova, 2015; Teggart ve diğerleri, 2024; Temiz, 2022). Onkoloji hemşiresinin bu sürece aktif katılımı, semptom yönetiminde ve bakım kalitesinin artırılmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Uygulamada hemşire, hastanın bildirdiği semptomları klinik gözlemler ve laboratuvar bulguları ile doğrular, uygun hemşirelik girişimlerini planlar ve uygulamanın sonuçlarını değerlendirir. Böylece bakım süreci, yalnızca deneyime değil, aynı zamanda bilimsel kanıtlara dayalı sağlam bir temele oturtulmuş olur. Ek olarak, hemşireler bu yaklaşım sayesinde multidisipliner ekip ile koordinasyonu güçlendirir, hasta ve ailesinin sürece aktif katılımını destekler ve tedaviye uyumu artırarak klinik ve yaşam kalitesi sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlar (Temiz, 2022).

Bu bağlamda onkoloji hemşireliği, kanser hastalarının fiziksel, psikolojik ve sosyal gereksinimlerini bütüncül biçimde karşılayan, bilimsel kanıtlara dayanan bir uzmanlık alanı olarak tanımlanmaktadır. Symptom değerlendirme, yan etki yönetimi, hasta ve aile eğitimi, psikososyal destek sağlanması ve bakım planlarının uygulanması gibi süreçler, hemşirelik bakımının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Kanıta dayalı uygulamalarla desteklenen bu yaklaşım, tedaviye uyumu artırmakta, yaşam kalitesini yükseltmekte ve komplikasyon riskini azaltmaktadır. Ayrıca, onkoloji hemşireleri multidisipliner ekip içinde koordinasyonu sağlayarak bakım süreçlerinin etkinliğini güçlendirmekte ve hasta ile ailesinin sürece aktif katılımını desteklemektedir. Dolayısıyla onkoloji hemşireliği, yalnızca tedavi uygulamalarının yürütülmesi değil; hasta merkezli, güvenli, etkili ve bütüncül bakımın sağlanması açısından sağlık sisteminde vazgeçilmez bir uzmanlık alanı olarak kritik bir rol üstlenmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Onkoloji hemşireliği, kanser tedavisinin karmaşık ve çok boyutlu yapısı içinde hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal gereksinimlerini bütüncül biçimde karşılamayı amaçlayan bir uzmanlık alanıdır. Günümüzde farmakolojik tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi yeni yaklaşımların klinik pratiğe girmesi, hemşirelik rollerini daha kapsamlı ve nitelikli hâle getirmiştir. Bu durum, hemşirelerin yalnızca tedavi uygulayıcısı değil, aynı zamanda güvenli ilaç yönetimi, toksisite izlemi, hasta eğitimi, palyatif bakım ve araştırma süreçlerinde aktif rol alan profesyoneller olarak konumlanmasını gerekli kılmaktadır.

Kanser hastalarının yaşam kalitesini sürdürmeleri, tedaviye uyum göstermeleri ve semptomların etkin biçimde yönetilmesi, onkoloji hemşiresinin bilgi, beceri ve klinik gözlemlerine doğrudan bağlıdır. Kanıta dayalı uygulamaların benimsenmesi, hemşirelik bakımının niteliğini yükseltmekte, hasta güvenliğini güçlendirmekte ve tedavi sonuçlarını iyileştirmektedir. Bu bağlamda, hemşirelerin sürekli mesleki gelişim olanaklarına erişimi, güncel tedavi yaklaşımlarına ilişkin eğitim programlarının yaygınlaştırılması ve klinik rehberlerin etkin biçimde kullanılması önem taşımaktadır. Ayrıca, onkoloji hemşirelerinin semptom değerlendirme araçlarını sistematik biçimde kullanmaları, erken dönemde komplikasyonların tanınmasını ve uygun hemşirelik girişimlerinin planlanmasını kolaylaştıracaktır. Hasta ve aileye yönelik yapılandırılmış eğitim programlarının uygulanması ise tedavi sürecine aktif katılımı artırarak hemşirelik bakımının etkinliğini güçlendirecektir.

Sonuç olarak, onkoloji hemşireliği, modern kanser tedavisinin ayrılmaz bir bileşeni olarak yalnızca klinik bakım değil; güvenli, kanıta dayalı ve hasta merkezli bir sağlık hizmetinin sunulmasında da kritik bir role sahiptir. Bu nedenle hemşirelik uygulamalarının sürekli güncellenmesi, araştırmalarla desteklenmesi ve kurum politikalarıyla güçlendirilmesi, hem tedavi başarısını hem de hasta deneyimini doğrudan iyileştirecek temel bir gerekliliktir.

6. KAYNAKÇA

- Abel, M. K., Myers, E. L., Minkin, E., Tahir, P., Haynes, A. B., Wright, J. D., Rauh-Hain, J. A., & Melamed, A. (2023). Cancer-directed surgery in patients with metastatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized evidence. *Cancer Medicine*, 12(13), 14072–14083. <https://doi.org/10.1002/cam4.6061>
- Aktas, A., Walsh, D., & Kirkova, J. (2015). The psychometric properties of cancer multisymptom assessment instruments: A clinical review. *Supportive Care in Cancer*, 23(7), 2189–2202. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2732-7>
- Antonuzzo, A., Ripamonti, C. I., Roila, F., Sbrana, A., Galli, L., Miccinesi, G., ... Bossi, P. (2022). Effectiveness of a phone-based nurse monitoring assessment and intervention for chemotherapy-related toxicity: A randomized multicenter trial. *Frontiers in Oncology*, 12, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.925366>
- Aydın, Z. (2022). Onkolojide semptom yönetimi. In G. Temiz, N. Eroğlu, & S. Akın (Eds.), *Onkoloji hemşireliğinde semptom yönetimi* (pp. 1–20). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Basch, E., Deal, A. M., Dueck, A. C., Scher, H. I., Kris, M. G., Hudis, C., & Schrag, D. (2017). Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*, 318(2), 197–198. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156>
- Baykal, Ü., Seren, Ş., & Sokmen, S. (2009). A description of oncology nurses' working conditions in Turkey. *European Journal of Oncology Nursing*, 13(5), 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.04.004>
- Van Beek, F. E., Wijnhoven, L. M. A., Holtmaat, K., Custers, J. A. E., Prins, J. B., Verdonck-de Leeuw, I. M., & Jansen, F. (2021). Psychological problems among cancer patients in relation to healthcare and societal costs: A systematic review. *Psycho-Oncology*, 30(11), 1801–1835. <https://doi.org/10.1002/pon.5753>
- Blinman, P., King, M., Norman, R., Viney, R., & Stockler, M. R. (2012). Preferences for cancer treatments: An overview of methods and

- applications in oncology. *Annals of Oncology*, 23(5), 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr559>
- Bora, A. M., Piechotta, V., Kreuzberger, N., Monsef, I., Wender, A., Follmann, M., ... Skoetz, N. (2023). The effectiveness of clinical guideline implementation strategies in oncology: A systematic review. *BMC Health Services Research*, 23(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09189-x>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chabner, B. A., & Longo, D. L. (2011). *Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice* (11th ed., Vol. 3, pp. 424–425). Lippincott Williams & Wilkins.
- Challinor, J. M., Alqudimat, M. R., Teixeira, T. O. A., & Oldenmenger, W. H. (2020). Oncology nursing workforce: Challenges, solutions, and future strategies. *The Lancet Oncology*, 21(12), e564–e574. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30605-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30605-7)
- Choi, J.-W., & Hua, T. N. M. (2021). Impact of lifestyle behaviors on cancer risk and prevention. *Journal of Lifestyle Medicine*, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.15280/jlm.2021.11.1.1>
- Coban, G. I., & Yurdagul, G. (2014). The relationship between cancer patients' perception of nursing care and nursing attitudes towards nursing profession. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 1(1), 16–21. <https://doi.org/10.4103/2347-5625.135816>
- Dailah, H. G., Hommdi, A. A., Koriri, M. D., Algathlan, E. M., & Mohan, S. (2024). Potential role of immunotherapy and targeted therapy in the treatment of cancer: A contemporary nursing practice. *Heliyon*, 10(2), e24559. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24559>
- Erdal, S., Küni, A., Selçuk, S., & Can, G. (2024). Evaluation of toxicity associated with CAR-T cell therapy and nursing interventions. *Bezmialem Science*, 12(4), 470–478. <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2024.58815>

- Fanfani, F., Restaino, S., Ercoli, A., Chiantera, V., Fagotti, A., Gallotta, V., ... Scambia, G. (2016). Robotic versus laparoscopic surgery in gynecology: Which should we use? *Minerva Ginecologica*, 68(4), 423–430.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer today. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Ferrell, B. R., Temel, J. S., Temin, S., Alesi, E. R., Balboni, T. A., Basch, E. M., ... Smith, T. J. (2017). Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 35(1), 96–112. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1474>
- Gao, L., & Zhang, A. (2023). Low-dose radiotherapy affects the progression of anti-tumor response. *Translational Oncology*, 35, 101710. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101710>
- Garutti, M., Noto, C., Pastò, B., Cucciniello, L., Alajmo, M., Casirati, A., ... Puglisi, F. (2023). Nutritional management of oncological symptoms: A comprehensive review. *Nutrients*, 15(24), 1–26. <https://doi.org/10.3390/nu15245068>
- Guadamuz, J. S., Wang, X., Ryals, C. A., Miksad, R. A., Snider, J., Walters, J., & Calip, G. S. (2023). Socioeconomic status and inequities in treatment initiation and survival among patients with cancer, 2011–2022. *JNCI Cancer Spectrum*, 7(5), 1–10. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad058>
- Hamamoto, R., Komatsu, M., Yamada, M., Kobayashi, K., Takahashi, M., Miyake, M., ... Kaneko, S. (2025). Current status and future direction of cancer research using artificial intelligence for clinical application. *Cancer Science*, 116(2), 297–307. <https://doi.org/10.1111/cas.16395>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hudson, M. F., Oostdyk, A. M., Simmons, V. M., & Martin, J. C. (2023). Considering context in area-level socioeconomic status, cancer treatment initiation, and survival. *JNCI Cancer Spectrum*, 7(5), 24–27. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad078>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2022a). *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services.*

- <https://www.iarc.who.int/news-events/global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2022b). *Global cancer observatory*. <https://gco.iarc.who.int/en>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2023). *Putting an end to cancer before it can begin*. <https://www.iarc.who.int>
- Jadid, K. D., Cao, Y., Petersson, J., Sjövall, A., Angenete, E., & Matthiessen, P. (2023). Long-term oncological outcomes for minimally invasive surgery versus open surgery for colon cancer: A population-based nationwide study with a non-inferiority design. *Colorectal Disease*, 25(5), 954–963. <https://doi.org/10.1111/codi.16512>
- Jiang, H., Dong, Y., Zong, W., Zhang, X. J., Xu, H., & Jin, F. (2022). The relationship among psychosocial adaptation, medication adherence and quality of life in breast cancer women with adjuvant endocrine therapy. *BMC Women's Health*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01722-0>
- Johnson, L. A., & Rodts, M. (2025). Oral oncolytic therapy and the oncology nurse navigator: Maximizing patient education and follow-up. *Journal of Oncology Navigation & Survivorship*, 16(1).
- Kamisli, S., Yuce, D., Karakilic, B., Kilickap, S., & Hayran, M. (2017). Cancer patients and oncology nursing: Perspectives of oncology nurses in Turkey. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 20(9), 1065. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_108_16
- Kawka, M., Fong, Y., & Gall, T. M. H. (2023). Laparoscopic versus robotic abdominal and pelvic surgery: A systematic review of randomised controlled trials. *Surgical Endoscopy*, 37(9), 6672–6681. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10275-8>
- Kim, J., & Lee, H. J. (2025). Function preserving gastrectomy and quality of life. *Journal of Gastric Cancer*, 25(1), 247–260. <https://doi.org/10.5230/jgc.2025.25.e7>
- Köckerling, F. (2014). Robotic vs. standard laparoscopic technique -What is better? *Frontiers in Surgery*, 1, 10–13. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00015>

- Lamb, B., Green, J. S. A., Vincent, C., & Sevdalis, N. (2011). Decision making in surgical oncology. *Surgical Oncology*, 20(3), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.07.007>
- Li, M., Zhou, S., Dong, G., & Wang, C. (2024). Emergence of FLASH-radiotherapy across the last 50 years (Review). *Oncology Letters*, 28(6), 1–10. <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14735>
- Liebermann, E., Sego, R., Vieira, D., Cheng, Q., Xu, B., Arome, M., ... So, W. K. W. (2023). Roles and activities of nurses in cancer prevention and early detection in low- and middle-income countries: A scoping review. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 10(7), 100242. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2023.100242>
- Luu, N. M., Bui, T. T., Tran, T. P. T., Nguyen, T. H. T., & Oh, J. K. (2023). Combinations of lifestyle behaviors and cancer risk among Korean adults. *Scientific Reports*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40819-w>
- Marino, P., Mininni, M., Deiana, G., Marino, G., Divella, R., Bochicchio, I., ... Sanseverino, F. (2024). Healthy lifestyle and cancer risk: Modifiable risk factors to prevent cancer. *Nutrients*, 16(6), 1–28. <https://doi.org/10.3390/nu16060800>
- Mirzadeh, P., Pituskin, E., Au, I., Sneath, S., & Buick, C. J. (2025). Cancer immunotherapy: The role of nursing in patient education, assessment, monitoring, and support. *Current Oncology*, 32(7), 392. <https://doi.org/10.3390/curroncol32070392>
- Nunobe, S., & Hiki, N. (2017). Function-preserving surgery for gastric cancer: Current status and future perspectives. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2(9), 77–77. <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.09.07>
- Nwozichi, C., Ogunmuyiwa, A. O., & Ojewale, M. O. (2024). Nurses' roles in CAR-T therapy for B-cell malignancies and managing associated cytokine release syndrome. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(2), 100367. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2023.100367>
- Olson, J., Conroy, D. E., Mama, S. K., & Schmitz, K. H. (2024). Lifestyle behaviors and health-related quality of life in cancer survivors: A latent class analysis. *Health Education and Behavior*, 51(3), 341–351. <https://doi.org/10.1177/10901981231203978>

- Parreira, S., Burns, K., Moldawer, N., Zomordian, N., Bandali, N., Virdee, K., ... Wood, L. S. (2024). The role of nurses in the management of adverse events in patients receiving first-line axitinib plus immuno-oncology agents for advanced renal cell carcinoma. *Seminars in Oncology Nursing*, 40(1), 151545. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151545>
- Patel, R. B., Hernandez, R., Carlson, P., Grudzinski, J., Bates, A. M., Jagodinsky, J. C., ... Morris, Z. S. (2021). Low-dose targeted radionuclide therapy renders immunologically cold tumors responsive to immune checkpoint blockade. *Science Translational Medicine*, 13(602). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb3631>
- Pekmezci, H., Köse, B. G., & Akbal, Y. (2024). Nursing care from the perspective of cancer patients. *Journal of Nursology*, 27(2), 146–152. <https://doi.org/10.17049/jnursology.1443264>
- Rulten, S. L., Grose, R. P., Gatz, S. A., Jones, J. L., & Cameron, A. J. M. (2023). The future of precision oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16). <https://doi.org/10.3390/ijms241612613>
- Seibæk, L., Thaysen, H. V., & Lomborg, K. E. (2024). Non-curative surgical oncology: Postoperative needs and preferences. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 14(2), 208–214. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002789>
- Şentürk, S., Bıçak, D., & Akça, D. (2018). The problems of the cancer patient's relatives and nursing approach. *Health Care Academician Journal*, 5(1), 35. <https://doi.org/10.5455/sad.13-1517408238>
- Shadmanov, N., Aliyev, V., Bakir, B., Goksel, S., & Asoglu, O. (2025). Minimally invasive colon surgery for colon cancer: Long-term oncologic results from a 10-year follow-up study. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*, 35(4), 1–7. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000001378>
- Shah, K. D., Zhou, J., Roper, J., Dhabaan, A., Al-Hallaq, H., Pourmorteza, A., & Yang, X. (2025). Photon-counting CT in cancer radiotherapy: Technological advances and clinical benefits. *Physics in Medicine and Biology*, 70(10). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/add4ba>
- Siegel, R. D., LeFebvre, K. B., Temin, S., Evers, A., Barbarotta, L., Bowman, R. M., ... Olsen, M. M. (2024). Antineoplastic therapy administration safety standards for adult and pediatric oncology: ASCO-ONS standards.

- JCO Oncology Practice*, 20(10), 1314–1330.
<https://doi.org/10.1200/op.24.00216>
- Tang, X., Berger, M. F., & Solit, D. B. (2024). Precision oncology: Current and future platforms for treatment selection. *Trends in Cancer*, 10(9), 781–791. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.06.009>
- Teggart, K., Silva, A., Lopez, C. J., Bryant-Lukosius, D., Neil-Sztramko, S. E., & Ganann, R. (2024). Symptom management guideline implementation among nurses in cancer-specific outpatient settings: A scoping review. *Cancer Nursing*, 1–22.
<https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001414>
- Temiz, G. (2022). Semptom yönetiminde hemşirenin rolü. In G. Temiz, N. Eroğlu, & S. Akın (Eds.), *Onkoloji hemşireliğinde semptom yönetimi* (pp. 21–27). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Tokdemir, G., & Kav, S. (2017). The effect of structured education to patients receiving oral agents for cancer treatment on medication adherence and self-efficacy. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 4(4), 290–298.
https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_35_17
- Wang, L., Lynch, C., Pitroda, S. P., Piffkó, A., Yang, K., Huser, A. K., ... Weichselbaum, R. R. (2024). Radiotherapy and immunology. *Journal of Experimental Medicine*, 221(7), 1–17.
<https://doi.org/10.1084/jem.20232101>
- Wang, R., Hu, B., Pan, Z., Mo, C., Zhao, X., Liu, G., ... Yu, L. (2025). Antibody–drug conjugates (ADCs): Current and future biopharmaceuticals. *Journal of Hematology and Oncology*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/s13045-025-01704-3>
- World Health Organization (WHO). (2024). *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services*. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- World Health Organization (WHO). (2025). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Wu, Z., Xia, F., & Lin, R. (2024). Global burden of cancer and associated risk factors in 204 countries and territories, 1980–2021: A systematic analysis for the GBD 2021. *Journal of Hematology and Oncology*, 17(1).
<https://doi.org/10.1186/s13045-024-01640-8>

- Young, A. M., Charalambous, A., Owen, R. I., Njodzeka, B., Oldenmenger, W. H., Alqudimat, M. R., & So, W. K. W. (2020). Essential oncology nursing care along the cancer continuum. *The Lancet Oncology*, 21(12), e555–e563. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30612-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30612-4)
- Yuan, X., Liang, H., Fu, X., Yang, S., Xiang, C., & Chen, Z. (2025). Cytoreductive surgery with multimodal therapies in advanced or metastatic ovarian, colorectal, and gastric cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *World Journal of Surgical Oncology*, 23(1), 286. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03908-w>
- Yue, J., Wang, J., Chen, W., Yin, X., Du, H., & Wei, Y. (2024). Palliative surgery versus non-surgery of the solitary metastatic lesion in de novo metastatic breast cancer: A SEER based study. *Medicine*, 103(25). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038651>
- Zhang, Y. B., Pan, X. F., Chen, J., Cao, A., Zhang, Y. G., Xia, L., ... Pan, A. (2020). Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Cancer*, 122(7), 1085–1093. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0741-x>

BÖLÜM 5

ANAFİLAKSİ

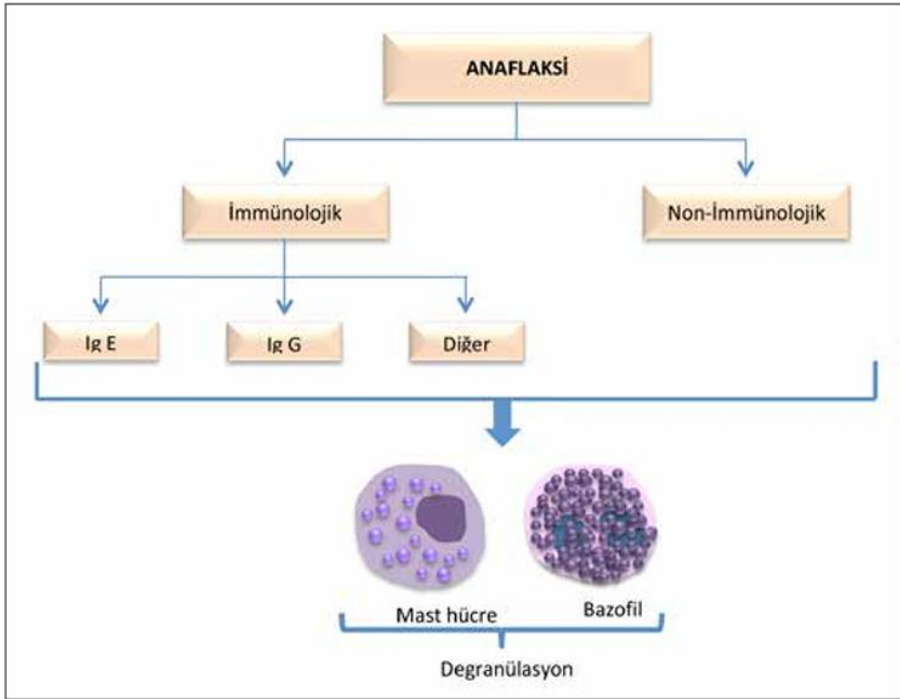
Dr. Öğr. Üyesi Zeliha DEMİR GİDEN¹, Doç. Dr. Ramazan GİDEN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956712>

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
z.dmr@hotmail.com

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı,
dr.ramazangiden@gmail.com

Anafilaksi, akut başlayan yaşamı tehdit eden sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanır. Anafilaksi mast hücresi mediatörlerinin ani salınımı sonucu gelişir (1). Genel olarak ilaçlara, gıdalara ve böcek sokmaları sonrası immünoglobulin E (IgE) aracılıklı reaksiyonlardan kaynaklansa da mast hücrelerinin ani, sistemik degranülasyonuna sebep olabilen herhangi bir ajana bağlı olarak da oluşabilir (2). Anafilaksinın sıklığı son dönemlerde artış göstermiştir (3). Bu da bütün hekimlerin anafilaksi vakaları ile karşılaşabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bütün hekimlerin yaşamı tehdit eden anafilaksinın semptom ve bulgularını bilmesi ve hızlıca primer tedavisini uygulaması gereklidir.



Şekil 1: Anafilaksi (3).

1-Epidemiyoloji

Anafilaksi insidansı tanı kriterlerine ve yaşa göre değişkenlik gösterebilir. Genel olarak yaşam boyu anafilaksi prevalansının %0.05-2.00 arasında olduğu tahmin edilmektedir (4). Anafilakside mortalite sıklığı ise, 0.35-1.06 milyon hasta/ yıl olarak bildirilmektedir. Anafilaksiye bağlı ölüm

sıklığı adölesan ve erişkinlerde çocuklarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (3).

2-Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler

Enfeksiyonlar, premenstruel dönem, ateş, fiziksel egzersiz, duygusal stres, beta blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü ilaçların kullanımı anafilaksi riskini arttırabilir. Gıdalar, çocuklarda anafilaksinin en yaygın tetikleyicisiyken, arı sokmaları ve ilaçlar orta yaşlı veya ileri yaştaki yetişkinlerde daha yaygın tetikleyicilerdir (3). Anafilaksiye neden olan arı zehri (venom) kaynakları (yaban arısı, bal arısı, sarıca arı ve ateş karıncaları vb.) bölgesel farklılıklar gösterebilir. Arı sokmalarına bağlı anafilaksi semptomları da çocuklar ve erişkinlerde farklılıklar gösterebilir. Ülkemizde daha çok bal arısı sokmalarına bağlı anafilaksi görülmektedir (5). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve antibiyotikler ilaca bağlı anafilakside ilk sıralarda yer almaktadır. Enzim replasman tedavileri, kemoterapi ilaçları, latex, biyolojik ajanlar, dezenfektanlar, genel anestezi maddelerle ve radyokontrast maddelerle de anafilaksi vakaları tanımlanmıştır (3).

3- Anafilaksi Tanı Kriterleri

Anafilaksi tanısı, öncelikle klinik semptom ve bulgulara ve akut atağın ayrıntılı bir tanımından önceki dakikalar ve/veya saatler içinde meydana gelen önceki faaliyetler de dahil olmak detaylı bir anamneze dayanır. Anafilaksinin seyri esnasında hastada klinik düzelme görülmesinden sonraki 72 saate kadar geçen süre içerisinde (ortalama 6-8 saat) reaksiyonun tekrar ortaya çıkma durumu söz konusu olabilmektedir. Bu duruma “bifazik anafilaksi” denilmektedir. Bifazik anafilaksinin şiddeti ilk reaksiyona göre hafif, benzer, çok daha ağır veya ölümcül olabilir (3). Anafilaksinin değişken ve atipik sunumlarının tanımak, adrenalini gibi etkili bir tedaviyi sağlamak için önemlidir. Yine anafilaksi durumunda hayat kurtarıcı olmayan antihistaminikler ve glukokortikoidler gibi ikinci basamak ilaçlara aşırı bağımlılığı azaltmak için kritik öneme sahiptir (6).

Günümüzde, anafilaksi esnasında hızlıca yükselen ve kesin tanıyı koyduran bir belirteç henüz yoktur. Anafilakside tanı temel olarak klinik bulgulara göre konulmaktadır. Laboratuvar testleri anafilaksi tanısında kısıtlı bir öneme sahip olmakla birlikte sadece anjiyoödem ve ürtiker olmaksızın hızlı

gelişen şok tablosunda laboratuvar testlerinin önemi daha fazla ön plana çıkmaktadır (3).

Anafilaksi tanısında laboratuvar tahlilleri oldukça sınırlıdır fakat şüpheli durumlarda, serum triptaz seviyesi ölçülebilir. Serum triptaz düzeyi anafilaksi semptomlarının başlamasından 15 dakika ila 3 saat sonra artar, 1-2 saat boyunca pik seviyede kalır, 24 saat sonra normal seviyesine döner. Triptaz düzeyinin yüksek olması anafilaksi tanısını destekler fakat normal olması anafilaksiyi dışlamaz. Şiddetli anafilaksi vakalarında serum triptaz düzeyinin daha sık yükseldiği tespit edilmiştir. Anafilaksi esnasında ard arda ölçülen serum triptaz düzeyi bir defa ölçülen düzeye göre tanıya daha fazla destek olduğu için ard arda triptaz ölçümü önerilmektedir. Bundan dolayı anafilaksi düşünülen olgularda, serum triptaz düzeyinin vücudun reaksiyondan sonraki ilk üç saat içinde ve reaksiyon tamamen düzeldikten 24 saat sonra olmak üzere, en az iki defa ölçülmesi gerektiği rapor edilmiştir. Bazal triptaz düzeyi akut dönemde ölçülen triptaz düzeyi, karşılaştırılmalıdır. Bazal değer triptaz değeri olarak hastanın belirtileri düzeldikten 24 saat sonra ölçülen düzey kabul edilmelidir (3).

Plazma histamin seviyeleri, genellikle anafilaksi semptomlarının başlangıcından itibaren 5 ila 15 dakika içinde zirveye ulaşır ve ardından N-metiltransferaz ve diamin oksidaz tarafından hızlı metabolizma nedeniyle 60 dakika içinde bazal seviyeye düşer. Yüksek plazma histamin seviyeleri, anafilaksi semptomları ve belirtileriyle ilişkilidir ve toplam serum triptaz seviyelerinden daha yüksek olma olasılığı daha yüksektir (7).

Anafilakside çoğunlukla, iki ve üstü organ sistem tutulumu ön plandadır. En sık görülen bulgular Tablo 1’de gösterilmektedir (3).

Tablo 1: Anafilaksinin belirti ve bulguları (3).

Sistemler	Belirti ve bulgular	Görülme oranı (%)
Deri ve mukoza	Kaşıntı, kızarıklık, morbiliform döküntü, ürtiker, anjiyoödem, göz yaşarması Konjonktival eritem, Dil, Dudak, uvula ve damakta kaşıntı ve şişlik	80-90
Solunum	Nazal: tıkanıklık, kaşıntı, hapşırık, akıntı Larinks: darlık hissi, disfoni, kaşıntı, seste kabalaşma, kuru/sert öksürük, stridor Akciğer: göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, derin öksürük, hışıltı/bronkospazm [azalmış pik ekspiratuar akış(PEF)] Siyanoz	70
Gastrointestinal	Karın ağrısı (kramp tarzında), disfaji, bulantı, kusma, ishal,	30-45
Kardiyovasküler	Çarpıntı, taşikardi, göğüs ağrısı, bradikardi, disritmi, baygınlık hissi, hipotansiyon, mental değişiklik, sfinkter kontrolünün kaybı, şok, kardiyak arrest	10-45
Nörolojik	Baş ağrısı, ölüm hissi, huzursuzluk, baş dönmesi, konfüzyon; bebek ve küçük çocuklarda ani davranış değişiklikleri (irritabilite, oyunu kesme, anne-babaya sıkıca yapışma, vb)	10-15
Diğer	uterus kasılmaları (puberta sonrası grupta), ağızda metalik tat	

2006 yılında, Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (NIAID) ve Gıda Alerjisi ve Anafilaksi Ağı (FAAN) tarafından düzenlenen bir konferansın ardından, uluslararası uzmanlardan ve 13 profesyonel, hükümet ve meslek dışı kuruluştan temsilcilerden oluşan çok disiplinli bir grup tarafından anafilaksi tanı kriterleri yayınlanmıştır. Kriterler, klinisyenlerin anafilaksiyi oluşturan

semptom ve belirtilerin tüm yelpazesini tanımlarına yardımcı olmak üzere tasarlanmıştır (8)

Bu grup, birbirinden farklı bir klinik tabloyu ifade eden anafilaksi için üç tanı kriteri belirledi Aşağıda bahsi geçen üç kriterden herhangi biri karşılandığında anafilaksi olasılığı oldukça yüksek orandadır (8).

Kriter 1 — Deriyi, mukozal dokuyu veya her ikisini birden içeren bir hastalığın akut başlangıcı (dakikalar ile birkaç saat içinde) (örn. Kaşıntı/kızarıklık, yaygın kurdeşen, şişmiş dudak-dil-uvula) ve aşağıdakilerden en az biri :

- Solunum yetersizliği [örneğin, hırıltı/bronkospazm, dispne, stridor, azalmış pik ekspiratuar akış (PEF), hipoksemi]

veya

- Düşük tansiyon (BP) veya ilişkili son organ malperfüzyonu semptomları ve belirtileri (örn. hipotoni, senkop, inkontinans)

Anafilaktik atakların %90'ına kadarında deri semptomları ve belirtilerinin mevcut olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bu kriter tanı koymada sıklıkla yardımcı olacaktır.

Kriter 2 — Hastanın olası alerjenine maruz kalmasından hemen sonra (dakikalar ile birkaç saat arasında) aşağıdakilerden ikisinin veya daha fazlasının ortaya çıkması:

- Cilt-mukoza dokusunun tutulumu (örneğin, Kaşıntı/kızarıklık, yaygın kurdeşen, şişmiş dudak-dil-uvula)

- Solunum yetersizliği [örneğin, hırıltı/bronkospazm, dispne, stridor, azalmış pik ekspiratuar akış (PEF), hipoksemi]

- Düşük tansiyon (BP/kan basıncı) veya ilişkili son organ malperfüzyonu semptomları ve belirtileri (örn. hipotoni, senkop, inkontinans)

- Kalıcı gastrointestinal semptomlar ve bulgular [örneğin, karın ağrısı (kramp şeklinde), kusma]

Kriter 2, cilt semptomları, solunum semptomları ve düşük kan basıncına ek olarak gastrointestinal semptomları da kapsar. Alerjen olabilecek bir maddeye maruz kalan hastalara uygulanır.

Kriter 3 — Hastanın tanımlanmış bir alerjene maruz kalmasından sonra tansiyonunda düşme (dakikalar ile birkaç saat arasında):

- Yetişkinlerde düşük kan basıncı, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması veya kişinin başlangıç değerine göre yüzde 30'dan fazla düşüş olması olarak tanımlanır.

- Bebeklerde ve çocuklarda düşük tansiyon, düşük sistolik BP (yaşa bağlı) veya sistolik BP %30'dan fazla azalma olarak tanımlanır.

Çocuklarda düşük sistolik BP şu şekilde tanımlanır:

- 1 aydan 1 yaşına kadar 70 mmHg'nin altında
- 1 ila 10 yaş arasında (70 mmHg + [2 x yaş])'dan az
- 11 ila 17 yaş arasında 90 mmHg'den az

Kriter 3'ün, yalnızca bir organ sisteminin etkilendiği anafilaktik atakları tespit etmek için tasarlandığını ve alerjik olduğu bilinen bir maddeye maruz kalan hastalara uygulandığını unutmamak gerekir.

Bu kriterlerden hiçbirini karşılamayan ancak adrenalin uygulamasının uygun olduğu hastalar da olacaktır (8).

Dünya Alerji Örgütü (WAO), yukarıdaki üç kriterin özelliklerini iki kriterde birleştirerek tanıyı basitleştirmeyi amaçlayan 2020 yılında değiştirilmiş kriterler önerdi (1).

Bu düzeltilmiş kriterlere göre, aşağıda bahsi geçen kriterlerden herhangi **biri karşılandığında anafilaksi ihtimali epey yüksektir (1)**.

Kriter 1 — Hastalığın ani başlangıcı ve aynı anda deri, mukoza dokusu veya her ikisinin de tutulumu (örn. Kaşıntı/kızarıklık, yaygın kurdeşen, şişmiş dudak-dil-uvula) ve aşağıdakilerden en az biri:

- Solunum yetmezliği (örn. dispne, hırıltılı solunum-bronkospazm, stridor, azalmış pik ekspiratuar akım, hipoksemi)

- Dolaşım bozukluğu: Kan basıncında azalma veya distal organ işlev bozukluğuna bağlı belirtiler (örn. çökme, idrar kaçırma, hipotoni, senkop)

- Bilhassa gıda harici alerjenlere maruz kaldıktan sonra şiddetli gastrointestinal belirtiler [örn. karın ağrısı (şiddetli kramplı), tekrar eden kusmalar]

Kriter 2 — Özgün cilt tutulumu olmasa bile, bilinen veya olasılığı yüksek bir alerjene maruziyetten sonra hipotansiyon, bronkospazm veya laringeal tutulumun akut başlangıcı (dakikalar ila birkaç saat):

●**Hipotansiyon** – Hipotansiyon şu şekilde tanımlanır:

•**Yetişkinler ve 10 yaş üstü çocuklar** – Sistolik kan basıncında kişinin başlangıç değerine göre %30'dan fazla düşüş **veya** sistolik kan basıncında <90 mmHg.

•**Bebekler ve 10 yaş altı çocuklar** – Sistolik kan basıncında kişinin başlangıç değerine göre %30'dan fazla düşüş **veya** :

-**1 ay - 1 yaş arası** – 70 mmHg'den az.

-**1-10 yaş arası** – (70 mmHg + [2 x yaş])'dan az.

-**11-17 yaş arası** – 11-17 yaş arasında 90 mmHg'nin altında.

●**Bronkospazm** – Bronkospazm tanımı, yutulmadığı halde "inhalasyon" reaksiyonlarına neden olduğu düşünülen yaygın inhalant alerjenler veya gıda alerjenleri tarafından tetiklenen alt solunum yolu semptomlarını kapsamaz.

●**Larenks tutulumu** – Larenks tutulumuna örnek olarak stridor, ses değişiklikleri ve odinofaji verilebilir.

4-Tedavi

Anafilaksi hızla teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur. Öncelikli olarak, anafilaksiyi tetikleyen madde (ilaç veya terapötik ajan gibi) ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Hava yolu, solunum, dolaşım sistemi, mental durum ve cilt değerlendirilmelidir. Anafilaksi kriterleri sağlandığında kas içine (im) adrenalin uygulanmalıdır (3). Rutin pratikte steroidler yaygın olarak primer anafilaksi tedavisi olarak ve özellikle bifazik anafilaksiyi önlemek için kullanılmaktadır. Fakat, akut dönemde steroidlerin yararlı olmadıklarına dair pek çok kanıt vardır ve anafilaksi tedavisinde steroidlerin adrenalin yerine kullanımları hasta için büyük bir risk oluşturabilir (9). Anafilaksi de primer tedavi im adrenalinidir ve adrenalin tüm semptomlarda

etkilidir (9). Hasta bifazik anafilaksi riskine karşı en az 8 saat yatar pozisyonda takip edilmelidir (10). Bifazik anafilaksi ortaya çıkarsa tedavi tekrar aynı şekilde uygulanmalıdır. Hastada bronkospazm, larengeal tutulum (stridor, ses değişikliği, odinofaji) ve dolaşım bozukluğu saptanırsa yatış verilerek 24 saat takibi yapılmalıdır(10).

Anafilaksi'de tedavi yaklaşımı kısaca aşağıdaki şekilde olmalıdır (10).

1. Hastanın antijenle teması kesilmelidir.

2. 1/1000'den (1mg/1mL) 0,01 mg/kg adrenalin intramüsküler (im.) uyluk ön-yan yüzüne

- 12 yaş üstünde tek uygulamada maksimum: 0,5 mg adrenalin im.
- 12 yaş altında tek uygulamada maksimum: 0,3 mg adrenalin im.
- Uygulama zamanını kaydedilmeli. Lüzum halinde 5-15 dakikada bir doz tekrarlanır.

3. Hasta genel olarak değerlendirilmeli: Mental durum, hava yolu, solunum, dolaşım, deri ve vücut ağırlığı

4. Hastaya uygun pozisyon verilmeli (sırtüstü yatırılmalı, alt ekstremiteleri yükseltilmeli ancak nefes almada zorlanıyorsa oturmasına izin verilmeli, hamile ise sol tarafına yatırılmalı)

5. İl yardım aktive edilmeli (hastanede mavi kod/resüsitasyon ekibi, hastane dışında acil sağlık hizmetleri =112)

* 1., 2., 3., 4.,ve 5. basamaklar aynı anda hızlıca yapılmalıdır.

6. İhtiyaç halinde oksijen tedavisi verilmeli (6-8 L/dk; yüz maskesi veya orofarengeal airway ile)

7. İntravenöz (IV) sıvı infüzyonu

- Serum Fizyolojik (SF) veya Ringer Laktat (RL)
- Çocuk: 10 mL/kg (Gerekirse 20 mL/kg bolus)
- Erişkin: 1-2 Litre (ilk 5 dakikada 5-10 mL/kg), İV hızlı infüzyon (ilk 1 saatte olası en büyük kateter olası en büyük vane)

* Her hastaya en az bir defa 20 mL/kg ıv sıvı infüzyonu hemodinamik unstabilitesi olup olmamasına bakılmaksızın uygulanabilir.

8. Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı her aşamada göz önünde tutulmalı.

9. Hasta monitörize bir şekilde izlenmeli; [EKG, pulse oksimetre, tansiyon, idrar çıkışı takibi (şok ve şiddetli hipotansiyon durumunda)]

10. Antihistaminikler

- Difenhidramin veya Feniramin: Çocuk yaş grubunda; 1 mg/kg (max: 50 mg) 10 dk'dan uzun sürede gidecek şekilde , Erişkin yaş grubunda; 25-50 mg iv infüzyon 5 dk'dan uzun sürede olacak şekilde.

- Famotidin: Çocuk yaş grubunda; 0.25 mg/kg (max: 20 mg) iv infüzyon 2 dk'dan uzun sürede olacak şekilde, Erişkin yaş grubunda; 20mg iv 2 dk'dan uzun sürede olacak şekilde

11. Kortikosteroidler

- Çocuk yaş grubunda: Metilprednizolon 1 mg/kg (max: 125 mg)) iv infüzyon

- Erişkin yaş grubunda: Metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün (veya eşdeğeri)) iv infüzyon

12. İm Adrenalin tedavisine dirençli pulmoner bronkokonstrüksiyon durumunda salbutamol (0,15 mg/kg) inhaler, 15-20 dk. ara (maksimum 6 defa) ile verilebilir

13. Üst solunum yolunda obstrüksiyon olması halinde inhaler adrenalin verilebilir (0.5 mL/kg (max:5 mL) (1/1000 adrenalin)

14. Glukagon: Özellikle beta blokör kullanan hastalarda adrenalin tedavisine yeterli yanıt olmaması halinde

- Çocuk yaş grubunda: 20-30 mcg/kg (max:1 mg) 5 dk'dan daha uzun sürede iv infüzyon (sonra 5-15 mcg/dk iv infüzyon)

- Çocuk yaş grubunda: 1-5 mg 5 dk'dan daha uzun sürede iv infüzyon (sonra 5-15 mcg/dk iv infüzyon)

15. İki defa im adrenalin ve iv sıvı (SF, RL) replasmanına rağmen hastada hipotansiyon ve şok bulguları devam ediyorsa (Dirençli Anafilaksi) adrenalin infüzyonu başlanır.

- 1/1000'lik adrenalin 1mg (1000 mcg) , 250 mL %5 Dekstroz veya SF içinde 1-4 mcg/dk infüzyon olacak şekilde verilir, dozu kan basıncı yanıtına göre ayarlanır. Maksimum 10 mcg/dk doza kadar çıkılır. Dirençli Anafilakside hasta yoğun bakımda izlenmeli.

Dirençli anafilakside düşünülecek diğer tedaviler;

- Vazopressin, atropin, metilen mavisi ve dopamin gibi tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

5-Korunma

Anafilaksiyi tamamıyla engellemek mümkün değildir. Birçok hastalıkta olduğu gibi anafilakside de hastalığın eğitimi ile risk azaltılabilir. Daha önce anafilaksi geçirmiş hastalara mutlaka bir anafilaksi eylem planı oluşturulmalıdır. Hastalara ve hasta yakınlarına bu konuda mutlaka eğitim verilmelidir. Hastaların alerjileri konusunda bilgilendirici kartlar veya bilezikler oluşturulmalıdır (3,9). Tüm bu koruyucu önlemler için hastalar mutlaka bir Alerji ve İmmünoloji uzmanına yönlendirilmelidir

KAYNAKLAR

- 1- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, ve diğerleri. Dünya alerji örgütü anafilaksi kılavuzu 2020. Dünya Alerji Organı J 2020; 13:100472.
- 2- Yu JE, Lin RY. Anafilaksi Epidemiyolojisi. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 54:366.
- 3- Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM, et al. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. Asthma Allergy Immunology 2018;16 (Suppl. 1):01-62.
- 4- Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 54:366-74.
- 5- Buyuktiryaki B, Hela F, Ozturk AB, et al. Clinical features, severity, and immunological changes during venom immunotherapy in children and adults. Allergy Asthma Proc. 2024;45(4):276-283.
- 6- Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000; 30:1144.
- 7- Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:144.
- 8- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:391.
- 9- Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy 2022; 77:357-77.
- 10- Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmunoloji Derneği Anafilaksi Cep Rehberi 2021.https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2021/03/Anafilaksi-CepRehberi_2021.p (ileri okuma için)

BÖLÜM 6

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM FİZYOLOJİSİ

Dr.Öğr.Üyesi Ayşe BULUT¹

Uzm.Dt. Ömer Can MANAV²

Dr.Öğr.Üyesi Melis Büşra AŞKIN³

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956767>

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi ,Fizyoloji , YOZGAT, TÜRKİYE. draysebulut@gmail.com, orcid id: 0000-0002-3893-5691

² Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi , Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, ANKARA , TÜRKİYE. canmanav@hotmail.com, orcid id: 0000-0002-1688-8484

³ Yozgat Bozok Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Bölümü, YOZGAT, TÜRKİYE. melisaskin@gmail.com, orcid: 0000-0002-5487-2045

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM FİZYOLOJİSİ

Temporomandibular eklem bilateral, diartroidal (iki eklem kemik bileşenine sahip; altta mandibulanın ramusunun uzantısı olan kondil başları, üstte temporal kemiğin glenoid fossa ve artiküler eminensi), ginglimoartroidal (menteşe ve kayma hareket bileşenine sahip), sinoviyal membranla çevrili ve serbestçe hareket edebilen bir eklemdir (David ve Elaverasi, 2016).

TME bazı benzersiz özelliklere sahiptir:

- (1) Eklem yüzeyleri hyalin kıkırdak ile değil, fibroelastik doku ile kaplıdır,
- (2) Kondiler kıkırdak, mandibulanın genel büyümesine önemli ölçüde katkıda bulunan bir büyüme merkezi olarak kabul edilir,
- (3) TME bilateral olarak işlev görür ve okluziyondan etkilenebilir
- (4) Tüm eklem hareketleri sırasında hareket edebilen ve bir amortisör olarak işlev gören sağlam bir diske sahiptir (David ve Elaverasi, 2016).

Artiküler Disk

Eklem diskinin temel işlevi, hareket sırasında bir yastık görevi yapmaktır (Kuroda, 2009). Disk üç katmandan oluşur: Anterior band, intermediat bölge ve posterior band (Aciri, 2019, Fonseca, 2000). Disk esas olarak kollajen ve elastik lifler, yüksek moleküler ağırlıklı kondroitin sülfat proteoglikan (CSPG) ve sudan oluşur (Scapino RP, 2006). Diskin medial kısmı en ince kısımdır, ancak yükleme sırasında yüksek stresle başa çıkmasına izin veren en yüksek yoğunlukta kollajen lifleri içerir (Detamore MS and Athanasiou KA, 2003). Kollajen lifler, diskin merkezinde anteroposteriora yönlendirilmiş hem kalın hem de ince liflerden oluşur. Diskin distal kısımlarında, lifler dış kenara paralel uzanır ve diskin çevresini takip eden bir halka oluşumuna neden olur (Detamore MS and Athanasiou KA, 2003, Kim KW. 2003, Minarell AM and Liberti EA 1997). Hacimce baskın kollajen tip I olmak üzere diskte kollajen I, II ve III mevcuttur. Kollajen, hidrate diskin ağırlığının %37'sini oluşturan diskin temel materyalidir (Scapino RP, 2006). Hacimsel olarak baskınlığı nedeniyle, tip I kollajen bileşeninin, streslerin diskte dağıtılma şekli üzerinde güçlü bir etkiye sahip olması beklenir [Allen and Athanasiou, 2006]. Kollajen içine gömülü, elastin ve glikozaminoglikanlar (GAG) diskin kuru ağırlığının sırasıyla %3-7 ve %1-10'unu oluşturur (Detamore MS, 2005). Tip II kollajen, pericellüler olarak tip I kafes aralıklarında bulunur ve CSPG ile birlikte, iç kısmından daha

çok disk yüzeylerine doğru dağıtılır. Disk, yük altında doğrusal olmayan bir şekilde viskoelastiktir. Bu özellik büyük ölçüde, CSPG-tip II kolajen matrisinin suya olan afinitesi ve CSPG-tip II matrisi boyunca su akışına sürtünme direncinin ve tip II matrisi kısıtlayan tip I kollajen kafesinin organizasyonunun bir sonucudur. Diğer kollajenler de mevcuttur, ancak doğrudan önemi yoktur (Scapino RP, 2006). Elastin lifler, genellikle kollajene paraleldir ve yüklendikten sonra diskin şeklini geri kazanmaya yardımcı olur. Kıkırdak ve fibrokartilajda; keratan sülfat, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat ve hyaluronik asit oldukça önemli yer teşkil ederler (Detamore MS and Athanasiou KA, Ali 1995). GAG'ler esas olarak intermediate bölgede bulunur. Daha çok yüklemeye dayanıklı alanlarda dağılmış olan glikozaminoglikanlar, negatif yüklüdür ve bu yükler suyu harekete geçirir. Böylece, disk ya da kondiler kıkırdak deforme olarak veya su salınımı oluşarak uygulanan stres azaltılır. Baskı azaldıktan sonra, su içeriği yeniden düzenlenir ve doku orijinal haline döner. GAG'ler bu rolü hiyalin kartilajda yerine getirdiği için diskin basınca dayanıklılığını geliştirdiğine inanılmaktadır (Detamore MS, 2005, Ali, 1995). Sinoviyumdan türetilmiş mezenkimal kök hücreler (SDSC'ler), kondrositlerle aynı özellikleri gösteren kıkırdak oligomerik matriks proteini, bağ proteini ve glikozaminoglikanları (sGAG) sentezleyebilir [Recklies, 1998]. TME-SDSC'lerin çok potansiyelli farklılaşma yeteneği vardır [Li, 2005, Liu, 2011].

Diskin, vaskülarizasyonu ve innervasyonu olmayan fibrokartilaj yapısı vardır. Diskin yapısını oluşturmaktan sorumlu hücreler, %30 kondrosit ve %70 fibroblast oranına sahip kondrositler ve fibroblastlardır (Detamore MS 2006, Acri, 2019). TME diskinin hücre yoğunluğu 681 ± 197 hücre/mm²'dir ve diskin medial-lateral kısımlarında biraz daha yüksek hücre konsantrasyonu bulunabilir. Doğal kondrositler, fibrokondrositler olarak da adlandırılır. Çünkü bu hücreler, artiküler kondrositlere benzer pericellüler matriks kapsülü göstermezler (Almarza 2004).

Diskin medial ve lateral ligamentleri kollagenözdür, iyi derecede vaskülarizasyonu, innervasyonu vardır ve fibroelastik yapıya sahiptirler. Lateral hareketler sırasında disk ve kondile destek olurlar (Fonseca 2000). Elastini travma süresince salgılanan serbest elastazın etkisinden korumak için disk ve ligament hücreleri, proteaz inhibitörü salgırlar (Ali, 1995).

Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal membran, TME'in iç kısmını ve disk ligamentlerinin artikülasyona gelmeyen yüzeylerini örter. RNA içerikleriyle de farklı olan, birbirleriyle bağlantılı olmayan iki tip hücre vardır;

- Fibroblastlar gibi görünen B tipi ya da S tipi hücreler, subintimal kollagen, proteoglikanlar ve sinoviyal sıvının glikoproteinlerini salgılar
- Makrofajlar olan A tipi ya da M tipi hücreler, büyük miktarda lizozomlar, serbest ribozomlar ve Golgi kompleksinden oluşurlar ve fagositozda aktiftirler (Fonseca 2000).

Her iki hücre tipi de sinoviyal sıvı içerisine eklem yüzeylerini fibröz adezyonlardan korumak için kollagenaz ve elastaz salgılarlar (Dijkgraaf 1996).

Sinoviyal sıvı, üst eklem boşluğunda 1,2 ml, alt boşlukta ise 0,9 ml'dir (Toller 1961). Sıvının negatif intraartiküler basıncı vardır (Roth 1984). Sinoviyal sıvı, münöz glikoproteinler, serum albümini, fosfolipidler, hyaluronik asit (HA) ve süperfacial zone protein (SZP) gibi çeşitli moleküller içerir. SZP, lubrikin veya proteoglikan 4 (PRG4) moleküllerine homologdur. Bunlar arasında HA, sinovyal sıvıya viskozite kazandırır ve fluid film lubrikasyonunda (sıvı tabaka yağlanması) önemli bir bileşendir. HA'nın fazla miktarı ve negatif yükü, yapısal sıvı dinamiklerine katkıda bulunur (Benz, 2004). Diğer taraftan, SZP de, sinovyal eklemlerin lubrikasyonunda çok önemli bir faktördür (Schumacher, 1994). SZP, yüksek temas basıncı ve düşük kayma hızı altında eklem yüzeylerinin boundary lubrikasyonunu (sınırlayıcı yağlanma) sağlar (Jay, Tantravahi, 2001).

Sinoviyal Sıvının Görevleri

Sinoviyal eklem olarak adlandırılan TME'de sinoviyal döşemeyi oluşturan özelleşmiş endotelial hücreler, tüm eklem kavitelerini dolduran sinoviyal sıvıyı üretirler. Sinoviyal sıvı, eklemin artiküler yüzeyinde dokulara metabolik gereksinim kaynağı ve ayrıca lubrikant görevi yapmaktadır. Sinoviyal sıvının, hareket süresince sürtünmeyi azaltıcı etkisi vardır (Okeson 2003).

Genel olarak kabul edilen sinovyal eklemlerin yağlama mekanizmaları, fluid film ve boundary lubrikasyondur. Eklem lubrikasyonunun primer mekanizması olan boundry lubrikasyon, eklemlerde sürtünmeyi engeller. Uzun süreli aşırı yüklemekten sonra, eklem yüzeyleri arasında oluşan sert temasta

boundary lubrikasyon devreye girer. Reses bölgelerde ve sınır bölgelerde bulunan sinoviyal sıvı eklem hareketinde ortaya çıkar. Artiküler yüzeylere baskı uygulayarak lubrikasyon sağlar. Fluid film lubrikasyon ise baskın mekanizmadır ve eklemler aşırı olmadığı sürece yüklemeye dayanabilir. Eklem fonksiyonunda artiküler yüzeylerde kuvvet oluşur ve az miktarda sinoviyal sıvı absorbe edilir ve karşılıklı metabolik değişim meydana gelir. Kompresyon basıncı altında az miktarda serbest kalan sinoviyal sıvı lubrikant görevi yapar. Hareketsiz, komprese eklemde az oranda sürtünmeyi elimine eder, ancak uzamış kompresyon kuvvetleri bu kaynağı tüketir (Tanaka ve ark. 2008, Okeson 2003).

İnflamatuar Biyomarkerlar

Biyomarker (biyobelirteç), "normal biyolojik süreçler, patojenik süreçler veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özelliği" ifade eder [Gozal, 2012]. İdeal bir biyomarkerda, teşhis konulan tüm hastalarda bulunması (örn., yüksek duyarlılık ve özgüllük), hastalık özgüllüğü, belirgin klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce tespit etme ve uygun tedaviden sonra geri döndürülebilirlik gibi birkaç kritik özellik bulunmalıdır [Mayeux, 2004]. Sitokinler, kritik ve şiddetli inflamasyonun temel polipeptid mediyatörleridir [Feghali, 1997].

Bu bölüm, temporomandibular eklem bozukluklarının (TMD) biyobelirteçleri hakkındaki son güncellemelerin kapsamlı bir incelemesini sunmaktadır.

TMD'ler için önemli, potansiyel diyagnostik markerlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: TMD'lerdeki potansiyel diagnostik markerlar

Örnek Tipi	Potansiyel Diagnostik Markerlar
TME sinoviyal fibroblastlar	IL-6, Leptin ve reseptörleri (Ob-Rb), IL-1 β , IL-8
Sinoviyal sıvı	IL-1b, IL-1 β , sIL-1R, IL-2, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12p35, IL-12p40, IL-17, TNF- α , TNF- β mRNA'ları, sTNFR1, sTNFR2, Agrekan, VEGF-A, GM-CSF, INF, VEGF, EG-VEGF/PK1, D6, IFN- α , Angiogenin, BDNF, FGF-4, FGF-9, IGFBP-2, MIP-1 β , OPG, PARC, TGF-1 β , TGF- β 2, TIMP-2, OCIF/OPG, TIMP-1, IFN- γ
Sinoviyal sıvı ve kan	TNF, sTNFR2, ACPA
Sinoviyal biyopsiler	IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , IL-ra, TGF- β

ACPA: anti-sitrüline peptit antikorları, sIL-6R: çözünebilir IL-6 reseptörü, GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, EG-VEGF/PK1: endokrin bezden türetilmiş vasküler endotel büyüme faktörü / prokineticin-1, BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, PARC: pulmoner ve aktivasyonla düzenlenen protein, OCIF: steoklastogenezis inhibitör faktör, OPG: osteoprotegerin, FGF: fibroblast büyüme faktörleri, TIMP: metaloproteinazların doku inhibitörleri, VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü (Zwiri, 2020, Xiong, 2019, Yang, 2019, Watanabe, 2017, Ahmed, 2015, Wake, 2013, Nogami, 2013, Kim, 2012, Herr, 2011, Kaneyama, 2010, Lee, 2010, Hamada, 2008, Vernal, 2008, Kardel, 2006, Matsumoto, 2006, Matsumoto, 2005, Kaneyama, 2005, Kaneyama, 2004, Nishimura, 2004, Kardel, 2003, Kaneyama, 2003, Kaneyama, 2002, Shinoda, 2000, Fang, 1999, Takahashi, 1998, Kubota, 1998, Fu(a), 1995, Fu (b), 1995)

Sitokinler

Sitokinler, organizmada hematopoetik hücrelerin, inflamatuvar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesi, yara iyileşmesi gibi hemen hemen tüm genel sistemik reaksiyonlarda işlev yapan, uyarılmış lenfositler, monositler ve

makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salınan, peptit veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti molekülleridir (Sözmen, 2002).

Fonksiyonlarına göre, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu moleküller, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve diğer kemokinler pro-inflamatuvar sitokinler ve IL-10 ve transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi anti-inflamatuvar araçlar içeren kompleks immünolojik ağlar olarak işlev görür. İnflamatuvar değişikliklerin oluşması ve patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler rol alırlar (Sözmen, 2002, Tuğlu, 2003, Feghali, 1997). IL-6, yalnızca genel sitokin ağının düzenlenmesinde değil, aynı zamanda eklem tahrip edilmesinde doğrudan bir rol oynadığı için de önemlidir (Kaneyama, 2002). IL-8, nötrofiller ve T lenfositler için en güçlü kemoatraktanlardan biridir (Kaneyama, 2002).

Pro-inflamatuvar sitokinler, TME hastalıklarının patolojisine önemli katkıda bulunur. TME hastalıklarında pro-inflamatuvar sitokinler, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p ve TNF- α 'nın konsantrasyonları oldukça yüksektir; bu sinovitis ve matrismetalloproteinazların (MMP) üretimine yol açar. Sitokinlerin etkileri hedef dokuya bağlıdır. Eklemdeki fibroblast benzeri sinoviyositler, kırıkta yıkımın ana etkenleri olarak kabul edilirler ve sitokinler ve degradatif enzimler üreterek enflamasyonu sürdürürler (Ritchlin, 2000).

Yüksek dereceli proinflamatuvar sitokinler genellikle OA ve internal düzensizlik (ID) dahil olmak üzere TMD semptomları ile ilişkilidir [Campos, 2006]. Bu mediatörler, proteinazları ve diğer inflamatuvar molekülleri serbestleterek eklem kıkırdak ve kemik degradasyonuna (bozulması) katkıda bulunur. Proinflamatuvar sitokinler, TME dokusunun inflamasyonu ile ilişkilidir [Campos, 2006].

Interlökin-1 (IL-1)

IL-1 sistemi, IL-1 reseptörlerinin, ko-reseptörlerinin, alt kategorilerinin ve endojen antagonistlerin oluşumuna yol açan minimum 21 ayrı molekülden oluşur [Krumm, 2014]. Mononükleer fagositler, sinoviyal hücreler, bazı epitelium hücreleri ve temel olarak makrofajlardan üretilen IL-1'in, IL-1 α , IL-1 β ve IL-1ra olmak üzere üç formu vardır. İnflamatuvar reaksiyonlar ve immün cevabın erken safhasında görülürler. Spesifik olarak, IL-1ra competitive

reseptör inhibitörü rolünü oynayarak proinflamatuvar fonksiyonları önlerken, IL-1 α ve IL-1 β proinflamatuvar etkilere yol açar [Kaneyama, 2005, Garlanda, 2013a]. Osteoblastları ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyarırlar. Kronik enflamatuvar hastalıklarda lokalize kemik rezorpsiyonundan sorumludur (Sözmen, 2002).

Tip 1 ve tip 2 IL-1 reseptörler, IL-1 ailesinin iki ayrı reseptörüdür [Garlanda, 2013b]. Tip 2 IL-1 reseptörünün rolü, IL-1 ile herhangi bir etki yaratmadan bir bağ oluşturmaktır, bu da IL-1'in inflamatuvar reaksiyonun gelişimi ve bağlanması için tüm kullanılabilirliğini azaltır [Krumm, 2014]. Bu tip reseptör, IL-1 ligandları ile bir bağ oluşturan çözünebilir bir formda hücre yüzeyinden de yayılabilir [Mantovani, 2001]. Bu bağ, pro inflamatuvar bir yanıt üretilmeden önce ligandların inaktivasyonu için gerçekleşir [Tominaga, 2004].

Kemik ve kıkırdak rezorpsiyonu üzerinde IL-1 β 'nın güçlü bir etkisi vardır. Fibroblastları stimule ettiği için, pannus formasyonu ve TME'in fibröz ve kemiksel ankilozu ile ilişkilidir (Kopp, 1998).

TME destrüksiyonu ile IL-1 β seviyesi arasında da bir ilişki vardır. Sinovyal sıvıdaki IL-1 β seviyesi romatoid artiriti olan hastalarda artar. TME sinovyal sıvısında IL-1 β 'nın bulunması, non-spesifik inflamatuvar hastalık ya da ağrı varlığını belirten bir prognostik faktördür. Sinovyal sıvıda IL-1 β bulunması, TME'deki destrüktif yapının aktif immünite ile ilgili inflamatuvar sürecin bir indikatörü olabileceğini düşündürür (Kopp, 1998). TME hastalıklarında ve hastalıklara bağlı olarak ağrı ile sinovyal sıvıda IL-1 β seviyesi artar (Kim, 2012, Takahashi, 1998).

Özellikle, IL-1 ailesinin molekülleri ve reseptörleri arasındaki karmaşık denge, TMD'de sinovyal sıvıda artmış IL-1 α ve IL-1 β seviyeleri ile TME homeostazını önemli ölçüde etkiler [Poluha, 2018].

IL-1 β , inflamasyon ve kontrol edilmediği takdirde eklem yıkımına da yol açabilen hasara hücresel yanıt dahil olmak üzere, çeşitli konakçı savunma süreçlerine aracılık eden önemli bir pro-inflamatuvar sitokindir (Li, 2008). IL-1 β seviyesi, TME hastalıkları ve kondral hasarda sinovyal sıvıda, oldukça yükselir (Alstergren, 1998, Kristensen, 2014, Marks, 2005). IL-1 β , kondrositler tarafından matris metaloproteinazların (MMP'ler) artan sekresyonuyla, tip II kollajen ve agrekan ekspresyonunu azaltır (Kobayashi, 2005). Bu, OA'da inflamasyon ve eklem kıkırdak dejenerasyonu arasındaki bağlantı olarak

tanımlanan nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolağının aktivasyonunu gerektirir (Fan, 2007, Goldring, 2011, Tang, 2015).

IL- 1 ayrıca kondrositlerde fosfolipaz aktivitesini arttırarak araziidonik asit metabolizmasını stimüle eder ve kondrositler aracılığı ile prostoglandin E2 yapımını arttırır. Prostoglandin E2 eklem inflamasyonunu arttırır, kemik rezorpsiyonunu stimüle eder ve immün cevabı modüle eder (Fonseca 2000).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 fibroblastlar, endotelial hücreler, yağ dokusu, T hücreleri, düz kas hücreleri ve monositler/makrofajlar tarafından üretilen dolaşımdaki multifaktöriyel bir sitokindir [Yudkin, 2000]. İnflamatuvar ve immün cevabın başlamasında önemli rolü vardır (Kaneyama, 2005). Myeloid hücre farklılaşmasına, düz kas hücrelerinin büyümesine ve akut faz proteinlerinin üretimine katkıda bulunur [Tedgui, 2006]. IL-6, akut faz reaksiyonunu başlatır ve esas olarak hepatik C-reaktif protein (CRP) oluşumunu düzenler [Archontogeorgis, 2014]. IL-6, ID ile TME'in patogeneze yol açan önemli proinflatuvar sitokinler arasında yer alır [de Alcântara Camejo, 2017, Gunson, 2012].

IL-6 ile, onkogeneze, hematopoeze, inflamasyon ve immünolojik yanıtların düzenlenmesi gerçekleşir, ardından osteoklast aktivitesinin indüksiyonu, osteoklast progenitör farklılaşmasına aracılık eder ve kemik rezorpsiyonuna yol açar [Gunson, 2012]. IL-6, akut inflamasyonun iki kat etki gösteren kronik hale dönüşümünde önemli bir unsurdur [Kaplanski, 2003]. Bu etki, farklı derecelerde proinflatuvar olabilir ve diğer derecelerde de antiinflatuvar bir profil gösterebilir [de Alcântara Camejo, 2017]. IL-6, makrofajların olgunlaşmasına, nötrofillerin aktivasyonuna ve olgunlaşmasına ve sitotoksik T-lenfositlerin ve natural killer hücrelerin farklılaşmasına/korunmasına katkıda bulunur [Lipsky, 2006]. Genel olarak IL-6, literatürde önemli proinflatuvar sitokinler olarak tanımlanmıştır, bu da TMD'lerin patogeneze ve inflamasyona neden olur [Poluha, 2018].

TME'in internal düzensizliklerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Sato, 2003). IL-6 seviyesi, sinovitisin şiddeti ile ilgilidir. IL-6, sinoviyumdaki hücrelerde ve kan damarlarının periferinden infiltre olan mononükleer hücrelerde mevcuttur (Sato, 2003, Nishimura, 2002, Sandler, 1998).

Hidroartrit, pseudogut, nedeni olmayan enflamatuvar eklem rahatsızlığı ve travmatik eklem hastalığı gibi non-romatizmal durumlardaki sinoviyal efüzyonda IL-6 seviyesinde artış meydana gelir. Dejeneratif eklem hastalığında IL-6'nın rolü önemlidir (Sandler, 1998).

Sinoviyal sıvıdaki IL-6 seviyesi, dejeneratif eklem hastalığında ve eklem bölgesindeki ağrı ile, osteoartritte, disk düzensizliğinde, yani kondilde dejeneratif değişiklik bulunan eklemlerde konsantrasyonu artar. IL-6, proteinazların salınımını uyarır ve artiküler kıkırdak yıkımı ve kemik rezorpsiyonuna sebep olabilir (Fu, 1995, Kaneyama, 2002).

IL-8

Makrofajlar ve endotel, hava yolu düz kası ve epitel hücreleri dahil olmak üzere diğer hücreler aracılığıyla oluşturulan IL-8, sitokin türleri arasındadır [Hedges, 2000]. Daha önce nötrofil aktivating protein-1 veya monosit derived nötrofil kemotaktik faktör olarak tanımlanan IL-8, kemotaksiyi ve aktif nötrofilleri indüklemeye kabiliyetine sahip bir kemokindir [Sato, 2004]. Bu kemokin bazı hastalık türlerinde, özellikle romatoid artrit (RA) dahil anjiyojenik hastalıklarda vardır [Koch, 1991, Koch, 1992]. Bu durumda, IL-8'in nötrofillerin sinoviyal sıvıya infiltrasyonuna ve eklem iltihabına katkıda bulunur [Koch, 1991]. Ayrıca hipoksinin, bu kemokinin üretimi üzerinde olumlu bir etkisi de vardır [Hirani, 2001]. TME'nin ID ile inflamasyonunda, IL-8 dahil olur [Nishimura, 2002].

IL-8, posterior disk ataşmanı dahil, TME'in ID'nde, sinoviyal sıvıda mevcuttur [Nishimura, 2002]. ID'de, iltihaplı sinoviyal dokularda IL-8'in up-regülasyonu meydana gelir. Ayrıca IL-8, TME bozukluklarının patogeneğinde ikincil bir işleve sahiptir; eklem bozukluklarına yol açan patolojik mekanizmalar oldukça karmaşıktır [Sato, 2007]. ID'de TME'nin inflamasyonunu takiben IL-8, TME'de inflamatuvar hücrelerin indüksiyonuna yol açar [Sato, 2007, Murphy, 1991].

IL-8, kemotaktik aktivitenin olduğu, şiddetli ve kritik inflamasyonda çok fonksiyonlu başka bir proinflamatuvar sitokindir [Campos, 2006]. TMD'lerde, sinoviyal sıvıda ortak bir aktivasyona sahip IL-6 ve IL-8 seviyeleri benzerdir [Segami, 2002]. Ayrıca, TMD'lerde sinovyal sıvıda IL- α 1 ve IL- β 1 seviyeleri daha yüksektir [Poluha, 2018]. TMD'de, kanda TGF- β 1, IL-8, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ve monosit kemotaktik protein (MCP-1) seviyeleri de

artmaktadır [Slade, 2011]. Bu biyobelirteçlerin en önemli özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

Genel olarak TNF, ana proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir [Schulte, 2013]. TNF, membran TNF (mTNF) veya pro-TNF ve soluble TNF (sTNF) formlarında bulunur [Black, 1997, Kriegler, 1988]. Spesifik olarak mTNF, 26 KDa'lık bir transmembran proteinidir ve daha sonra TNF converting enzim (TACE) ile bölündüğünde sTNF'e dönüştürülür [Black, 1997, Cawthorn, 2008].

Monosit ve aktif makrofajlar tarafından üretilir. Sistemik inflamasyonun akut faz reaksiyonlarını stimüle eder, apoptotik hücre ölümüne ve inflamasyona neden olur, tümör oluşumunu ve viral replikasyonu inhibe eder, fibroblastlardan kollagenaz sentezlenmesini indükler, konnektif doku destrüksiyonu ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir. Sinoviyal hücrelerden lokal olarak salgılanması IL-1, Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), prostaglandin E2 ve IL-6 üretimini artırır (Lee, 2010).

IL-1 ile birlikte kıkırdak yapının yıkımını meydana getirir. TNF- α , IL-1 β 'nın üretimini uyarır ve IL-1 β 'nin etkisini artırır. Osteoartrit ve romatoid artrit, sinoviyal sıvıda IL-1 β ve TNF- α bulunur (Suzuki, 2002). Romatoid artrit ve osteoartritte kartilaj-pannus formasyonunda IL-1 β ve TNF- α mevcuttur (Miller, 1993).

Ek olarak, TNF, lökosit toplanmasında, monosit kemoatraksiyonunda, apoptoz gelişiminde ve adezyon molekülü ekspresyonunda önemli bir rol oynar [Bemelmans, 1996]. Natural Killer (NK) hücreler, aktive edilmiş makrofajlar/monositler ve aktive edilmiş T hücreleri gibi immün hücreler ve fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi diğer immün olmayan hücreler TNF'yi temsil eder [Vanamee, 2018]. Enflamatuvar aşamalar, transkripsiyon faktörleri, interlökin IL-1 ve IL-6 gibi kaskad ve diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimini geliştiren ilk sitokinlerden biri olarak TNF'nin gelişmesine yol açar [Wojdasiewicz, 2014, Bazzoni, 1996].

Tablo 2. TMD'lerdeki en yaygın biyobelirteçlerin karşılaştırması

	IL-1	IL-6	IL-8	TNF
Tip	Sitokin	Sitokin	Kemokin	Sitokin
Rol	Sinyal Molekülü	Sinyal Molekülü	Kemoatraktan molekül	Sinyal Molekülü
Kaynak	Epitelyal hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler ve B hücreleri dahil hücre çeşitleri	Monosit ve Makofajlar	T-hücreler, B-hücreler, Monositler ve PMN'ler	Makrofaj ve T-hücreleri içeren birçok hücre tipleri
Sinyal yolları	NF-κB	MAPK-3	STAT-3	NF-κB
Etkileri	İnflamatuvar yanıtları başlatır ve düzenler; IL-1α ve IL-1β, pro-inflamatuvar etkilere yol açarken, IL-1ra bunu önler	CRP gibi akut faz proteinlerin sentezini indükler ve makrofajlar tarafından üretilen TNF ve IL-1'i inhibe eder	Kemotaksi ve aktif nötrofilleri indükler	İmmün hücreleri düzenler ve apoptozu indükler

NF-κB: NF-B: Nükleer faktör kappa-hafif-zincir-geliştirici aktif B hücresi, STAT3: transkripsiyonun sinyal iletilicileri ve aktivatörleri 3, MAPK3: Mitojen ile aktive protein kinaz 3, CRP: C-Reaktif Protein, PMNs: Polimorfonükleer lökositler

Temporomandibular Eklem Bozukluğu

Temporomandibular eklem bozukluğu (TMD) temporomandibular eklem, çiğneme kası ve periauriküler bölgede sürekli ağrı ile kendini gösteren bir kas-iskelet sistemi bozukluğu olup stomatognatik sistemin yaygın bir hastalığıdır. İlerleyen eklem kıkırdağı yıkımı ve azalmış fiziksel kapasite ile karakterize, internal düzensizlik (ID) veya osteoartritin (OA) eşlik ettiği dejeneratif bir hastalıktır. Bu semptomların altında yatan neden, kıkırdağın sınırlı olarak kendini yenileme kapasitesidir (Gil-Martínez, 2018, Gauer, 2015).

En sık görülen non-odontojenik orofasiyal ağrı, temporomandibuler alandaki ağrının bir sonucudur [Zakrzewska, 2015, Conti, 2012]. Hyoid kemik hassasiyeti, anormal yutkunma ve kulak çınlaması gibi ilgili diğer semptomlar

kişinin uykusu, yaşam kalitesi ve psikolojik sağlığı üzerinde bir etkiye sahiptir [Xu, 2018]. Bu nedenle, bu belirtiler aynı zamanda depresyon, stres, anksiyete, enerji düzeyi, duygusal durum ve sosyal işlev üzerinde olumsuz etkilere neden olur [Oliveira, 2015, Schierz, 2008]. TMD semptomlarının görülme sıklığı %21,5 ile %50,5 arasında değişmekte olup, erkeklere kıyasla kadınlarda daha yüksek görülmektedir [Xu, 2018]. Bu farklılık yapısal, hormonal, psikososyal, biyolojik, anatomik ve davranışsal faktörlere bağlıdır [Mohlin, 2007, Poveda Roda, 2007, Bagis, 2012]. TMD'nin orijini biyopsikososyal, nöromüsküler, biyomekanik ve biyolojik faktörleri içerir [Xu, 2018, Chisnoiu, 2015].

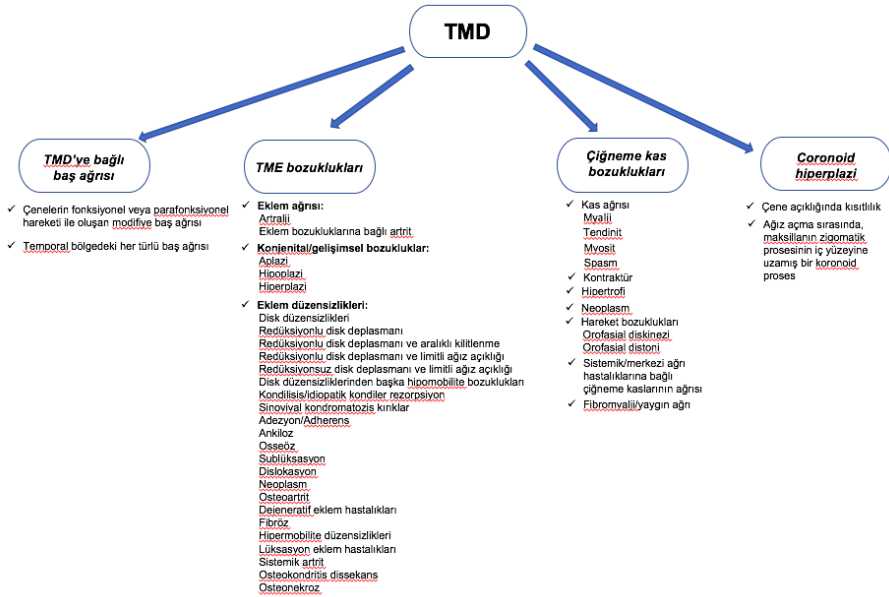
TMD'nin tek bir anatomik kaynağı yoktur; genel olarak, TME'nin dejenerasyonu, TME diskinin ağırlı yer değiştirmesi ve çiğneme kaslarındaki ağrıdan kaynaklanabilir [Cairns, 2010]. TME dejenerasyonu, OA, mekanik stresörlerin alevlenmesinin yanı sıra, dejeneratif eklem hastalığı veya otoimmün artrit gibi çeşitli patolojiler yoluyla meydana gelebilir [Tanaka, 2008, Zarb, 1999,]. Mekanik nosiseptör uyarımı, nöropeptitlerin, inflammatuar mediatörlerin ve lokal hipoksinin oranlarının artmasına yol açar; bu değişiklikler, potansiyel olarak eklem ve çiğneme kas dejenerasyonunu ve mekanik stresi şiddetlendiren ağrı ve işlev bozukluğuna neden olabilirler [Cairns, 2010, Castrillon, 2010, Louca Jounger, 2017]. Bu nedenle, TMD eklem ağrısı ve buna bağlı miyalji, miyofasiyal ağrı, tendinit, spazm ve miyositi içerir [de Leeuw, 2018].

Mezenkimal kök hücreler (MSC), enflamatuar hastalıkların tedavisi ve doku rejenerasyonunun uyarılması için biyolojik terapötik ajanlardır. Kendini yenileme ve çoklu farklılaşma potansiyeline sahip yetişkin kök hücrelerdir. Kemik iliği, adipoz doku, sinoviyum ve periosteum gibi çeşitli dokulardan izole edilebilirler. Bu kaynaklar arasında sinoviyal sıvı, TME fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Sinoviyum kaynaklı MSC'ler, eklem kıkırdağı ile aynı mikro ortamda bulunur ve hem proliferasyon hem de kondrojenez için optimum potansiyel gösterir (Jones, 2004, Dominici, 2006, Yoshimura, 2007, Ogata, 2015, Suzuki, 2012).

Erken insan OA'sında sinoviyal sıvı MSC'lerin (SFMSC) sayısı artar ve bu artış kıkırdak dejenerasyonu ve OA'nın şiddeti ile ilişkilidir. SFMSC'ler alternatif bir inflammatuar sitokin kaynağıdır (Jones, 2008, Sekiya, 2012, Lee, 2012). Bu nedenle, bu hücreler eklem homeostazında potansiyel bir rol oynayabilir. Eşlik eden sinoviyal doku hiperplazisinden bağımsız olarak,

romatoid artritli (RA) hastaların adherent sinoviyal sıvı hücreleri kırkırdak yıkımına aracılık eder (Neidhart, 2003). İnsan MSC kondrojenesi, hastalıklı bir eklem ortamında veya proinflatuar sitokinlerle tedavi üzerine inhibe edilir (Heldens, 2012).

TMD, Şekil 1'de gösterildiği gibi heterojen bir patoloji kategorisidir.



Şekil 1: Temporomandibular eklem bozukluklarının (TMD'ler) taxonomik sınıflandırması (Peck, 2014, Schiman, 2014, Zwiri, 2020).

TME'deki OA, kemiği ve çevresindeki kas-iskelet bileşenlerini etkileyen mandibular kondiler kırıkdağın ekstraselüler matriks (ECM) ağının kaybı ile karakterize dejeneratif bir hastalıktır (Haskin, 1995). Çeşitli mediatörler, hastalığın ilerlemesinde merkezi bir rol oynar. İnterlökin-1 β (IL-1 β), TMD'de en yaygın proinflatuar sitokinlerden biridir (Kim, 2012).

Siklooksijenaz-2 (COX-2) ile katalize edilen prostaglandin E2 (PGE2), TMD'de bulunan bir katabolik mediatör olarak karakterize edilmiştir (Alstergren ve Kopp 2000). Kolajen liflerin proteolitik bölünmesine, patolojik TME'de birkaç matris metaloproteaz (MMP) aracılık eder (Yoshida, 2006). Bu faktörlerin etkisi altında, kırıkdağ ECM'sinin yıkımı geri dönüşü olmayan bir sonuçtur. Kırıkdağ dokusuna ek olarak, sinoviyal sıvıdaki karakteristik değişikliklerin de OA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HA'nın moleküler ağırlık

dağılımı, TMD'de sinoviyal sıvıda daha düşük moleküler ağırlıklı formlarla değişir (Takahashi, 2004). TME ve OA'li hastaların sinoviyal sıvıları çok daha düşük bir kayganlaştırma konsantrasyonuna sahiptir (Wei, 2010). Bu içerikler, oksidatif stres (Grootveld, 1991) veya doğrudan mekanik stres (Yanagida-Suekawa, 2013) tarafından modüle edilebilir. Eklem lubrikasyonunun bozulması, TME'de diskin yer değiştirmesine neden olabilir (Nitzan 2001). Sinovyal sıvı bozulduğunda, eklem yüzeyleri arasında viskozitede bir azalma ve lubrikasyon yeteneği kaybolabilir (Forster ve Fisher 1996). Yetersiz yağlanma, eklem yüzeylerinin sürtünme özelliklerini değiştirebilir ve eklem yük emici sisteminin kapasitesini azaltabilir. Sonuç olarak, eklem aşırı yüklenebilir veya doku hasarına maruz kalabilir. HAase, SZP'nin kayganlığını etkilemeyen, HA'nın N-asetil-D glukozaminini spesifik olarak hidrolize eder (Jay, Harris, 2001). Tripsin, aksine, lizin ve arginin kalıntılarındaki karboksil terminal bölgelerindeki proteinleri parçalayan geniş spektrumlu bir proteazdır. SZP, özellikle mürşin bölgesinde her iki kalıntıdan da bol miktarda içerir (Flannery, 1999). Kayganlaştırıcı, tripsine duyarlıdır (Chan, 2010). Trombin, tripsin like proteaz, elastaz ve ürokinaz dahil OA ve romatoid artrit (RA) sinoviyal sıvıda çok sayıda serin proteaz bulunur (Jay, 2004). Enzim bozunması, TME'deki sürtünme özelliklerini etkiler (Teeple, 2007; Chan, 2011). HA'nın bozulması sürtünme katsayısını etkileyebilse de SZP ve HA arasında oluşan bir kompleks, fonksiyondaki bu azalmayı engelleyebilir (Kwiecinski, 2011). SZP lubrikasyon kabiliyetini korumada oldukça önemli bir rol oynar (Flannery, 2009).

Temporomandibular Eklem ve Proenflamatuvar Sitokinler

TME internal düzensizliği ve osteoartritin patofizyolojisinde proenflamatuvar sitokinler rol alır. TME internal düzensizlik veya osteoartritte, sinovyal doku ve sinovyal sıvıda TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve interferon- γ (İFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinler mevcuttur (Kardel, 2003, Sandler, 1998, Kaneyama, 2002, Takahashi, 1998, Hamada, 2006, Fu, 1995, Kubota, 1998, Nishimura, 2004).

TNF- α ve IL-1 β eklem yaralanmalarının patogeneğinde de rol oynar. Ateş ve direkt etki ile kemik rezorpsiyonuna neden olurlar (Landesberg, 2006). Redüksiyonsuz disk deplasmanında, sinoviyal dokularda TNF- α ve IL-1 β seviyeleri belirgin bir şekilde yükselir (Suzuki, 2002).

Ağrı ile sinovyal sıvıdaki TNF- α seviyesi artmaktadır (Shafer, 1994). Osteoartritte ve redüksiyonsuz anterior disk deplasmanında, sinovyal sıvıda serbest TNF reseptörleri (sTNF-I ve sTNF-II) bulunmaktadır (Uehara, 2004). Sinovitis/kapsülitis bulunan eklemlerde, sinovyal sıvıda TNF- α seviyesi oldukça artar (Emshoff, 2000).

Ağrı ve klinik sinovitis derecesi arttıkça, sinoviyal sıvıdaki IL-1 β seviyesi de artar (Suzuki, 1999, Alstergren, 1999). İnternal düzensizlik ve osteoartritte, IL-1 β seviyesi artmaktadır (Kubota, 1997). Sinovitiste, sinovyal sıvıda IL-6 seviyesi artmaktadır (Nishimura, 2002, Kubota, 1998).

Temporomandibular eklem düzensizliklerinde, sinoviyal sıvıda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonları artmaktadır (Shafer, 1994, Sandler, 1998, Kaneyama, 2002, Takahashi, 1998, Fu, 1995, Nishimura, 2002). Sitokinler, eklem hastalıklarının patogeneğinde rol oynamaktadır. Ayrıca, sitokin reseptörleri ve sitokin reseptör antagonistleri, osteoartrit ve romatoid artrit gibi eklem hastalıklarının patogeneğinde etkilidirler (Kaneyama, 2005). Bu sitokinler, osteoklastları aktive ederler ve farklılaştırarak kemik rezorpsiyonu oluşturlar (Hamada, 2006).

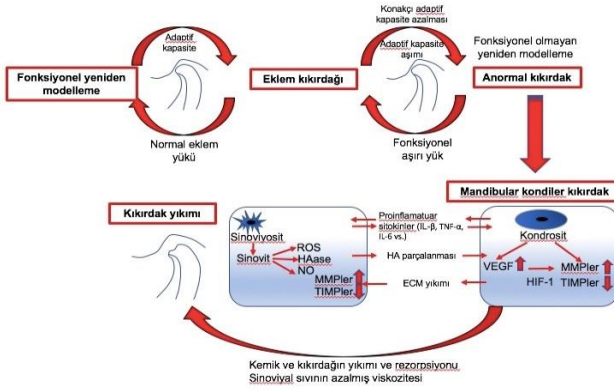
Mandibular kondiler kıkırdığın yıkım mekanizması

Kıkırdak aşınmasıyla ilgili baskın faktör yaştır. Yaşlanma ile kıkırdak yıkımının hem sıklığı hem de şiddeti artmaktadır. Örneğin, dejeneratif eklem hastalığı, tipik olarak elli ve altmışlı yaşlarda, eklem kıkırdığının genellikle hücresel yoğunluğunu ve bununla birlikte adaptif kapasitesini kaybetmeye başladığı zaman ortaya çıkar (Livine, 1989). TME bileşenlerinde de yaşa bağlı değişiklikler tespit edilmiştir. Örneğin, TME diskin kalsiyum içeriği yaşlanma ile aşamalı olarak artar (Jibiki, 1999, Takano, 1999). Dahası, diskteki glikosaminoglikanların (GAG) miktarı yeni doğanlardan olgun yetişkinliğe doğru belirgin şekilde yükselir (Nakano, 1996). Bu yükseliş, ozmotik şişme basıncını ve dolayısıyla kıkırdak sertliğini artırır.

Mandibular kondiler kıkırdak yıkımının başlıca nedeni aşırı yüklenmedir (Nitzan, 2001, Tanaka, 2008). TME-osteoartrit ile ilgili olarak, aşırı yükleme mekanizması muhtemelen diğer sinovyal eklemlerdekiyle aynıdır. Kondrositler ve özellikle hipertrofik kondrositler, mekanik-tepkisel mekanizmalar geliştirmiş gibi görünmektedir (Ohashi, 2002, Wong, 2003). Metabolik aktivitede bir artışa ve irreversible kıkırdak degradasyonuna yol açabilecek

patolojik süreçlerin aktivasyonuna yol açabilir (Abramson, 2006). Kıkırdak degradasyonunun ana mediatörleri arasında, matrismetalloproteinazlar (MMP'ler) ve yakın ilişkili agrekanazlar bulunur (Huang). Kolajen tip II, birincisi tarafından indirgenirken, kıkırdaktaki ana proteoglikan olan agrekan her ikisi tarafından indirgenir (Little, 2005, Stanton, 2005). Bu proteazlar, özellikle agrekanaz-1 ve -2, sitokinle uyarılan normal kıkırdakta ve halihazırda hasar görmüş osteoartrit kıkırdakta agrekan kaybının önemli mediatörleridir (Huang). MMP-1, -3 ve -9, patolojik koşullar altında eklemlerdeki kıkırdakta ve sinoviyal sıvıda bol miktarda bulunur (Tanaka, 1998, Vaatainen, 1998).

Döngüsel gerim basıncı, MMP-13 ekspresyonunu up-regüle eder (Honda, 2000). Aynı zamanda, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) up-regüle edilirken, matris metaloproteinaz (TIMP) -1 doku inhibitörlerinin ekspresyonu down-regüle edilir (Wong, 2003). Mekanik aşırı yük ile osteoartrit kıkırdaktaki VEGF ekspresyonu progressive olarak oluşur. Kondrositlerde mekanik aşırı yük ile VEGF indüksiyonu, insan VEGF gen promotöründe hipoksi response elementine (HRE) bağlandığı bilinen hipoksinin indüklediği transkripsiyon faktörü-1'in (HIF-1) aktivasyonu ile bağlantılıdır (Forsythe, 1996). Mekanik aşırı yüklenmeden sonra, kondrositler HIF-1a için güçlü bir şekilde immünopozitif olur ve VEGF'nin indüksiyonu ile sonuçlanır (Pufe, 2004). Hipoksi ve sitokinler tarafından da güçlendirilen VEGF (Neufeld, 1999, Ferrara, 1999) doku yeniden modellemesinde yer alan çeşitli genlerin proliferasyonunu, migrasyonunu ve indüksiyonunu uyararak esas olarak endotelyal hücreler üzerinde etkili olur. Mandibular kondiler kıkırdaktaki ekspresyonu, TME-osteoartrit (Tanaka, 2005) ile ilişkili mekanik aşırı yüklenmeden sonra çok artar. Kondrositlerdeki VEGF ekspresyonu yüksek yoğunlukta stres tarafından indüklenir ve bu nedenle kıkırdakta MMP'ler bir otokrin indükleyici olarak hareket edebilir (Freemont, 1997) (Şekil 2).



Şekil 2: Mandibular kondiler kıkırdak yıkımının şematik çizimi. Fonksiyonel aşırı yüklenme, bir otokrin faktör olarak osteoartröz ile bağlantılı yıkıcı süreçlere aracılık eden TME'deki hipoksiyi kolaylaştırabilir. OA kıkırdakta fonksiyonel aşırı yüklenme ile VEGF indüksiyonu, eklem dokusunda hipoksiye yol açan HIF-1 aktivasyonu ile bağlantılıdır. Ayrıca VEGF, ekstrasellüler matrisin yeniden modellemesinin etkenleri arasında yer alan MMP'lerin ve TIMP'lerin üretimini düzenler. Aşırı yüklenme ayrıca HA'nın serbest radikaller tarafından yıkılmasının bir sonucu olarak eklem yağlamasının bozulmasına neden olur. HA üretiminin düzenlenmesi, çeşitli proinflatuar sitokinler tarafından kontrol edilir.

TME-osteoartrit ile bağlantılı kondiler kıkırdakta, kan damarlarının ve osteoklastların sayısı, hipertrofik hücre tabakasının hemen altındaki alanda önemli ölçüde artar. Aynı tabakada VEGF ekspresyon eden kondrositler mevcuttur (Tanaka, 2005). VEGF'nin sadece endotel hücre gelişiminde değil, aynı zamanda osteoklast gelişiminde de önemli bir rol oynar (Niida, 1999, Engsig, 2000). Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve VEGF, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu destekleyici işleve sahiptir (Niida, 1999). Bu nedenle, kondrositler tarafından üretilen VEGF, preosteoklastların ve osteoklastların kıkırdağa migrasyonundan, farklılaşmasından ve stimülasyonundan sorumlu olabilir. Bu, kıkırdağı kemiğe dönüştürmek için erken bir mekanizma olduğu ileri sürülen vasküler invazyon yoluyla kıkırdağın tahrip olmasına neden olabilir (Aspden, 2008).

Bir eklem aşırı yüklenmesi ile eklem içi basıncı artar. Bunun kapiller perfüzyon basıncını aşması gerektiğinde, aşırı yüklenme ile bozulmanın durması üzerine yeniden oksijenasyonla düzeltilen geçici hipoksiye neden olabilir. Böyle bir hipoksi-re-perfüzyon döngüsü, süperoksit anyonları ve hidroksil anyonları gibi reaktif oksidatif radikal türlerini (ROS) nonenzimatik olarak

salgılar. Sinoviyal eklemlerdeki ROS'un etkilerinden biri, her ikisinin de sinovyal sıvının viskozitesinde belirgin bir azalmaya neden olan, hyaluronik asit'in (HA) biyosentezinin ve degradasyonunun inhibisyonudur (Grootveld, 1991).

HA zincirinin serbest radikal de-polimerizasyonu veya tip B sinovyal hücreler tarafından HA'nın anormal biyosentezi nedeniyle, patolojik eklemlerde HA degradasyonu meydana gelir (Tanaka, 2008(b), Greenwald, 1980, Castor, 1996, Vuorio, 1982). Serbest radikaller, HA'nın in vivo degradasyonuna neden olabilecek şekilde, HA'yı in vitro hızla depolimerize eder. Bunun üzerine, sinovyal sıvıdaki HA'nın moleküler ağırlığı azalır (Takahashi, 2004). Bu degradasyon, arthritik eklemlerdeki sinoviyal sıvının viskoelastik özelliklerini etkiler ve eklem lubrikasyonunda bozulmaya neden olur (Tanaka, 2008, Tanaka, 2008(b)). TME'de bu, diskin glenoid fossaya adezyonuna neden olabilir (Nitzan, 2001). Ayrıca, HA'nın parçalanması, CD44'ün upregülasyonu ile birlikte MMP'lerin artmış ekspresyonu açısından kıkırdak tahribatına yol açabilir (Ohno-Nakahara, 2004). Ne sağlıklı ne de enflamatuar sinovyal sıvılar hyaluronidaz aktivitesi içermediğinden, ROS'un HA de-polimerizasyonuna neden olduğu varsayılmaktadır (Greenwald, 1980, McNeil, 1985).

HA üretiminin regülasyon süreci, interlökin (IL) -1 β , tümör nekrozis faktör (TNF) - α , interferon (IFN) γ ve transforming growth faktör (TGF) β gibi sitokinler tarafından kontrol edilir. TME sinoviyum yüzeyel tabaka hücrelerinde TGF β 1, sinoviyal membran fibroblastlarında HA sentaz-2 mRNA'nın ekspresyonunu arttırmaktadır (Tanimoto,2004). Bunlar, eklem sıvısında yüksek moleküler ağırlıklı HA üretimine katkıda bulunabilir. TME-OA'te sinoviyal sıvıda TGF β , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 gibi çeşitli pro-inflamatuar sitokinler bulunur (Hamada, 2006, Nishimura, 2004, Takahashi, 1998). Bu, sinoviyal sıvıda bulunan sitokinlerin TME'deki dejeneratif değişikliklerin ilerlemesinden sorumlu olabileceğini göstermektedir (Kuroda et al 2009).

Kıkırdak Dejenerasyonu

TME, hiyalin kıkırdak yerine fibrokartilaja sahiptir. Kıkırdak beslenmesini sinovyal sıvıdan alır. Sinoviyal sıvı içeriğindeki değişiklikler ile birlikte, sinoviyal sıvıdan beslenen artiküler kıkırdağın metabolizmasında da

değişiklik oluşur. Artiküler kıkırdak, hücreler (kondrositler) ve matriksten (proteoglikanlar ve kollagen fibriller) oluşmaktadır. Aktif hücreler olan kondrositler proteoglikan, kollagen, glikoprotein ve enzimleri üretirler (DeBont L 1993).

Eklem kıkırdağındaki kolajen fibrilleri, üç boyutlu (3-D) katmanlar ve fibril demetleridir. Proteoglikanlar, protein ve çok sayıda glikozaminoglikan zincirinden oluşur. Bir hyaluronik asit zincirine bağlanırlar ve bu şekilde proteoglikan agregatları oluştururlar. Oldukça hidrofilik olan ve şişme eğiliminde bir jel oluşturan bu makromoleküller, eklem kıkırdağının kollajen fibrilleri arasında yer alır. Matristeki interstisiyel aralığa yerleşirler ve kolajen ağı boyunca iç içe geçerek proteoglikan agregatlarının tamamen şişmesini önlerler. Normal fonksiyon sırasında, yüklemekten kaynaklanan dış basınç, iç kıkırdak basıncı ile dengededir. Böylelikle proteoglikanlar, kolajen ağını sabit gerilim altında tutar ve eklem kıkırdağı fiziksel özelliklerini alır (DeBont L 1993).

Erken dejeneratif değişiklikler sırasında, proteoglikan su jelinin artan hacmi sonucunda hiyalin eklem kıkırdağında şişme ve yumuşama meydana gelir. Bu durum, matris içindeki kolajen fibrillerin lokalize parçalanması ile meydana gelir. Kıkırdakta kolajen dışındaki hiçbir elementin gerilme mukavemeti olmadığı için, kolajen fibril fragmentasyonu, eklem kıkırdağının hidrasyonunu artırır.

Erken evre OA'da artan su içeriği, kolajen fibril fragmentasyonu, proteoglikan tükenmesi ve kondrositlerin kümelenmesi oluşur. Hücreler, kayıp matrisi onarmak için çoğalır ve çok aktif hale gelir (DeBont 1991).

Kıkırdak dejenerasyonunda ilk bozulma mekanik, kimyasal veya enflamatuardır. Matriks degradasyonunda, kondrosit veya sinoviyal hücreler yıkıma uğrar ve proteolitik veya kollagenolitik enzimler salgınır. Bu devam ettiği sürece doku bütünlüğünde bozulma, su toplama, fibrile olma, horizontal ayrılma, adezyon meydana gelir (DeBont 1993).

Kıkırdak yıkımı; ekstresek ve intrinsek yolla olmaktadır. İntrinsek yıkımı kondrositler oluşturur. Ekstresek yıkımı ise sinoviyal hücreler, makrofaj/monositler ve polimorfonükleer lökositlerin ürettiği matriks yıkıcı enzimler yapar. Kıkırdağın fizyolojik turn-overında, internal düzensizlikte, osteoartritte ve romatoid artritte kondrositler katabolik enzim üretirler. Artiküler kıkırdak TNF- α reseptörüne duyarlıdır ve kollagenaz ve kazeinaz

üretimini arttırır. IL- 6'nın kıkırdak degradasyonunda önemli rolü vardır. Sitokinler, TME'i etkileyen remodeling ve dejeneratif olaylarda rol almaktadır (Schinmei 1989).

Kaynaklar

- Abramson SB, Atlur M, Yazici Y. Prospects for disease modification in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:304-12.
- Acri TM, Shin K, Seol D, Laird NZ, Song I, Geary SM, Chakka JL, Martin J, Salem AK. Tissue engineering for the temporomandibular joint. *Adv Healthc Mater.* 2019 January; 8(2): e1801236.
- Ahmed, N.; Catrina, A.I.; Alyamani, A.O.; Mustafa, H.; Alstergren, P. Deficient cytokine control modulates temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. *Eur. J. Oral Sci.* 2015, 123, 235–241.
- ALI AM, SCHARAWY M(1995) An immunohistochemical study of effects of surgical induction of anterior disk displacement of the rabbit temporomandibular joint on type I and II collagens *Arch Oral Biol* 40: 473.
- Allen, K., K.A. Athanasiou (2006) Viscoelastic characterization of the porcine temporomandibular joint disc under confined compression. *J Biomech* 39: 312–322.
- Almarza AJ, Athanasiou KA. Design characteristics for the tissue engineering of cartilaginous tissues. *Ann Biomed Eng*, 2004 32(1): p. 2–17.
- Alstergren P, Ernberg M, Kvarnström M and Kopp S: Interleukin-1beta in synovial fluid from the arthritic temporomandibular joint and its relation to pain, mobility, and anterior open bite. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 1059-1066, 1998.
- Alstergren P, Kopp S, Theodorsson E. Synovial fluid sampling from the temporomandibular joint: sample quality criteria and levels of interleukin-1 beta and serotonin. *Acta odontologica Scandinavica*, 1999, 57: 16-22.
- Alstergren P, Kopp S. 2000. Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 58(2):180–186.
- Archontogeorgis, K.; Nena, E.; Papanas, N.; Steiropoulos, P. Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of obstructive sleep apnea syndrome: Current status and future perspectives. *Pulm. Med.* 2014, 2014, 930535.
- Aspden RM. Osteoarthritis: a problem of growth not decay? *Rheumatology* 2008;47:1452e60.

- Bagis, B.; Ayaz, E.A.; Turgut, S.; Durkan, R.; Ozcan, M. Gender dierence in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: A retrospective study on 243 consecutive patients. *Int. J. Med. Sci.* 2012, 9, 539–544.
- Bazzoni, F.; Beutler, B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1717–1725.
- Bemelmans, M.; van Tits, L.; Buurman, W. Tumor necrosis factor: Function, release and clearance. *Crit. Rev. Immunol.* 1996, 16, 1–11.
- Benz M, Chen N, Israelachvili J. 2004. Lubrication and wear properties of grafted polyelectrolytes, hyaluronan and hylan, measured in the surface forces apparatus. *J Biomed Mater Res A.* 71(1):6–15.
- Black, R.A.; Rauch, C.T.; Kozlosky, C.J.; Peschon, J.J.; Slack, J.L.; Wolfson, M.F.; Castner, B.J.; Stocking, K.L.; Reddy, P.; Srinivasan, S.; et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature* 1997, 385, 729–733.
- Cairns, B.E. Pathophysiology of TMD pain—Basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J. Oral Rehabil.* 2010, 37, 391–410.
- Campos, M.I.G.; Campos, P.S.F.; Line, S.R.P. Inflammatory cytokines activity in temporomandibular joint disorders: A review of literature. *Braz. J. Oral Sci.* 2006, 5, 1054–1062.
- Castor CW, Dorstewitz EL. Abnormalities of connective tissue cells cultured from patients with rheumatoid arthritis. Part 1. Relative unresponsiveness of rheumatoid synovial cells to hydrocortisone. *J Lab Clin Med* 1996;68:300e13.
- Castrillon, E.E.; Ernberg, M.; Cairns, B.E.; Wang, K.; Sessle, B.J.; Arendt-Nielsen, L.; Svensson, P. Interstitial glutamate concentration is elevated in the masseter muscle of myofascial temporomandibular disorder patients. *J. Orofac. Pain* 2010, 24, 350–360.
- Cawthorn, W.P.; Sethi, J.K. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS Lett.* 2008, 582, 117–131.
- Chan SM, Neu CP, DuRaine G, Komvopoulos K, Reddi AH. 2010. Atomic force microscope investigation of the boundary- lubricant layer in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 18(7):956–963.

- Chan SM, Neu CP, Komvopoulos K, Reddi AH. 2011. Dependence of nanoscale friction and adhesion properties of articular cartilage on contact load. *J Biomech.* 44(7):1340–1345.
- Chisnoiu, A.M.; Picos, A.M.; Popa, S.; Chisnoiu, P.D.; Lascu, L.; Picos, A.; Chisnoiu, R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders—A literature review. *Clujul Med.* 2015, 88, 473–478.
- Conti, P.C.; Pinto-Fiamengui, L.M.; Cunha, C.O.; Conti, A.C. Orofacial pain and temporomandibular disorders: The impact on oral health and quality of life. *Braz. Oral Res.* 2012, 26, 120–123.
- David CM, Elavarasi P. Functional anatomy and biomechanics of temporomandibular joint and the far-reaching effects of its disorders. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights.* 2016, 3;101-106.
- de Alcântara Camejo, F.; Azevedo, M.; Ambros,V.; Caporal, K.S.T.; Doetzer, A.D.; Almeida, L.E.; Olandoski, M.; Noronha, L.; Trevilatto, P.C. Interleukin-6 expression in disc derangement of human temporomandibular joint and association with osteoarthritis. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2017, 45, 768–774.
- DeBONT L, STEGENGA B (1993) Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis *Int J Oral Maxillofac Surg* 22: 71- 74
- DeBONT L, STEGENGA B, BOERİNG G (1991) Normal physiology of synovial joints. Articular cartilage. In: Thomas m, Bronstein SL *Arthroscopy of the temporomandibular joint* Philadelphia: WB Saunders 28- 35
- de Leeuw, R.; Klasser, G.D. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management, 5th ed.; Quintessence Publishing: Chicago, IL, USA, 2018; pp. 141–207.
- Detamore MS and Athanasiou KA. Structure and function of the temporomandibular joint disc: implications for tissue engineering. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 61(4): p. 494–506.
- Detamore MS, Orfanos JG, Almarza AJ, French MM, Wong ME, Athanasiou KA. Quantitative analysis and comparative regional investigation of the extracellular matrix of the porcine temporomandibular joint disc. *Matrix Biol.* 2005 24(1): p. 45–57.

- Detamore MS, Hedge JN, Wagle RR, Almarza AJ, Montufar-Solis D, Duke J, Athanasiou KA. Cell Type and Distribution in the Porcine Temporomandibular Joint Disc. *J Oral Maxillofac Surg*, 2006 64(2): p. 243–8.
- DİJKGRAAF LC, LAMBERT GM, BONT DE(1996) Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literature *J Oral Maxillofac Surg* 54: 332
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj and Horwitz E: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 8: 315-317, 2006.
- Emshoff R, Puffer P, Rudisch A, Gassner R. Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2000, 90: 442-449.
- Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, Pedersen AC, Therkidsen B, Lund LR, et al. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. *J Cell Biol* 2000;151:879e89.
- Feghali, C.A.; Wright, T.M. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front. Biosci.* 1997, 2, d12–d26.
- Fan Z, Söder S, Oehler S, Fundel K and Aigner T: Activation of interleukin-1 signaling cascades in normal and osteoarthritic articular cartilage. *Am J Pathol* 171: 938-946, 2007.
- Fang, P.K.; Ma, X.C.; Ma, D.L.; Fu, K.Y. Determination of interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 in synovial fluid aspirates of patients with temporomandibular disorders. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999, 57, 922–928.
- Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999;77:527e43.
- Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, Jones AR, Root A, Rivera- Berm.dez MA, Blanchet T, Gleghorn JP, Bonassar LJ, Bendele AM, et al. 2009. Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by

- intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis Rheum.* 60(3):840–847.
- Flannery CR, Hughes CE, Schumacher BL, Tudor D, Aydelotte MB, Kuettner KE, Caterson B. 1999. Articular cartilage superficial zone protein (SZP) is homologous to megakaryocyte stimulating factor precursor and is a multifunctional proteoglycan with potential growth-promoting, cytoprotective, and lubricating properties in cartilage metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 254(3):535–541.
- Fonseca (2000) Temporomandibular joint disorders, Oral and Maxillofacial Surgery. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
- Forster H, Fisher J. 1996. The influence of loading time and lubricant on the friction of articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng H.* 210(2):109–119.
- Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16:4604e13.
- Freemont AJ, Hampson V, Tilman R, Goupille P, Taiwo Y, Hoyland JA. Gene expression of matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 by chondrocytes in osteoarthritic human knee articular cartilage is zone and grade specific. *Ann Rheum Dis* 1997;56:542e9.
- Fu K, Ma X, Zhang Z, Pang X, Chen W. Interleukin-6 in synovial fluid and HLA- DR expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *Journal of orofacial pain*, 1995, 9: 131-137. (Metin içinde hangisi bul Fu(a) ve Fu(b) yapıldı daha sonra)
- Fu K, Ma X, Zhang Z, Chen W. Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1995, 53: 424-426.
- Fu (a), K.; Ma, X.; Zhang, Z.; Pang, X.; Chen, W. Interleukin-6 in synovial fluid and HLA-DR expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *J. Orofac. Pain* 1995, 9, 131–137.
- Fu (b), K.; Ma, X.; Zhang, Z.; Chen, W. Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1995, 53, 424–426.
- Garlanda, C.; Dinarello, C.A.; Mantovani, A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity* 2013, 39, 1003–1018.

- Garlanda, C.; Riva, F.; Bonavita, E.; Gentile, S.; Mantovani, A. Decoys and regulatory “Receptors” of the IL-1/Toll-like receptor superfamily. *Front. Immunol.* 2013, 4, 180.
- Gauer RL and Semidey MJ: Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician* 91: 378-386, 2015.
- Gil-Martínez, A.; Paris-Alemany, A.; López-de-Uralde-Villanueva, I.; La Touche, R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): Challenges and solutions. *J. Pain Res.* 2018, 11, 571.
- Goldring MB, Otero M, Plumb DA, Dragomir C, Favero M, El Hachem K, Hashimoto K, Roach HI, Olivetto E, Borzi RM, *et al*: Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: Signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 21: 202-220, 2011.
- Gozal, D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: Is it for real? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012, 18, 561–567.
- Greenwald RA, Moy WW. Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis Rheum* 1980;23:455e63.
- Grootveld M, Henderson EB, Farrell A, Blake DR, Parkes HG, Haycock P. 1991. Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem J.* 273(Pt 2):459–467.
- Gunson, M.J.; Arnett, G.W.; Milam, S.B. Pathophysiology and pharmacologic control of osseous mandibular condylar resorption. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012, 70, 1918–1934.
- Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, Ito K, Seto K, Sekiya H. Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2006, 102: 596-601.
- Hamada, Y.; Kondoh, T.; Holmlund, A.B.; Sakota, K.; Nomura, Y.; Seto, K. Cytokine and clinical predictors for treatment outcome of visually guided

- temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008, 66, 29–34.
- Haskin CL, Milam SB, Cameron IL. 1995. Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Crit Rev Oral Biol Med.* 6(3):248–277.
- Hedges, J.C.; Singer, C.A.; Gerthoer, W.T. Mitogen-activated protein kinases regulate cytokine gene expression in human airway myocytes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000, 23, 86–94.
- Heldens GT, Blaney Davidson EN, Vitters EL, Schreurs BW, Piek E, van den Berg WB and van der Kraan PM: Catabolic factors and osteoarthritis-conditioned medium inhibit chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A* 18: 45-54, 2012.
- Herr, M.M.; Fries, K.M.; Upton, L.G.; Edsberg, L.E. Potential biomarkers of temporomandibular joint disorders. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011, 69, 41–47.
- Hirani, N.; Antonicelli, F.; Strieter, R.M.; Wiesener, M.S.; Ratclie, P.J.; Haslett, C.; Donnelly, S.C. The regulation of interleukin-8 by hypoxia in human macrophages—A potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Mol. Med.* 2001, 7, 685–697
- Honda K, Ohno S, Tanimoto K, Ijuin C, Tanaka N, Doi T, et al. The effects of high magnitude cyclic tensile load on cartilage matrix metabolism in cultured chondrocytes. *Eur J Cell Biol* 2000;79:601e9.
- Huang K, Wu L-D. Suppression of aggrecanase: a novel protective mechanism of dehydroepiandrosterone in osteoarthritis? *Mol Biol Rep* (In press).
- Jay GD, Tantravahi U, Britt DE, Barrach HJ, Cha CJ. 2001. Homology of lubricin and superficial zone protein (SZP): products of megakaryocyte stimulating factor (MSF) gene expression by human synovial fibroblasts and articular chondrocytes localized to chromosome 1q25. *J Orthop Res.* 19(4):677–687.
- Jibiki M, Shimoda S, Nakagawa Y, Kawasaki K, Asada K, Ishibashi K. Calcifications of the disc of the temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 1999;28:413e9.
- Jones EA, English A, Henshaw K, Kinsey SE, Markham AF, Emery P and McGonagle D: Enumeration and phenotypic characterization of synovial

- fluid multipotential mesenchymal progenitor cells in inflammatory and degenerative arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 817-827, 2004.
- Jones EA, Crawford A, English A, Henshaw K, Mundy J, Corscadden D, Chapman T, Emery P, Hatton P and McGonagle D: Synovial fluid mesenchymal stem cells in health and early osteoarthritis: Detection and functional evaluation at the single-cell level. *Arthritis Rheum* 58: 1731-1740, 2008.
- Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 2002, 40: 418-423.
- Kaneyama, K.; Segami, N.; Nishimura, M.; Sato, J.; Suzuki, T.; Fujimura, K. Osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003, 32, 404–407.
- Kaneyama, K.; Segami, N.; Sato, J.; Nishimura, M.; Yoshimura, H. Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorders. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004, 42, 246–250.
- Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-1 β , soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2005, 99: 276-284.
- Kaneyama, K.; Segami, N.; Yoshimura, H.; Honjo, M.; Demura, N. Increased levels of soluble cytokine receptors in the synovial fluid of temporomandibular joint disorders in relation to joint fusion on magnetic resonance images. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010, 68, 1088–1093.
- Kaplanski, G.; Marin, V.; Montero-Julian, F.; Mantovani, A.; Farnarier, C. IL-6: A regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* 2003, 24, 25–29.
- Kardel R, Ulfgren AK, Reinholt FP, Holmlund A. Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with painful clicking and osteoarthritis in

- the temporomandibular joint. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2003, 32: 390-396.
- Kardel, R.; Ulfgren, A.K.; Reinholt, F.; Hamada, Y.; Holmlund, A. Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with chronic polyarthritis and temporomandibular joint involvement. *Acta Odontol. Scand.* 2006, 64, 221–226.
- Kim KW, Wong ME, Helfrick JF, Thomas JB, Athanasiou KA. Biomechanical tissue characterization of the superior joint space of the porcine temporomandibular joint. *Ann Biomed Eng*, 2003 31(8): p. 924–30.
- Kim YK, Kim SG, Kim BS, Lee JY, Yun PY, Bae JH, Oh JS, Ahn JM, Kim JS, Lee SY. 2012. Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg.* 40(8):e337–e341.
- Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, Antoniou J, Feige U and Poole AR: Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 52: 128-135, 2005.
- Koch, A.; Kunkel, S.; Burrows, J.; Evano, H.; Haines, G.; Pope, R.M.; Strieter, R. Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. *J. Immunol.* 1991, 147, 2187–2195.
- Koch, A.E.; Polverini, P.J.; Kunkel, S.L.; Harlow, L.A.; DiPietro, L.A.; Elner, V.M.; Elner, S.G.; Strieter, R.M. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992, 258, 1798–1801.
- Kondoh, T., Y. Hamada, M. Iino, T. Takahashi, T. Kikuchi, K. Fujikawa, K. Seto (2003) Regional differences of type II collagen synthesis in the human temporomandibular joint disc: immunolocalization study of carboxyterminal type II procollagen peptide (chondrocalcin). *Arch Oral Biol* 48: 621–625.
- Kopp S. The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 1beta on temporomandibular joint pain and inflammation. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1998, 56: 189-191.
- Kriegler, M.; Perez, C.; DeFay, K.; Albert, I.; Lu, S.D. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: Ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 1988, 53, 45–53.

- Kristensen KD, Alstergren P, Stoustrup P, Küseler A, Herlin T and Pedersen TK: Cytokines in healthy temporomandibular joint synovial fluid. *J Oral Rehabil* 41: 250-256, 2014.
- Krumm, B.; Xiang, Y.; Deng, J. Structural biology of the IL-1 superfamily: Key cytokines in the regulation of immune and inflammatory responses. *Protein Sci.* 2014, 23, 526–538.
- Kubota E, Imamura H, Kubota T, Shibata T, Murakami K. Interleukin 1 beta and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1997, 55: 20-7; discussion 27-28.
- Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, Shibata T, Murakami KI. Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1998, 56: 192-198.
- Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E. Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009 17(11): p. 1408–15.
- Kwiecinski JJ, Dorosz SG, Ludwig TE, Abubacker S, Cowman MK, Schmidt TA. 2011. The effect of molecular weight on hyaluronan's cartilage boundary lubricating ability—alone and in combination with proteoglycan 4. *Osteoarthritis Cartilage*. 19(11):1356–1362.
- Landesberg R, Huang LL. Analysis of TMJ Synovial Fluid. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds). *Temporomandibular Disorders An Evidence- Based Approach to Diagnosis and Treatment*, 1th ed. Hanover Park, Quintessence Publishing Co, 2006: 239-253.
- Lee DH, Sonn CH, Han SB, Oh Y, Lee KM and Lee SH: Synovial fluid CD34-CD44+ CD90+ mesenchymal stem cell levels are associated with the severity of primary knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 20: 106-109, 2012.
- Lee JK, Cho YS, Song SI. Relationship of synovial tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 to temporomandibular disorder. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2010, 68: 1064-1068.

- Li J, Long X, Ke J, Meng QG, Lee WC, Doocey JM and Zhu F: Regulation of HAS expression in human synovial lining cells of TMJ by IL-1beta. Arch Oral Biol 53: 60-65, 2008.
- J. Li, X. Long, J. Ke, Q.-G. Meng, and W. Fang, "Identification and characterization of synovial mesenchymal stem cells in temporomandibular joint," Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, vol. 40, no. 5, pp. 362–364, 2005.
- Lipsky, P.E. Interleukin-6 and rheumatic diseases. Arthritis Res. Ther. 2006, 8, S4.
- Z. Liu, X. Long, J. Li, L. Wei, Z. Gong, and W. Fang, "Differentiation of temporomandibular joint synovial mesenchymal stem cells into neuronal cells in vitro: an in vitro study," Cell Biology International, vol. 35, no. 1, pp. 87–91, 2011.
- Little CB, Mittaz L, Belluoccio D, Rogerson FM, Campbell IK, Meeker CT, et al. ADAMTS-1-knockout mice do not exhibit abnormalities in aggrecan turnover in vitro or in vivo. Arthritis Rheum 2005;52:1461e72.
- Livine E, Weiss A, Silbermann M. Articular chondrocytes lose their proliferative activity with aging yet can be restimulated by PTH-(1-84), PGE1, and dexamethasone. J Bone Miner Res 1989;4:539e48.
- Louca Jounger, S.; Christidis, N.; Svensson, P.; List, T.; Ernberg, M. Increased levels of intramuscular cytokines in patients with jaw muscle pain. J. Headache Pain 2017, 18, 30.
- Mantovani, A.; Locati, M.; Vecchi, A.; Sozzani, S.; Allavena, P. Decoy receptors: A strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. Trends Immunol. 2001, 22, 328–336.
- Marks PH and Donaldson ML: Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the anterior cruciate ligament-deficient knee. Arthroscopy 21: 1342-1347, 2005.
- Matsumoto, K.; Honda, K.; Ohshima, M.; Yamaguchi, Y.; Nakajima, I.; Mücke, P.; Otsuka, K. Cytokine profile in synovial fluid from patients with internal derangement of the temporomandibular joint: A preliminary study. Dentomaxillofac. Radiol. 2006, 35, 432–441.
- Matsumoto, K.; Ohshima, M.; Yamaguchi, Y.; Honda, K.; Otsuka, K. Cytokine profile in temporomandibular joint synovial fluid: Correlation with the

- degree of joint eusion. In International Congress Series; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2005; pp. 225–226.
- Mayeux, R. Biomarkers: Potential uses and limitations. *NeuroRx* 2004, 1, 182–188.
- McNeil JD, Wiebkin OW, Betts WH, Cleland LG. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals. *Ann Rheum Dis* 1985;44:780e9.
- Miller VE, Rogers K, Muirden KD. Detection of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in the rheumatoid osteoarthritic cartilage-pannus junction by immunohistochemical methods. *Rheumatology international*, 1993, 13: 77-82.
- Mills, D.K., D.J. Fiandaca, R.P. Scapino (1994) Morphologic, microscopic and immunohistochemical investigations into the function of the primate TMJ disc. *J Orofac Pain* 8:136–154.
- Minarelli AM and Liberti EA. A microscopic survey of the human temporomandibular joint disc. *J Oral Rehabil*, 1997 24(11): p. 835–40.
- Mohlin, B.; Axelsson, S.; Paulin, G.; Pietila, T.; Bondemark, L.; Brattstrom, V.; Hansen, K.; Holm, A.K. TMD in relation to malocclusion and orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2007, 77, 542–548.
- Mow, V.C., A. Ratcliffe, K.Y. Chern, M.A. Kelly (1992) Structure and function relationships of the menisci of the knee; in Mow, V., S. Arnoczky, D. Jackson (ed) *Knee Meniscus: Basic and Clinical Foundations*. New York, Raven, pp 37–57.
- Mow, V.C., X.E. Guo (2002) Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: their inhomogeneities and anisotropies. *Annu Rev Biomed Eng* 4: 175–209.
- Murphy, P.M.; Tiany, H.L. Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. *Science* 1991, 253, 1280–1283.
- Nakano T, Scott PG. Changes in the chemical composition of the bovine temporomandibular joint disc with age. *Archs Oral Biol* 1996;41:845e53.
- Neidhart M, Seemayer CA, Hummel KM, Michel BA, Gay RE and Gay S: Functional characterization of adherent synovial fluid cells in rheumatoid arthritis: Destructive potential in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum* 48: 1873-1880, 2003.

- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9e22.
- Niida S, Kaku M, Amano H, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S, et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *J Exp Med* 1999;190:293e8.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K. Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62: 284–287.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M. Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2002, 40: 68-71.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K. Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2004, 62: 284-7; discussion 287-288.
- Nitzan DW. 2001. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J Oral Maxillofac Surg.* 59(1):36–45.
- Nogami, S.; Takahashi, T.; Ariyoshi, W.; Yoshiga, D.; Morimoto, Y.; Yamauchi, K. Increased levels of interleukin-6 in synovial lavage fluid from patients with mandibular condyle fractures: Correlation with magnetic resonance evidence of joint eusion. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013, 71, 1050–1058.
- Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M, Suto EG, Suzuki N, Muneta T, Sekiya I and Akazawa C: Purified human synovium mesenchymal stem cells as a good resource for cartilage regeneration. *PLoS One* 10: e0129096, 2015.
- Ohashi N, Robling AG, Burr DB, Turner CH. The effects of dynamic axial loading on the rat growth plate. *J Bone Miner Res* 2002;17:284e92.

- Ohno-Nakahara M, Honda K, Tanimoto K, Tanaka N, Doi T, Suzuki A, et al. Induction of CD44 and MMP expression by hyaluronidase treatment of articular chondrocytes. *J Biochem* 2004;135:567e75.
- OKESON JP(2003) Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion, Mosby 5th Edition
- Oliveira, L.K.; Almeida Gde, A.; Lelis, E.R.; Tavares, M.; Fernandes Neto, A.J. Temporomandibular disorder and anxiety, quality of sleep, and quality of life in nursing professionals. *Braz. Oral Res.* 2015, 29, 1–7.
- Peck, C.C.; Goulet, J.P.; Lobbezoo, F.; Schiman, E.L.; Alstergren, P.; Anderson, G.C.; de Leeuw, R.; Jensen, R.; Michelotti, A.; Ohrbach, R. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J. Oral Rehabil.* 2014, 41, 2–23.
- Poluha, R.L.; Grossmann, E. Inflammatory mediators related to arthrogenic temporomandibular dysfunctions. *Braz. J. Pain* 2018, 1, 60–65.
- Poveda Roda, R.; Bagan, J.V.; Diaz Fernandez, J.M.; Hernandez Bazan, S.; Jimenez Soriano, Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Med. Oral Patol. Oral Cirugía Bucal* 2007, 12, E292–E298.
- Pufe T, Lemke A, Kurz B, Peterson W, Tillmann B, Grodzinsky AJ, et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am J Pathol* 2004;164:185e92.
- A. D. Recklies, L. Baillargeon, and C.White, “Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 41, no. 6, pp. 997–1006, 1998.
- Ritchlin C: Fibroblast biology. Effector signals released by the synovial fibroblast in arthritis. *Arthritis Res* 2: 356-360, 2000.
- ROTH TE, GOLDBERG JS, BEHRENTS RG(1984) Synovial fluid determination in temporomandibular joint *Oral Surg* 57: 583
- Sandler NA, Buckley MJ, Cillo JE, Braun TW. Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1998, 56: 534- 543; discussion 543-544.

- Sato J, Segami N, Nishimura M, Demura N, Yoshimura H, Yoshitake Y, Nishikawa K. Expression of interleukin 6 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 2003, 41: 95-101.
- Sato, J.; Segami, N.; Kaneyama, K.; Yoshimura, H.; Fujimura, K.; Yoshitake, Y. Relationship of calcitonin gene-related peptide in synovial tissues and temporomandibular joint pain in humans. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2004, 98, 533–540.
- Sato, J.; Segami, N.; Nishimura, M.; Yoshitake, Y.; Kaneyama, K.; Kitagawa, Y. Expression of interleukin 8 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint and its relationship with clinical variables. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007, 103, 467–474.
- Scapino RP, Obrez A, and Greising D. Organization and function of the collagen fiber system in the human temporomandibular joint disk and its attachments. *Cells Tissues Organs*, 2006 182(3–4): p. 201–25.
- Schiman, E.; Ohrbach, R.; Truelove, E.; Look, J.; Anderson, G.; Goulet, J.P.; List, T.; Svensson, P.; Gonzalez, Y.; Lobbezoo, F.; et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger. *J. Oral Facial Pain Headache* 2014, 28, 6–27.
- SCHINMEI M, MASUDA K, KIKUCHI T, SHIMMURA Y(1989) Interleukin- 1, Tumor necrosis factor and interleukin- 6 as mediators of cartilage destruction Sem in Arthrit and Rheumat 27- 32
- Schierz, O.; John, M.T.; Reissmann, D.R.; Mehrstedt, M.; Szentpetery, A. Comparison of perceived oral health in patients with temporomandibular disorders and dental anxiety using oral health-related quality of life profiles. *Qual. Life Res.* 2008, 17, 857–866.
- Schulte,W.; Bernhagen, J.; Bucala, R. Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets—An updated view. *Mediat. Inflamm.* 2013, 2013, 165974.
- Segami, N.; Miyamaru, M.; Nishimura, M.; Suzuki, T.; Kaneyama, K.; Murakami, K.-I. Does joint eusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Part 2. Comparison of concentration levels of

- proinflammatory cytokines and total protein in synovial fluid of the temporomandibular joint with internal derangements and osteoarthritis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2002, 94, 515–521.
- Sekiya I, Ojima M, Suzuki S, Yamaga M, Horie M, Koga H, Tsuji K, Miyaguchi K, Ogishima S, Tanaka H and Muneta T: Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J Orthop Res* 30: 943-949, 2012.
- Shafer DM, Assael L, White LB, Rossomando EF. Tumor necrosis factor-alpha as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1994, 52: 786- 791; discussion 791-792.
- Shinoda, C.; Takaku, S. Interleukin-1 beta, interleukin-6, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the synovial fluid of the temporomandibular joint with respect to cartilage destruction. *Oral Dis.* 2000, 6, 383–390.
- Slade, G.D.; Conrad, M.S.; Diatchenko, L.; Rashid, N.U.; Zhong, S.; Smith, S.; Rhodes, J.; Medvedev, A.; Makarov, S.; Maixner, W.; et al. Cytokine biomarkers and chronic pain: Association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. *Pain* 2011, 152, 2802–2812.
- Sözmen E. Hücre Büyümesi, Farklılaşması ve Kanser. İçinde: Onat T, Emerk K, Sözmen E. (editörler). *İnsan Biyokimyası*, Ankara, Palme Yayıncılık, 2002: 547- 586.
- Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, et al. ADAMST5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature* 2005;434:648e52.
- Suzuki T, Segami N, Kaneyama K, Nishimura M, Nojima T. Specific expression of interleukin-1 beta in temporomandibular joints with internal derangement: correlation with clinical findings. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 1999, 88: 413-417.
- Suzuki S, Muneta T, Tsuji K, Ichinose S, Makino H, Umezawa A and Sekiya I: Properties and usefulness of aggregates of synovial mesenchymal stem

- cells as a source for cartilage regeneration. *Arthritis Res Ther* 14: R136, 2012.
- Suzuki T, Segami N, Nishimura M, Nojima T. Co-expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and synovial fluids of temporomandibular joint with internal derangement: comparison with histological grading of synovial inflammation. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 2002, 31: 549-557.
- Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 1998, 85: 135-141.
- Takahashi T, Tominaga K, Takano H, Ariyoshi W, Habu M, Fukuda J, Maeda H. 2004. A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *J Oral Pathol Med*. 33(4):224–229.
- Takano Y, Moriwake Y, Tohno Y, Minami T, Tohno S, Utsumi M, et al. Age-related changes of elements in the human articular disk of the temporomandibular joint. *Biol Trace Elements Res* 1999;67:269e76.
- Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008;87:296-307.
- Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, Takata T, Hanaoka K, Iwabe T, et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem Cell Biol* 2005;123:275e81.
- (b)Tanaka E, Detamore MS, Tanimoto K, Kawai N. Lubrication of the temporomandibular joint. *Ann Biomed Eng* 2008;36:14e29.
- Tanaka S, Hamanishi C, Kikuchi H, Fukuda K. Factors related to degradation of articular cartilage in osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:392e9.
- Tang J, Cui W, Song F, Zhai C, Hu H, Zuo Q and Fan W: Effects of mesenchymal stem cells on interleukin-1 β -treated chondrocytes and

- cartilage in a rat osteoarthritic model. *Mol Med Rep* 12: 1753-1760, 2015.
- Tanimoto K, Suzuki A, Ohno S, Honda K, Tanaka N, Doi T, et al. Effects of TGF-beta on hyaluronan anabolism in fibroblasts derived from the synovial membrane of the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res* 2004;83:40e4.
- Tedgui, A.; Mallat, Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006, 86, 515–581.
- Teeple E, Fleming BC, Mechrefe AP, Crisco JJ, Brady MF, Jay GD. 2007. Frictional properties of Hartley guinea pig knees with and without proteolytic disruption of the articular surfaces. *Osteoarthritis Cartilage*. 15(3):309–315.
- TOLLER PA(1961) The synovial aparatus and TMJ function *Br Dent J* 111:355.
- Tominaga, K.; Habu, M.; Sukedai, M.; Hirota, Y.; Takahashi, T.; Fukuda, J. IL-1, IL-1 receptor antagonist and soluble type II IL-1 receptor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Arch. Oral Biol.* 2004, 49, 493–499.
- Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2003, 13: 142-150.
- Uehara J, Kuboki T, Fujisawa T, Kojima S, Maekawa K, Yatani H. Soluble tumour necrosis factor receptors in synovial fluids from temporomandibular joints with painful anterior disc displacement without reduction and osteoarthritis. *Archives of oral biology*, 2004, 49: 133-142.
- Vaatainen U, Lohmander LS, Thonar E, Hongisto T, Agren U, Ronkko S, et al. Markers of cartilage and synovial metabolism in joint fluid and serum of patients with chondromalacia of the patella. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:115e24.
- Vanamee, É.S.; Faustman, D.L. Structural principles of tumor necrosis factor superfamily signalling. *Sci. Signal.* 2018, 11, eaao4910.
- Vernal, R.; Velasquez, E.; Gamonal, J.; Garcia-Sanz, J.A.; Silva, A.; Sanz, M. Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch. Oral Biol.* 2008, 53, 910–915.

- Vuorio E, Einola S, Hakkarainen S, Penttinen R. Synthesis of underpolymerised hyaluronic acid by fibroblasts cultured from rheumatoid and non-rheumatoid synovitis. *Rheumatol Int* 1982;2:97e102.
- Wake, M.; Hamada, Y.; Kumagai, K.; Tanaka, N.; Ikeda, Y.; Nakatani, Y.; Suzuki, R.; Fukui, N. Up-regulation of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor-A in the synovial fluid of temporomandibular joints aected by synovial chondromatosis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013, 51, 164–169.
- Watanabe, S.; Ogura, N.; Akutsu, M.; Kawashima, M.; Hattori, T.; Yano, T.; Ito, K.; Kondoh, T. Pro-inflammatory Cytokine Production in Co-culture of Human Monocytes and Synovial Fibroblasts from the Human Temporomandibular Joint. *Int. J. Oral—Med. Sci.* 2017, 15, 107–113.
- Wei L, Xiong H, Li B, Cheng Y, Long X. 2010. Boundarylubricating ability and lubricin in synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 68(10):2478–2483.
- Wojdasiewicz, P.; Poniatowski, Ł.A.; Szukiewicz, D. The role of inflammatory and anti inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014, 2014, 561459.
- Wong M, Siegrist M, Goodwin K. Cyclic tensile strain and cyclic hydrostatic pressure differentially regulate expression of hypertrophic markers in primary chondrocytes. *Bone* 2003;33:685e93.
- Xiong, H.; Li,W.; Li, J.; Fang,W.; Ke, J.; Li, B.; Cheng, Y.;Wei, L. Elevated leptin levels in temporomandibular joint osteoarthritis promote proinflammatory cytokine IL-6 expression in synovial fibroblasts. *J. Oral Pathol. Med.* 2019, 48, 251–259.
- Xu, G.-Z.; Jia, J.; Jin, L.; Li, J.-H.; Wang, Z.-Y.; Cao, D.-Y. Low-Level Laser Therapy for Temporomandibular Disorders: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pain Res. Manag.* 2018, 2018, 1–13.
- Yanagida-Suekawa T, Tanimoto K, Tanne Y, Mitsuyoshi T, Hirose N, Su S, Tanne K, Tanaka E. 2013. Synthesis of hyaluronan and superficial zone protein in synovial membrane cells modulated by fluid flow. *Eur J Oral Sci.* 121(6):566–572.
- Yang, M.C.; Wang, D.H.; Wu, H.T.; Li, W.C.; Chang, T.Y.; Lo, W.L.; Hsu, M.L. Correlation of magnetic resonance imaging grades with cytokine

- levels of synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A cross-sectional study. *Clin. Oral Investig.* 2019, 23, 3871–3878.
- Yoshida K, Takatsuka S, Hatada E, Nakamura H, Tanaka A, Ueki K, Nakagawa K, Okada Y, Yamamoto E, Fukuda R. 2006. Expression of matrix metalloproteinases and aggrecanase in the synovial fluids of patients with symptomatic temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 102(1):22–27.
- Yoshimura H, Muneta T, Nimura A, Yokoyama A, Koga H and Sekiya I: Comparison of rat mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovium, periosteum, adipose tissue, and muscle. *Cell Tissue Res* 327: 449-462, 2007.
- Yudkin, J.S.; Kumari, M.; Humphries, S.E.; Mohamed-Ali, V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000, 148, 209–214.
- Zakrzewska, J.M. Temporomandibular disorders, headaches and chronic pain. *J. Pain Palliat. Care Pharm.* 2015, 29, 61–63.
- Zarb, G.A.; Carlsson, G.E. Temporomandibular disorders: Osteoarthritis. *J. Orofac. Pain* 1999, 13, 295–306.
- Zwiri A., Al-Hatamleh M. A. I., Ahmad W. M. A. W., Asif J. A., Khoo S. P., Husein A., Ab-Ghani Z. And Kassim N. K. Biomarkers for Temporomandibular Disorders: Current Status and Future Directions. *Diagnostics* 2020, 10, 303; doi:10.3390/diagnostics10050303.

BÖLÜM 7

TOKSİK OLGULARDA APOPTOZİS MEKANİZMASI

Caner BÜYÜKKAPUCU¹

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan AKGÜN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956822>

¹ Iğdır Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Iğdır, Türkiye.
canerbuyukkapucu@gmail.com, orcid id: 0009-0000-2203-5982

² Iğdır Üniversitesi, Tuzluca MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye. ayhan.akgun@igdir.edu.tr, orcid id: 0000-0001-6585-8655

1. GİRİŞ

Apoptozis, çok hücreli organizmalarda gelişim, doku yenilenmesi ve hücrel homeostazın korunması için zorunlu olan, genetik olarak düzenlenmiş bir hücre ölümü sürecidir (Elmore, 2007). Bu programlı ölüm mekanizması, fizyolojik koşullarda organizmaya yarar sağlarken; çeşitli çevresel toksinler, ilaçlar, ağır metaller ve endüstriyel kimyasallar gibi ajanlar tarafından uygunsuz şekilde aktive edildiğinde patolojik sonuçlara yol açabilir (Orrenius ve ark., 2011). Toksik ajanların hücre içinde oluşturduğu oksidatif stres, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon veya kalsiyum dengesizliği gibi durumlar, apoptozisin iki ana yolunu, yani intrinsik (mitokondriyal) ve ekstrinsik (ölüm reseptörü aracılı) sinyal yollarını tetikler. Bu süreçte kaspaz ailesi enzimleri, sitokrom c, p53, Fas/FasL sistemi ve BCL-2 ailesi proteinleri temel düzenleyici moleküller olarak görev alır (Jin ve El-Deiry, 2005). Toksik ajanların bu yollar üzerindeki etkileri, hücrel düzeyde ölümle sonuçlanmanın ötesinde, doku hasarı ve organ disfonksiyonuna kadar ilerleyebilir. Bu nedenle apoptozisin toksikoloji bağlamında incelenmesi, toksisite mekanizmalarının anlaşılması, riskin öngörülmesi ve terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından büyük bilimsel ve klinik önem taşımaktadır.

2. APOPTOZİSİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Apoptozis, çok hücreli organizmalarda hücrel homeostazın sağlanması, gelişimsel süreçlerin düzenlenmesi ve hasar görmüş hücrelerin uzaklaştırılması açısından hayati öneme sahip, enerjiye bağımlı ve genetik olarak programlanmış bir hücre ölüm mekanizmasıdır (Kerr ve ark., 1972). Bu süreç, hücrenin morfolojisinde ve biyokimyasal yapısında meydana gelen karakteristik değişikliklerle tanımlanır. Apoptozis sırasında hücre hacmi küçülür, kromatin nükleer zar boyunca yoğunlaşır, DNA düzenli fragmentasyonlara uğrar ve plazma zarı tomurcuklanarak küçük apoptotik cisimcikler oluşturur (Taylor ve ark., 2008). Bu apoptotik cisimcikler, çevredeki fagositik hücreler tarafından hızlı ve etkin biçimde temizlenir. Bu nedenle apoptozis, doku bütünlüğünü bozmadan hücre eliminasyonunu sağlar. Nekrozdan farklı olarak apoptozis sırasında plazma zarının bütünlüğü korunur; bu da hücre içeriğinin çevre dokulara yayılmasını engeller ve inflamatuvar yanıt oluşumunu önler (Ziegler ve Groscurth, 2004). Böylece apoptozis, organizmanın gelişiminde, immün sistemin olgunlaşmasında,

enfekte veya DNA hasarlı hücrelerin elimine edilmesinde ve doku yenilenmesinde düzenleyici bir mekanizma olarak görev yapar. Bu yönüyle, fizyolojik dengenin korunmasında vazgeçilmez bir süreçtir.

2.1.Kaspazlar ve Apoptozisin İşleyişi

Apoptozisin temel düzenleyicileri, sistein-aspartat proteaz ailesine ait olan kaspaz enzimleridir (Salvesen ve Riedl, 2008). Bu enzimler, hücre içinde inaktif zimojenler (pro-kaspazlar) halinde bulunur ve apoptotik sinyallerin etkisiyle proteolitik olarak aktif hale gelirler (McIlwain ve ark., 2013). Kaspazlar işlevlerine göre iki ana gruba ayrılır: inisiyatör kaspazlar (kaspaz-8, -9, -10) apoptotik sinyalin algılanması ve başlatılmasında rol oynarken; efektör kaspazlar (kaspaz-3, -6, -7) hücrel hedef proteinleri parçalayarak ölüm sürecinin gerçekleşmesini sağlar (Porter ve Jänicke, 1999). Efektör kaspazların aktivasyonu sonucunda sitoskeletal proteinlerin yıkımı, DNA fragmentasyonu ve apoptotik cisimciklerin oluşumu meydana gelir. Özellikle kaspaz-3, apoptozisin merkezinde yer alan kilit bir enzimdir. Kaspaz-3 tarafından hedef alınan Poli-ADP Riboz Polimeraz (PARP) enziminin parçalanması, DNA tamir mekanizmasının durduğunu gösterir ve apoptozisin biyokimyasal belirteci olarak kabul edilir (Boulares ve ark., 1999).

2.2. İntrinsik (Mitokondriyal) Yolak

İntrinsik, diğer bir deyişle mitokondriyal apoptozis yolu, hücre içi stres sinyalleri sonucunda aktive olan ve mitokondri merkezli bir programlı hücre ölümü mekanizmasıdır (Wang ve Youle, 2009). DNA hasarı, oksidatif stres, hipoksi ve besin yetersizliği gibi hücrel stres faktörleri, bu yolakta başlıca tetikleyici unsurlar olarak görev yapar. Sürecin düzenlenmesinde kritik rol oynayan yapılar, pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyelerden oluşan BCL-2 protein ailesidir (Czabotar ve ark., 2014). Anti-apoptotik proteinler (BCL-2, BCL-XL, MCL-1) mitokondriyal zarın bütünlüğünü koruyarak hücre yaşamını desteklerken; pro-apoptotik BH3-only proteinleri (BIM, BID, PUMA) ve çok alanlı efektör proteinler (BAX, BAK) hücrel ölüm sinyalini iletir (Chipuk ve ark., 2010). Hücre stres altında bu denge pro-apoptotik proteinler lehine bozulur ve BAX ile BAK'ın aktive olması, mitokondriyal dış zar geçirgenliğini (MOMP) artırır (Tait ve Green, 2010). Sonuç olarak sitokrom c mitokondriden sitozole salınır ve burada APAF-1 ile bir araya gelerek apoptozom adı verilen çok proteinli kompleksin oluşmasını sağlar.

Apoptozom, pro-kaspaz-9'u aktive ederek kaspaz kaskadını başlatır ve hücre geri dönüşsüz olarak apoptoza yönelir (Li ve ark., 1997). Bu süreç, hücre stres yanıtlarının etkili bir şekilde hücre ölümüne dönüştürülmesinde merkezi bir mekanizma olarak görev yapar ve doku homeostazının korunmasında kritik öneme sahiptir.

2.3. Ekstrinsik (Reseptör Aracılı) Yolak

Ekstrinsik apoptozis yolu, hücre dışı ölüm sinyallerinin algılanmasıyla başlatılan ve reseptör aracılı bir mekanizma üzerinden ilerleyen programlı hücre ölüm sürecidir (Ashkenazi, 2008). Bu yolda temel rol oynayan ligandlar arasında Tümör Nekroz Faktörü (TNF), Fas Ligandı (FasL/CD95L) ve TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) bulunur. Bu ligandlar sırasıyla TNFR, Fas (CD95) ve TRAIL-R gibi hücre yüzeyindeki spesifik ölüm reseptörlerine bağlanarak apoptozis sinyalinin başlamasını sağlar (Walczak, 2013). Ligand-reseptör etkileşimi sonucunda reseptörlerin sitoplazmik bölgelerinde bulunan "ölüm domain"lerine (death domain) FADD (Fas-Associated Death Domain) gibi adaptör proteinler bağlanır ve ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) adı verilen yapı oluşur (Kischkel ve ark., 1995). DISC, pro-kaspaz-8'in dimerizasyonunu ve aktif kaspaz-8'e dönüşümünü sağlar. Aktifleşen kaspaz-8, bir yandan efektör kaspazları (özellikle kaspaz-3, -6, -7) aktive ederek hücre ölümünü doğrudan başlatırken, diğer yandan BID adlı pro-apoptotik BCL-2 ailesi üyesini keserek mitokondriyal (intrinsik) apoptozis yolunu da tetikler (Li ve ark., 1998). Böylece ekstrinsik ve intrinsik yollar arasında moleküler bir çapraz bağlantı kurulur; bu durum apoptozisin düzenlenmesinde hücre bütünlüğün ve kontrolün sağlanmasında kritik öneme sahiptir.

3. TOKSİK AJANLARIN APOPTOZİSİ TETİKLEME MEKANİZMALARI

Toksik ksenobiyotiklerin apoptozis üzerindeki etkileri, çoğunlukla oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve DNA hasarı gibi hücre stres mekanizmaları aracılığıyla ortaya çıkar (Elmore, 2007). Bu toksik ajanlar, hücre enerjisi metabolizmasını ve sinyal iletim yollarını bozarak apoptotik süreçlerin başlatılmasına zemin hazırlar. Oksidatif stres, toksisiteye bağlı apoptozisin en sık gözlenen mekanizmasıdır. Asetaminofen, pestisitler (örneğin pentaklorofenol) ve ağır metaller (örneğin alüminyum) gibi ajanlar,

hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) birikimine neden olur (Circu ve Aw, 2010). Artan ROS düzeyleri, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açarak p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonunu tetikler ve böylece intrinsik apoptozis yolağını uyarır (Liu ve ark., 2008). Mitokondriyal disfonksiyon da toksik apoptozisin önemli bir belirleyicisidir. Formaldehit, bromobenzen ve immünosupresif ajanlar (örneğin FK506), mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak elektron taşıma zinciri enzimlerinin aktivitesini bozar, bu da sitokrom c'nin sitozole salınımını ve kaspaz aktivasyonunu indükler (Zamzami ve Kroemer, 2001). DNA hasarı, özellikle genotoksik kimyasalların etkisiyle gelişir. Okratoksin A, hardal gazı ve naftalimido bileşikler gibi ajanlar, DNA zincirinde kırıklara neden olarak p53 aracılı apoptozis sürecini başlatır (Roos ve Kaina, 2006; Vousden ve Prives, 2009). Bunun yanında, nanopartiküller (AgNP, MgO-NP, SiO₂-NP) gibi modern ksenobiyotik formları, hücre içi ROS üretimini ve inflamatuvar sitokin salınımını artırarak oksidatif DNA hasarını şiddetlendirir ve apoptozisin hem intrinsik hem de ekstrinsik bileşenlerini aktive eder (Sharifi ve ark., 2012).

4. KLİNİK ÖNEM ve TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Apoptozis, hücrel homeostazın sürdürülmesinde temel rol oynayan, genetik olarak programlanmış bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Bu sürecin düzenlenmesindeki bozukluklar, çok çeşitli patolojik durumların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Azalmış apoptozis, özellikle kanser gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Kanser hücreleri, BCL-2 ailesi proteinlerinin aşırı ekspresyonu, p53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlar veya kaspaz aktivasyonunun baskılanması gibi mekanizmalar aracılığıyla apoptotik yollardan kaçarak ölümsüzlük kazanır ve kontrolsüz proliferasyona uğrar (Hanahan ve Weinberg, 2011). Buna karşılık, aşırı apoptozis nöronal dokularda geri dönüşsüz hücre kayıplarına yol açarak Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif süreçlerin patogeneze katkı sağlar (Mattson, 2000). Bu nedenle apoptozis, yalnızca fizyolojik bir olay değil, aynı zamanda birçok hastalığın moleküler temelinde yer alan dinamik bir süreçtir. Günümüzde apoptozis yolları, terapötik müdahale açısından umut verici hedefler olarak değerlendirilmektedir. Özellikle BH3-mimetikleri olarak bilinen ajanlar, anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerini (örneğin BCL-2, BCL-

XL) inhibe ederek kanser hücrelerinin programlı hücre ölümüne yönelmesini sağlar. Venetoklaks gibi BH3-mimetiklerin klinik başarıları, hematolojik malignitelerin tedavisinde yeni bir dönemin başlangıcını temsil etmektedir (Vogler ve ark., 2025).

5. SONUÇ ve GELECEĞE YÖNELİK ÖNERİLER

Apoptozis, hücresel homeostazın korunmasında fizyolojik bir mekanizma olmakla birlikte, toksik ajanların neden olduğu hücre ölümü ve doku hasarının patogeneğinde de merkezi bir role sahiptir. Kimyasal toksinler, ağır metaller, çevresel kirlenmeler ve nanopartiküller gibi ajanlar, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres veya DNA hasarı yoluyla apoptozisi tetikleyebilir. Bu süreçte, hücre içi sinyal yollarının (örneğin kaspaz kaskadı, BCL-2 ailesi proteinleri ve p53 aracılı yollar) aktivasyonu, hücre ölümünün türünü ve şiddetini belirler. Apoptozisin toksik yanıtlarla ilişkili mekanizmalarının aydınlatılması, toksisite riskinin öngörülmesi, önlenmesi ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Gelecekteki araştırmaların odaklanması gereken başlıca alanlardan biri, yeni BH3-mimetiklerin geliştirilmesidir. Bu ajanlar, anti-apoptotik BCL-2 ailesi proteinlerini hedefleyerek apoptozisi hassas bir biçimde indüklemeye potansiyeline sahiptir. Daha yüksek seçicilik ve daha düşük yan etki profiline sahip yeni nesil inhibitörler, özellikle hematolojik ve solid tümörlerde umut vadetmektedir. Bunun yanı sıra, nano-toksikoloji alanında yapılan çalışmalar, nanopartiküllerin hücre ölümü mekanizmaları üzerindeki etkilerini anlamak açısından önemlidir. Nanomalzemelerin boyut, yüzey yükü ve bileşim özelliklerinin apoptozis üzerindeki etkileri, güvenli nanoteknolojik ürünlerin tasarımında belirleyici olacaktır.

Ayrıca, biyobelirteçlerin tanımlanması, toksisiteye bağlı apoptozisin erken dönemde tespit edilmesini sağlayarak hem çevresel hem de farmakolojik toksinlerin izlenmesinde kritik rol oynayabilir. Son olarak, kombinasyon tedavileri kapsamında apoptozis inhibitörlerinin nörodejeneratif hastalıklarda; apoptozis indükleyicilerinin ise kanser tedavisinde kemoterapi veya immünoterapi ile birlikte kullanımı, tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. Bu gelişmeler, toksik hasarlarda apoptozis

mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve hedefe yönelik yenilikçi tedavilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Boulares, A. H., ve ark. (1999). Role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) cleavage in apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 274(33), 22932-22940.
2. Circu, M. L., ve Aw, T. Y. (2010). Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(6), 749-762.
3. Czabotar, P. E., ve ark. (2014). Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(1), 49-63.
4. Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516.
5. Favaloro, B., ve ark. (2012). Role of apoptosis in disease. *Aging*, 4(5), 330-349.
6. Hanahan, D., ve Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
7. Jin, Z., ve El-Deiry, W. S. (2005). Overview of cell death signaling pathways. *Cancer Biology ve Therapy*, 4(2), 139-163.
8. Kerr, J. F., ve ark. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, 26(4), 239-257.
9. Kischkel, F. C., ve ark. (1995). Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO Journal*, 14(22), 5579-5588.
10. Li, H., ve ark. (1998). Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell*, 94(4), 491-501.
11. Li, P., ve ark. (1997). Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*, 91(4), 479-489.
12. Liu, Y., ve ark. (2008). The role of p53 in oxidative stress and apoptosis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 642(1-2), 83-91.

13. Mattson, M. P. (2000). Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(2), 120-129.
14. McIlwain, D. R., ve ark. (2013). Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a008656.
15. Orrenius, S., ve ark. (2011). Cell death mechanisms and their implications in toxicology. *Toxicological Sciences*, 119(1), 3-19.
16. Porter, A. G., ve Jänicke, R. U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death ve Differentiation*, 6(2), 99-104.
17. Roos, W. P., ve Kaina, B. (2006). DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends in Molecular Medicine*, 12(9), 440-450.
18. Salvesen, G. S., ve Riedl, S. J. (2008). Caspase mechanisms. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 615, 13-23.
19. Sharifi, S., ve ark. (2012). Toxicity of nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 41(6), 2323-2343.
20. Tait, S. W., ve Green, D. R. (2010). Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(9), 621-632.
21. Taylor, R. C., ve ark. (2008). Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(3), 231-241.
22. Vogler, M., Braun, Y., Smith, V. M., ve ark. (2025). *The BCL2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 10, 91.
- Ashkenazi, A. (2008). Targeting the extrinsic apoptosis pathway in cancer. *Cytokine ve Growth Factor Reviews*, 19(3-4), 325-331.
23. Vousden, K. H., ve Prives, C. (2009). Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell*, 137(3), 413-431.
24. Walczak, H. (2013). Death receptor-ligand systems in cancer, cell death, and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(5), a008698.
25. Wang, C., ve Youle, R. J. (2009). The role of mitochondria in apoptosis. *Annual Review of Genetics*, 43, 95-118.
26. Zamzami, N., ve Kroemer, G. (2001). The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's box opens. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(1), 67-71.

- 27.Ziegler, U., ve Groscurth, P. (2004). Morphological features of cell death. *News in Physiological Sciences*, 19, 124-128.

BÖLÜM 8

KANSER TEDAVİSİNDE YENİ NESİL STRATEJİLER VE CAR-T TERAPİ

Dr. Senanur CAN¹

Prof. Dr. Adnan AYHANCİ²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956894>

¹ Biruni Üniversitesi, Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. senanurc@biruni.edu.tr, orcid id: 0000-0001-7248-3812

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye. aayhanci@ogu.edu.tr, orcid id: 0000-0003-4866-9814

1. GİRİŞ

1.1. Kanser

Kanser, 21.yüzyılda küresel olarak morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir. Modern yaşamın getirdiği karsinojen maruziyetleri (tütün ürünleri, çevresel toksinler, obezite, sedanter yaşam tarzı, UV maruziyeti, enfeksiyöz etkenler) insidans artışının başlıca belirleyicileridir. Metastatik hastalık hâlâ tedavisi en güç alanlardan biri olsa da immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler, likit biyopsiler ve genomik analiz gibi gelişmeler, bazı kanser tiplerinde sağkalımı ve yaşam kalitesini belirgin şekilde iyileştirmektedir.

İmmünoterapi yöntemi kapsamında değerlendirilen kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) hücre tedavisi, kanser tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu tedavi yöntemi, hastanın doğuştan gelen bağışıklık sisteminde bulunan T hücreleri kullanılarak geliştirilmiştir. CAR-T hücreleri, hastadan alınan T hücrelerinin genetik olarak tasarlanmasıyla oluşturulur (1).

1.2. İmmünoterapi

İmmünoterapi, tümör hücrelerine karşı vücudun kendi antikorları, dendritik hücreleri ve T lenfositleri ile antitümoral immün yanıt oluşturmaktır. Özellikle T lenfositler, kanser hücrelerini tanıma ve savaşmada kritik bir role sahiptir. Kanser hücreleri normalde bağışıklık sisteminden gizlenir veya onu baskılar.

İmmünoterapi bu gizlenmeyi ortadan kaldırır ve bağışıklık sistemine kalıcı yanıtlar elde edebilmektedir. (2).

Bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini yok etmek için bir araç olarak kullanılması 1800'lerin sonlarında ortaya çıkmıştır. 1893 yılında "İmmünoterapinin babası" olarak da bilinen Dr. William B. Coley bir hastasının bakteriyel enfeksiyon geçirdikten sonra kanser belirtilerinin azaldığını, kanserin gerilediğini gözlemlemiş ve bakterilerin tümörleri yok ettiğinden şüphelenmiştir. 1899 yılında "Parke-Davis and Company" adında bir şirket Coley toksinlerinin ticari üretimine başlamıştır. Ancak yıllarca farklı ülkelerde, farklı kanser türlerinde kullanılan bu toksin uygulamasından tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. 1895 yılında radyoterapinin (3-4), 1943 yılında da kemoterapinin kanser tedavisinde kullanılmaya başlanması ile immünoterapinin temeli olarak sayılan Coley toksinleri uzunca bir süre göz ardı

edilmiştir. Kanser immünoterapisinde bir başka önemli gelişme E. Donnall Thomas 1957’de kök hücre nakli (Allojenik hematopoetik kök hücre nakli/allo-HSCT)’ni meydana getirdiğinde gerçekleştirmiştir (5-6).

E. Donnel Thompson tarafından 1950’lerde kemik iliğinden elde edilen kök hücreler sayesinde lösemi, anemi v.b kan hastalıklarının kök hücrelerin vücuda nakli ile tedavi edilebileceği ortaya atıldı. Bu çalışmaya 1960 ‘larda aplastik anemi mağduru Nancy Lowry gönüllü oldu. Bu çalışma için Nancy’nin tek yumurta ikizinin kemik iliğinden kök hücreler izole edildikten sonra Nancy’e nakledildi. Başarılı sonuç vermesi hücre aracılı terapi yöntemlerinin ümit kaynağı oldu (7,8).

Kök hücre konseptini Türkiye’de tanıtan ve uygulamaya koyan ilk bilim insanlarından olan Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün, doğum sonrası atılan plasenta ve kordon hücrelerinden yaşlanma karşıtı terapiler üretilebileceğini düşünüyordu. Bu nedenle, günümüzde kök hücre ve rejeneratif tıpa bilimsel ve tarihî bir miras bırakan önemli bir bilim adamımızdır. (9).

Sir Jacques Miller 1967’de timusun (thymus) bağışıklık sistemi için kritik bir organ olduğunu gösteren deneyler yaparak T hücrelerini keşfetti (10). Bu keşif sayesinde bugün İmmünoterapi, Bağışıklık sistemi hastalıkları, Organ nakli, Alerji, Otoimmün hastalıklar, Aşı bilimi gibi alanlarda temel mekanizmalar anlaşılmıştır.

1891’de Dr. William Coley, ilerlemiş sarkomlu (kemik ve yumuşak doku kanserli) bir hastasının tümörünün, ağır bir bakteri enfeksiyonundan sonra küçüldüğünü fark etmişti. Bu gözlem, kanserle savaşmak için bağışıklık sisteminin tetiklenebileceği fikrini doğuruyordu. Daha sonraki yıllarda ortaya atılan gelişmeler hastalıkların tedavi edilebileceği görüşünün dayandığı noktayı kanıtlamış oldu. Bu nedenle Dr. William B. Coley, “immünoterapinin babası” olarak anılır.

Günümüzde genomik analizler, immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve hücresel tedaviler sayesinde hastalığın biyolojik yapısı daha derin bir şekilde anlaşılmakta; birçok kanser türünde erken tanı, yaşam süresi ve yaşam kalitesi belirgin biçimde artmaktadır. Modern tıp artık yalnızca tümörü küçültmeyi değil, bağışıklık sistemini yeniden eğiterek kalıcı yanıt oluşturmayı hedeflemektedir. (11).

1.3. Hücresel İmmünoterapi

Hücre aracılı tedaviler, nörodejeneratif, kardiyak hastalıklar ve diyabet gibi hedeflenen hatalığı iyileştirmesi için veya hastanın bağışıklığını güçlendirmek için hücrelerin özel olarak laboratuvarlarda modifiye edilerek hastaya geri verildiği bir tedavi yöntemidir (12).

Hücre aracılı tedaviler, kök hücreye dayalı ve bağışıklık hücrelerine dayalı hücresel tedaviler olarak ikiye ayrılır. Bağışıklık hücrelerine dayalı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde eritrosit, NK hücre ve T lenfositler gibi kan hücreleri en sık kullanılan hücreleri oluşturur. İmmün sistem hücrelerinin; enfekte olmuş, zarar görmüş ve kanserleşmiş hücreleri tanıyabilme yeteneğinden faydalanılarak bu hücrelerin hücre aracılı tedavilerin kullanılması hücresel immünoterapinin temelini oluşturur. Hücresel immünoterapinin birçok farklı çeşidi bulunmakla birlikte literatürde en büyük yere sahip olan grubunu T hücre temelli immünoterapiler oluşturmaktadır (13).

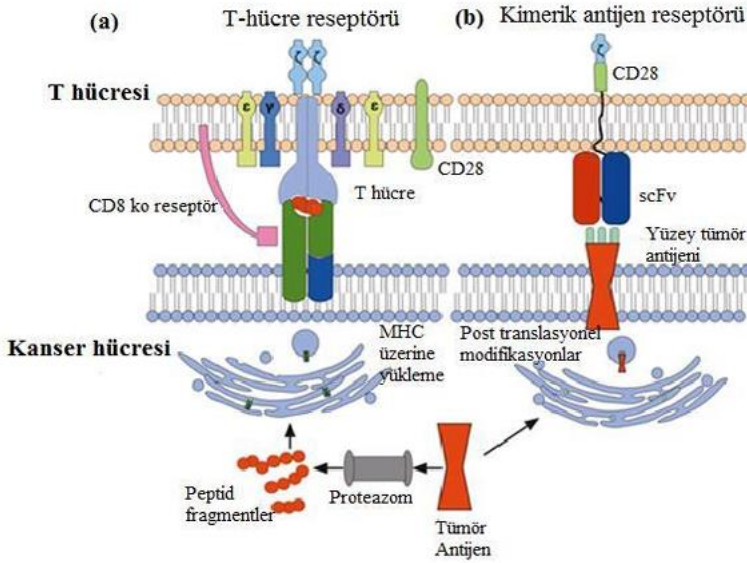
Günümüzde, T hücre temelli immünoterapilerin klinik uygulamalarında üç ana yöntem kullanılmaktadır: immün kontrol noktası inhibitörü (ICI), Bispesifik T hücre angajörü (BiTEs) ve son olarak da modifiye edilmiş T hücreleridir. Genetik olarak modifiye edilmiş T hücreler arasından yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik olarak büyük potansiyel taşıdığı gösterilen Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T hücreleri ve bu hücrelerin güncel klinik uygulamaları her geçen gün artmaktadır (14).

2. KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ (CAR) T NİN TARİHÇESİ

Kimerik Antijen reseptörü, hedefe özgü tümörleri tanıyarak ortadan kaldıran ve genetik olarak modifiye edilmiş T hücresi ekspresyonu yapan kimerik (farklı kökenleri olan hücrelerin aynı organizmada bulunması durumu) yapay antijen reseptörüdür (15).

Genetiği değiştirilmiş bu CAR-T hücreleri, hedeflenen bir antijene karşı programlanır ve tümör hücrelerini öldürme yeteneğini artırabilir. CAR-T hücreleri 5 jenerasyona ayrılır. 1. jenerasyondan 5. jenerasyona doğru ilerledikçe, CAR-T hücrelerinin tedavi kapsamı ve etkinliği genişler. CAR-T hücre tedavisi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından "çığır açan bir tedavi" olarak tanımlanmıştır. Çağımızda kanser alanında kullanılan bir tedavi yöntemi olsa da önümüzdeki yüz yıllarda sadece hastalık tedavisinde değil,

rutin uygulamalarda da kullanılabileceği öngörülmektedir. Kanserler arasında CAR-T hücre tedavisi, şu anda akut hematolojik kanserlerin (lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi, lenfoma ve multipl miyelom) tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. CAR-T hücre tedavisinin maliyeti, yeni geliştirilen bir tedavi olması ve zorlu prosedürlere sahip olması nedeniyle günümüzde yüksektir. Gelecekte beşerî hekimlikten sonra veteriner hekimlikte de kanser tedavilerinde yer bulabilecek bir tedavi yöntemidir (1).



Şekil 1: T hücre reseptörleri ile kimerik antijen reseptörlerinin karşılaştırılması (16).

2.1. KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ (CAR) T ELDE EDİLMESİ

İlk defa 2017 yılında, Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), hastadan türetilmiş T hücrelerinin tümörleri tanımasını sağlayan kimerik antijen reseptörlerini (CAR) eksprese eden iki hücresel immünoterapiyi onaylamıştır. Bu tedaviler, tisagenlecleucel (Kymriah) ve aksikabtagene ciloleucel (Yescarta) olup hematolojik malignitelere yönelik CAR-T hücre tedavisinde klinik kullanımın başlangıcı olarak önemli bir dönüm noktası kabul edilmektedir (17).

Bu onaylar, CD19 antijenini eksprese eden hematolojik kötü huylu tümörlü pediatrik ve yetişkinlerde kan kanserlerine karşı antijen-spesifik “canlı ilaç” yaklaşımında önemli bir ilerleme olmuştur (18).

CAR-T hücre tedavisi, özellikle hematolojik kanserlerde kayda değer ilerlemeler göstermiştir. Kymriah ve Yescarta’ya ek olarak; Tecartus (brexucabtagene autoleucel), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), Abecma (idecabtagene vicleucel) ve Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) gibi altı farklı CAR-T terapisi, FDA tarafından hematolojik maligniteler için onay almıştır (19).

CAR yapısı üç alandan meydana gelir ve ilk olarak ektodomain, transmembran alanı ve bir sitoplazmik aktivasyon kuyruğundan oluşmaktadır. Ektodomain alan, kanserli hücrelerde eksprese edilen tümör antijenlerini özel olarak tanıma yeteneği sağlayan antikorlardan türetilen tek zincirli değişken bir fragman (scFv) meydana gelir. Transmembran bölge, efektör hücre zarı üzerindeki CAR yapısı alanını tutturur. CAR, spesifik antijenini tanıdığı anda ve tarafından tetiklendiğinde, CAR'ın hücre içi aktivasyon alanı/domainleri sinyal verecek ve hedef hücrelerin öldürülmesini kolaylaştıran aşağı akış süreçleri ile sonuçlanacaktır (20).

2.2. CAR-T HÜCRE TEDAVİSİNİN UYGULANMASI

CAR-T hücreler bir defa hastaya infüze edildiklerinde, giderek büyürler ve aşırı proliferasyon olurlar. Her CAR-T hücresi birçok tümör hücrelerini öldürebilir ve bu hücreler tümör nüksünü engellemek için immün sisteme antijen sunumu yaparak tümör hücrelerine karşı teşvik edebilirler (21). Bu sentetik reseptörler, T lenfositlerinin efektör fonksiyonları ile ana-histo uyumluluk kompleksi (MHC)’den bağımsız bir şekilde antikorların antijenleri yüksek derecede özgüllükle tanıma yeteneğini birleştirir.

CAR-T hücre tedavisi beş temel aşamada ilerler:

(1) **Ayırma:** Hastadan (otolog) veya donörden (allojenik) **PBMC** lökoferez ile toplanır ve T hücreleri saflaştırılır.

(2) **Modifikasyon:** T hücreleri laboratuvarında genetik olarak değiştirilerek tümörü tanıyabilen kimerik antijen reseptörü (CAR) eksprese ettirilir. Bu sayede CAR-T hücreleri antijen sunumuna ve MHC’ye bağımlı olmadan hedefi tanıyabilir.

(3) **Genişleme:** Genetik olarak düzenlenen CAR-T hücreleri tedavide kullanılabilecek sayıya ulaşması için kültürde çoğaltılır.

(4) **İnfüzyon:** Hazırlanan CAR-T hücreleri hastaya verilir; infüzyon öncesi kısa süreli lenfodepleksiyon kemoterapisi CAR-T hücrelerinin vücutta daha iyi çoğalmasını sağlar.

(5) **İzleme:** Tedavinin etkinliği ve olası advers reaksiyonlar dikkatle takip edilir (22).

2.3. CAR-T HÜCRE TEDAVİSİNİN UYGULANMASINDAKİ SINIRLILIKLAR

CAR-T hücre tedavisinde ideal hedef antijen, yalnızca tümör hücrelerinde ifade edilen ve normal dokularda bulunmayan bir yapıdır. Böylece tedavi, sağlıklı hücrelere zarar verme riskini azaltır ve terapötik etkinlik daha güvenli bir şekilde artırılabilir.

CAR-T tedavisinin solid tümörlerde uygulanması çeşitli nedenlerle zorludur.

Antijen özgüllüğü sınırlıdır; tümörle normal dokular aynı antijenleri taşıyabildiği için hedef dışı toksisite riski vardır ve antijen heterojenitesi CAR-T'nin tümörü tanımasını zorlaştırır. Bu nedenle çok antijenli, zırlı veya açma-kapama sistemli CAR tasarımları geliştirilmektedir.

Hücre trafiği ve infiltrasyonu da önemli bir engeldir; CAR-T hücreleri katı tümör dokusuna yeterince nüfuz edemez. Bunu aşmak için tümör bölgesine doğrudan uygulama, uygun kemokin reseptörleri ekleme ve matriksi parçalayan CAR-T hücreleri gibi çözümler araştırılmaktadır.

Tümör mikroçevresi düşük pH, hipoksi ve baskılayıcı immün sinyaller nedeniyle CAR-T'nin etkinliğini azaltır. Zırlı CAR-T'ler, kontrol noktası inhibitörleri, baskılayıcı sitokinlerin veya hücrelerin bloke edilmesi gibi stratejiler bu ortamı yeniden şekillendirmeyi hedefler.

Gen düzenleme teknolojileri (CRISPR, TALEN) CAR geninin güvenli ve kontrollü entegrasyonunu sağlayarak etkinliği artırabilir ve istenmeyen yan etkileri azaltabilir.

Gelecek perspektiflerinde, hazır allojenik CAR-T hücreleri ile CAR-NK ve CAR-M gibi alternatif efektör hücrelere dayalı yeni nesil tedaviler öne

çıkılmaktadır. Bu yaklaşımlar üretimi hızlandırabilir, maliyetleri düşürebilir ve solid tümörlerde etkinliği artırabilir.

Genel olarak, tüm bu zorluklara rağmen araştırmalar hızla ilerlemekte ve CAR-T'nin gelecekte daha güvenli ve etkili hale gelmesi beklenmektedir (16).

3.SONUÇ VE ÖNERİ

Gelecekte bağışlanmış veya allojenik T hücreleri kullanılarak, CAR T hücre tedavileri önceden hazırlanabilir ve diğer kanser ilaçları gibi, bireysel hastalar için haftalarca süren üretimler yerine, herhangi bir hasta için "hazır" tedaviler olarak hemen kullanılabilir hale getirilebilir.

4.KAYNAKÇA

- 1.Bozkurt R, Kısmalı G, 2025.Kimerik Antijen Reseptörü T (CAR-T) Hücresi ve Kullanım Alanları: Geleneksel Derleme.Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, Vol 16, Issue 1, ISSN: p411309-6907. DOI 10.5336/vetsci.2023-95651.
2. Mollanoori H, Shahraki H, Rahmati Y, Teimourian S, 2018. CRISPR/Cas9 and CAR-T Cell, Collaboration of Two Revolutionary Technologies in Cancer Immunotherapy, An Instruction for Successful Cancer Treatment. Human Immunology, 79: 876-882.
3. Röntgen WC. Ueber eine neue Art von Strahlen. Annalen der Physik. 1898/01/01 1898;300(1):12-17. doi:10.1002/andp.18983000103
4. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. Open Access Maced J Med Sci. 2017;5(4):521-525. doi:10.3889/oamjms.2017.122
5. Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. P T. 2017;42(6):375-383.
6. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Research. 2008;68(21):8643. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
7. Blau CA. E. Donnall Thomas, M.D. (1920–2012). Stem Cells Transl Med. 2013;2:81–2.
8. Kasakura S. Great contributions of E. Donnall Thomas to the development of clinical applications of bone marrow transplantation, leading to the 1990 Nobel Prize in Medicine/Physiology. Int J Hematol. 2005;81:87-8.
9. Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. Cell. 2004;116:769-78.
10. Rodrigues MC, Morais JAV, Ganassin R, Oliveira GRT, Costa FC, Morais AAC et al. An overview on immunogenic cell death in cancer biology and therapy. Pharmaceutics. 2022;14:1564.
11. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. Front Immunol. 2019;10:2965.
12. B hücre Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: an overview. Stem Cell Investig. 2020;7:8.

13. Wang LL, Janes ME, Kumbhojkar N, Kapate N, Clegg JR, Prakash S et al. Cell therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med.* 2021;6:e10214.
14. De Bousser E, Callewaert N, Festjens N. T Cell engaging immunotherapies, highlighting Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13:6067.
15. Mirzaei HR, Pourghadamyari H, Rahmati M, Mohammadi A, Nahand JS, Rezaei A, Mirzaei H, Hadjati J, 2018. Gene-Knocked Out Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Tuning up for the Next Generation Cancer Immunotherapy. *Cancer Letters,* 423: 95-104.
16. Baybutt TR, Flickinger JC, Caparosa EM, Snook AE, 2019. Advances in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Solid Tumors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics,* 105(1): 71-78.
17. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., et al. 2018. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine,* 378(5), 439–448.
18. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approval Summary: Tisagenlecleucel for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. 2017.
19. Sermer, D. J. & Brentjens, R. J. (2023). CAR T-cell cell immunotherapies approved by FDA (Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, Abecma, Carvykti). *Journal of Hematology & Oncology,* 16, Article 141.
20. Srivastava, S., & Riddell, S. R. (2015). Engineering CAR-T cells: Design concepts. *Trends in Immunology.* <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.06.004>.
21. Jackson, H. J., Rafiq, S., & Brentjens, R. J. (2016). Driving CAR T-cells forward. *Nature Reviews Clinical Oncology,* 13, 370–383.
22. June, C. H., et al. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science,* 359(6382), 1361–1365.

BÖLÜM 9

SPORCU PERFORMANS İZLEME SİSTEMLERİNDE SAĞLIK VE YARALANMA İZLEME İÇİN YENİ BİR HİBRİT MAKİNE ÖĞRENMESİ YAKLAŞIMI

Öğr. Gör. Emine ÇIRAK^{1*}

Prof. Dr. Nurettin KONAR²

Prof. Dr. Alireza SOURİ³

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17956974>

1 Haliç Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yöneticiliği Bölümü, İstanbul, 34060, Türkiye.

*Sorumlu yazar eminecirak@halic.edu.tr ORCID: 0000-0002-3871-8240

2 Haliç Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü, İstanbul, 34060, Türkiye.

nurettinkonar@halic.edu.tr ORCID: 0000-0002-2542-7524

3 Haliç Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul, 34060, Turkey.

alirezasouri@halic.edu.tr ORCID: 0000-0001-8314-9051

GİRİŞ

Son yıllarda sporcuların özellikle müsabaka sonrası dönemdeki sakatlık ve iyileşme durumlarının izlenmesinde makine öğrenmesi modellerinin kullanımı spor sağlığı yönetiminde yeni bir yaklaşım olarak önerilmiştir. Bu yaklaşımın temel amacı, vücudun iki temel metabolik faz olan katabolizma (doku parçalanma süreci) ve anabolizma (yeniden yapılanma ve onarım süreci) durumunu tahmin etmek için fizyolojik ve laboratuvar verilerini analiz etmektir. Bu çerçevede, makine öğrenimi modeli, istatistiksel örüntüler ve veriler arasındaki ilişkiler kullanarak sporculardaki doku iyileşme veya yıkım sürecini tespit edebilir ve tahmin edebilir (Erdoğan, 2021). Öte yandan, akıllı sağlık izleme sistemleri, antrenörlerin, sporcuların ve sağlık çalışanlarının spor aktivitelerini yönetme ve optimize etme biçiminde devrim yaratıyor. Bu sistemler, gelişmiş teknolojilerden ve veri analitiğinden yararlanarak performansı artıran, sakatlıkları/yaralanmaları önleyen ve genel refahı iyileştiren uygulanabilir içgörüler sağlar.

Sporcu performans takip sisteminde, sporculara ait mevcut kayıtlar antrenman verileri ve biyometrik veriler olarak ikiye ayrılabilir. Akıllı uygulamalar ve akıllı cihazlar, spor türüne göre egzersiz türlerini, süresini, yoğunluğunu, enerji tüketimini, kaloriyi ve hacmini takip eder (Zhu, 2025). Ayrıca, spora özgü beceriler, tatbikatlar ve pratik seansları aracılığıyla antrenman verilerinde ele alınabilir. Biyometrik verilerde, otonom sinir sistemi dengesi ve iyileşme durumunu ölçmek için Kalp Hızı Değişkenliği (HRV) gibi bazı vücut faktörleri değerlendirilir, aerobik kapasite ve dayanıklılık seviyeleri için VO2 Max izlenebilir. Genel olarak, sporcu performans takip sistemleri, yarışma sonrası dönemdeki sporcuların biyolojik verilerine dayanarak tasarlanır ve iki ana özellik kategorisi içerir: kas metabolizması parametreleri ve karaciğer metabolizması parametreleri. İlk kategoride, kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), miyogloblin, laktat, üre ve kreatinin gibi göstergeler, kas hasarı veya rejenerasyonunun belirteçleri olarak kullanılır. İkinci kategoride, AST, ALT, ALP gibi karaciğer enzimleri ile albümin ve bilirubin düzeyleri, karaciğer hücre fonksiyonu ve rejenerasyonunun göstergeleri olarak kabul edilir. Bu parametreler, kan testleri veya akıllı giyilebilir cihazlar aracılığıyla toplanır ve vücudun fizyolojik durumunu farklı aralıklarla değerlendirmek için modele aktarılır (LÖKLÜOĞLU, 2024).

Sporcu sağlığı takip sürecinde, sporcu performansını artırmak için fiziksel sağlık aktiviteleri, beslenme faktörleri, uyku ve zihinsel sağlık faktörleri olmak üzere dört ana kategori değerlendirilmelidir. Fiziksel sağlık aktiviteleri, kalp atış hızını, kan basıncını ve solunum hızını izlemek için hayati bulgular, kiloyu, vücut kompozisyonunu (yağ ve yağsız kütle) ve hidrasyon seviyelerini izlemek için vücut ölçümleri ve iyileşme süreci de dahil olmak üzere herhangi bir yaralanmayı veya endişe duyulan alanı kaydetmek ve izlemek için yaralanma takibi olarak kategorize edilebilir. Son yıllarda, kalori alımını, makro besin dağılımını ve hidrasyonu izlemek için diyet takip sistemlerinin kullanımı akıllı sistemler tarafından sağlanmıştır (Naglah et al., 2018). Ayrıca, akıllı saatler ve akıllı sensörler, uyku süresini, kalitesini ve uyku döngülerini izlemek için uyku izleyicileriyle uyku kalitesi sistemleri sağlamıştır. Öte yandan, akıllı sensörler ve akıllı saatler, stresi, kaygıyı ve genel ruhsal iyilik hâli ölçmek için akıllı uygulamalarla kullanıcıların stres seviyelerini inceler.

Bu makalede, sporcuların sağlık yönetiminde sağlık izleme sürecini ve yaralanma takibini tahmin etmek için makine öğrenimi yaklaşımına dayalı yeni bir yapay zekâ yöntemi sunulmaktadır. Bu yaklaşım, laboratuvar incelemelerinin ve enstrümantal inceleme faktörlerinin performansını artırmak için hibrit bir Genetik Tabanlı Topluluk Karar Ağacı (GEDT)⁴ algoritması sunmaktadır. Önerilen yaklaşım, kas metabolizması ve karaciğer metabolizması parametreleri de dahil olmak üzere iki ana kategoride yaralanma bilgilerini "katabolizma" ve "anabolizma" sınıflarına ayırabilmektedir. Makalenin temel katkıları aşağıda gösterilmiştir:

- Sağlık izleme sürecinde yaralanma izlemeyi tespit etmek için yeni bir makine öğrenimi yaklaşımı önermek.
- Kas ve karaciğer metabolizmaları da dahil olmak üzere iki ana yaralanma kategorisinde katabolizma ve anabolizma sınıflarının yüksek doğrulukta tahminini kanıtlamak için/ tahmin edilebilmesini sağlamak için Genetik Tabanlı Topluluk Karar Ağacı (GEDT)⁵ algoritmasını uygulamak/ algoritmasının uygulanması / algoritmasını uygulamak.

⁴ Genetic-based Ensembled Decision Tree (GEDT)

⁵ Genetic-based Ensembled Decision Tree (GEDT)

- Sporcu Sağlığı Yönetimi'nde önerilen makine öğrenmesi yaklaşımının performansını ortaya çıkarmak için tahmin faktörlerinin diğer en son teknoloji yaklaşımlarla değerlendirilmesi/ değerlendirmek

Makalenin geri kalanı aşağıdaki gibidir/ şu şekilde gösterilmektedir: Bölüm 2, son zamanlardaki ilgili çalışmaların kısa bir açıklamasını sunmaktadır. Bölüm 3, yaralanma izleme sistemi için kapsamlı bir mimariye sahip önerilen makine öğrenimi yaklaşımını sunmaktadır. Bölüm 4, deneysel sonuçları ve teknik tartışmayı sunmaktadır/tartışmaları içermektedir. Son olarak, Bölüm 5, sonuçları ve gelecekteki çalışmaları da sunmaktadır.

1. İLGİLİ ÇALIŞMA

Bu bölüm, sporcuların sağlıklarının izlenmesi ve yaralanma tespiti için istatistiksel analiz, makine öğrenimi ve derin öğrenme yöntemlerini kullanan Tahmin yaklaşımına odaklanarak son ilgili vaka çalışmalarına ilişkin kısa bir örnek sunmaktadır.

W. Y. Alghamdi ve arkadaşları (Alghamdi, 2023) giyilebilir sensörler ve tekrarlayan sinir ağları (RNN) temelinde futbolcuların sağlık durumunu tahmin etmek için yenilikçi bir derin öğrenme yöntemi sundular. Bu çalışmada, sporculardan kan basıncı, kalp atış hızı ve fotopletismografi (PPG) sinyalleri gibi fizyolojik veriler gerçek zamanlı olarak toplandı ve derin zamansal özellikleri çıkarmak için bir RNN modeline beslendi. Bu sistem gerçek zamanlı sağlık izleme yetenekleri sağlar ve verileri fiziksel sorunları zamanında teşhis etmek ve kişiselleştirilmiş bir antrenman programı tasarlamak için kullanır. Geliştirilen model, sporcuların sağlığını tahmin etmede yaklaşık %92'lik bir doğruluk elde etti. RNN'ye ek olarak, yazar ayrıca PPG sinyallerini analiz etmek için CNN modelleri (InceptionV3, VGG19, AlexNet) ve Random Forest ve LSTM gibi makine öğrenme algoritmalarını kullandı ve görünürlük grafiği tekniğini kullanarak fizyolojik verilerden görsel özellikler çıkardı. Sonuçlar, Random Forest ve AlexNet modellerinin sistolik ve diyastolik kan basıncını tahmin etmede en iyi performansı gösterdiğini gösterdi. Sonuç olarak çalışmada giyilebilir sensörler, Nesnelerin İnterneti (IoT) ve derin öğrenmenin birleşiminin sporcu sağlığının izlenmesi ve yaralanmaların önlenmesi için verimli bir gelecek yaratabileceği vurgulanıyor.

Bu makale (Gai, 2025) esnek sensörler, yapay sinapslar ve makine öğrenme algoritmaları kullanan spor yaralanmalarının önlenmesi ve sporcu

sağlığının izlenmesi için akıllı bir sistem sunmaktadır. Bu çalışmada, sporcuların hareket verileri ivme, basınç ve eğilme sensörleri aracılığıyla toplanmış ve veri gürültüsünü ve yedekliliğini azaltmak ve model doğruluğunu artırmak için çok modlu özellik düzeyinde birleştirme ve temel bileşen analizi (PCA) teknikleri kullanılarak birleştirilmiştir. Ardından, özellikleri çıkarmak için bir yapay sinaptik sinir ağı (ASNN) kullanılmış ve sonuçları normal ve anormal hareketleri sınıflandırmak için SVM'ye ve gelecekteki yaralanma riskini tahmin etmek için LSTM'ye iletilmiştir. Bu kombinasyon, modelin uygunsuz hareket kalıplarını tespit etmedeki doğruluğunda önemli bir artışla sonuçlanmıştır. Deneysel sonuçlar, sistemin tehlikeli hareketleri tespit etmedeki doğruluğunun %92,1'e ve F1 indeksinin %92,7'ye ulaştığını, SVM, Random Forest ve KNN gibi temel modellerin ise daha düşük performansa sahip olduğunu göstermektedir. Sağlık izleme bölümünde, LSTM, belirleme katsayısı (R^2) = 0,96 ve RMSE = 5,41 elde etmeyi başarmıştır; bu da modelin sporcuların sağlık durumunu tahmin etmedeki yüksek gücünü göstermektedir. Son olarak, makale, esnek sensörler ve ASNN-SVM-LSTM algoritmalarının birleşiminin, gerçek zamanlı izleme, sakatlık uyarısı ve spor antrenmanlarının optimizasyonu için etkili bir yaklaşım sağladığı sonucuna varmakta ve kişiselleştirilmiş geri bildirim ve veri gizliliğini iyileştirmeye yönelik gelecekteki araştırma yönünü özetlemektedir.

Bu makalede (Ren et al., 2024), yazarlar, geleneksel yaralanma izleme yöntemlerinin doğruluk ve hız sınırlamalarını aşmak için video hareket algılama, vücut eklem noktası tanımlama, polinom uydurma ve SVD ve PCA ile veri boyut azaltmayı içeren hibrit bir yaklaşım uyguladılar. Ardından, hareket durumlarını ve yaralanma riskini tahmin etmek için işlenmiş hareket verilerini sınıflandırmak için SVM algoritması kullanıldı. Sistem iki bölümden oluşur: donanım ve yazılım: donanım bölümü, sensörler aracılığıyla kalp atış hızı, kan basıncı, akciğer fonksiyonu ve kas gerginliği gibi fizyolojik verileri alırken, Android tabanlı yazılım, verileri gerçek zamanlı olarak analiz ederek ve bir uzman sistemi aracılığıyla uyarılar göndererek yaralanma oluşumunu tahmin eder. Deneylerde, sistem koşu, aerobik ve masa tenisi üzerinde test edildi ve sonuçlar, bu aktivitelerdeki yaralanma izleme doğruluğunun sırasıyla %96,3, %93,5 ve %87,7 olduğunu, geleneksel ampirik analiz yönteminin ise yaklaşık %88,6 olduğunu gösterdi. Diğer modellerle (Rastgele Orman, Naïve Bayes, KNN, Lojistik Regresyon ve Gauss Süreç Regresyonu)

karşılaştırıldığında, SVM modeli %94,2 doğruluk, %92,5 duyarlılık ve %96,0 özgüllük elde etmiş ve eğitim hızı ve yorumlanabilirlik açısından üstün bulunmuştur. Deneyisel sonuçlar, makine görüşü, derin öğrenme ve fizyolojik izlemenin entegrasyonunun, spor yaralanmalarının tespiti ve tehlikelerinin önlenmesi için doğru ve gerçek zamanlı bir sistem sağlayabileceğini ve akıllı spor sağlığı izleme alanında yeni bir yön yaratabileceğini göstermektedir.

Kovoor et al. (Kovoor et al., 2024), spor yaralanmalarının tahmini ve önlenmesinde yapay zeka ve gelişmiş giyilebilir sensörlerin kullanımına ilişkin kapsamlı bir çalışma sunmuşlardır. Bu çalışmada, kalp atış hızı, kas aktivitesi ve hareket dinamikleri ile ilgili verileri toplamak için bir dizi biyolojik ve biyomekanik sensör (EKG, EMG, IMU, jiroskop ve ivmeölçer dahil) kullanılmıştır. Veriler gerçek zamanlı olarak toplanmış ve Karar Ağacı, Rastgele Orman, Destek Vektör Makinesi (SVM) ve Sinir Ağı dahil olmak üzere makine öğrenme algoritmaları ile analiz edilmiştir. Modeller değerlendirildikten sonra, SVM algoritması %94,2 doğruluk, %91,7 hassasiyet, %89,5 geri çağırma ve %90,6'lık bir F1 Puanı ile en iyi performansı elde etmiştir. Önerilen sistem toplanan verileri üç risk seviyesine (düşük, orta, yüksek) sınıflandırmakta ve antrenörlere ve sporculara kişiselleştirilmiş eğitim ve iyileşme önerileri sunmaktadır. Bir saha değerlendirmesinde, bu sistemin kullanımı yumuşak doku yaralanmalarında %20'lik bir azalma ve katılan sporcuların %85'inde eğitim performansında iyileşme ile sonuçlanmıştır. Son olarak, makale, çok modlu sensör verilerinin otomatik analizinin makine öğrenimi tabanlı tahmin modelleriyle birleştirilmesinin, rekabetçi sporlarda sağlık takibi, erken yaralanma tespiti ve optimum antrenman tasarımı için etkili bir çerçeve sağlayabileceği sonucuna varmaktadır. Ayrıca, gerçek zamanlı verilerin antrenörlerden gelen insan geri bildirimleriyle birleştirilmesinin, modelin doğruluğunu daha da artırabileceği ve spor hekimliğinde akıllı ve önleyici bir gelecek yaratabileceği vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada (Sadr et al., 2025) temel amaç, derin öğrenme kullanarak spor yaralanmalarını tahmin etmek ve sporcuların hareketlerindeki risk kalıplarını belirlemektir. Veriler, biyometrik sinyalleri (kalp atış hızı, kas aktivitesi, eklem açıları) ve spor egzersizlerinden alınan hareket videolarını içermektedir. Araştırmada iki grup algoritma kullanılmıştır: Hareketlerin mekansal analizi ve duruş sapmalarının tespiti için Evrişimli Sinir Ağları (CNN'ler). Zamansal veri analizi ve yaralanmaya yol açan eğilimlerin tespiti

için LSTM ve GRU dahil Tekrarlayan Sinir Ağları (RNN'ler). Veriler, normalleştirme, zamansal segmentasyon, veri artırma ve risk seviyesi etiketleme işlemlerinden sonra modellere aktarılmıştır. Modeller, Doğruluk, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 Puanı kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar şunları göstermiştir: LSTM, %91,5 doğruluk ve %89,0 F1 Puanı ile en iyi performansı göstermiştir. GRU'yu %90,8 ve %89,2 ile CNN takip etmiştir. Sonuçlar, özellikle LSTM olmak üzere RNN modellerinin zamansal örüntüleri analiz etmede ve yaralanmaları tahmin etmede CNN'den üstün olduğunu göstermektedir. Makalede, gelecekteki doğruluğu artırmak için, modelleri antrenörler ve spor hekimleri için daha şeffaf ve güvenilir hale getirmek amacıyla çok kaynaklı verilerin (video, fizyolojik, çevresel sensörler) ve açıklanabilir yapay zeka yöntemlerinin kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Bu makale (Petrovsky et al., 2022), profesyonel sporcuların sağlık, performans ve iyileşmesinin biyokimyasal veriler ve makine öğrenimi modelleri kullanılarak izlenmesini incelemektedir. Yarışma sonrası fizyolojik durumlarını değerlendirmek için 3.661 sporcudan kan, idrar, EKG ve ultrason sonuçları dahil veriler toplandı. Çalışmada, iki metabolik durumu tanımlamak için Rastgele Orman (RF) ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon (MLR) kullanıldı: katabolizma (tükenme) ve anabolizma (iyileşme). Veriler Z-puanı kullanılarak normalleştirildi ve Microsoft Azure ML'de analiz edildi. RF modeli, kas ve karaciğer metabolizmasının durumunu 0,94'lük yüksek doğrulukla tespit etmede en iyi performansı gösterirken, MLR modeli zayıf bir performans gösterdi. Ana öngörücüler arasında AST, CK, LDH, Miyogloblin, Üre, Ürik asit ve Kreatinin vardı ve artışlar katabolik bir fazı gösteriyordu. Araştırma, biyokimyasal göstergelerin analizinde makine öğrenme algoritmalarının kullanılmasının, spor hekimlerinin sporcular için antrenman ve iyileşme programları hakkında karar almalarına yardımcı olabileceği ve profesyonel sporlarda fizyolojik sağlığın izlenmesi için doğru bir araç sağlayabileceği sonucuna varmıştır.

İncelenen makalelerde, ana odak noktası sporcuların sağlığının izlenmesi ve makine öğrenimi ve derin öğrenme kullanılarak spor yaralanmalarının tahmin edilmesidir. İlk makalede (Alghamdi, 2023), giyilebilir sensörlerden gelen fizyolojik verileri analiz etmek için hibrit bir RNN ve CNN modeli (AlexNet ve VGG19 gibi) sunulmuş ve sağlık durumu ve fizyolojik stresi %92

doğrulukla tahmin etmiştir. İkinci makalede (Gai, 2025), tehlikeli hareketleri %92,1 doğrulukla belirleyen ve yaralanma riskini azaltan yapay sinaps tabanlı (ASNN), SVM ve LSTM tabanlı akıllı bir sistem önerilmiştir. Üçüncü makalede (Ren ve Wang, 2024), gerçek zamanlı yaralanma izleme için video analizi ve eklem vücut özellikleriyle SVM kullanılmış ve koşu ve aerobik yaralanmaların tespitinde %96 doğruluk elde edilmiştir. Dördüncü çalışmada (Kovoor, 2024), EKG, EMG ve IMU verilerinin entegre edilmesi ve SVM ve Sinir Ağı'nın kullanılmasıyla spor alanlarında tahminde %94,2 doğruluk ve gerçek yaralanmada %20 azalma bildirilmiştir. Beşinci çalışmada (Sadr vd., 2025), yaralanma tahmini için CNN, LSTM ve GRU kullanılmış olup, LSTM %91,5 doğrulukla en iyi sonuçları sağlayarak zamansal modellerin mekansal modellere üstünlüğünü doğrulamıştır. Son olarak, altıncı makalede (Petrovsky, 2022), 3600'den fazla sporcunun klinik verileri, kas ve karaciğer metabolizmasında katabolizma ve anabolizmanın iki ana fazını sınıflandırmak için Rastgele Orman ve Lojistik Regresyon ile analiz edilmiştir; RF, 0,94'lük bir doğrulukla en iyi performansı göstermiş ve AST, CK ve LDH değişkenleri metabolik sağlığın temel göstergeleri olarak tanıtılmıştır. Genel olarak tüm araştırmalar, makine öğrenme algoritmalarının gerçek zamanlı izleme, yaralanma önleme ve spor iyileşme eğilimlerinin analizindeki rolünü vurgulamaktadır.

Tablo 1, sporcu sağlığı aktivitelerini ve yaralanma faktörlerini tahmin etmek için istatistiksel analiz, makine öğrenimi veya derin öğrenme algoritmalarını uygulayan son vaka çalışmalarının kısa ayrıntılarını göstermektedir.

Tablo 1. Sporcu sağlığı aktivitelerinin tahmini ve yaralanma tespiti üzerine son vaka çalışmaları.

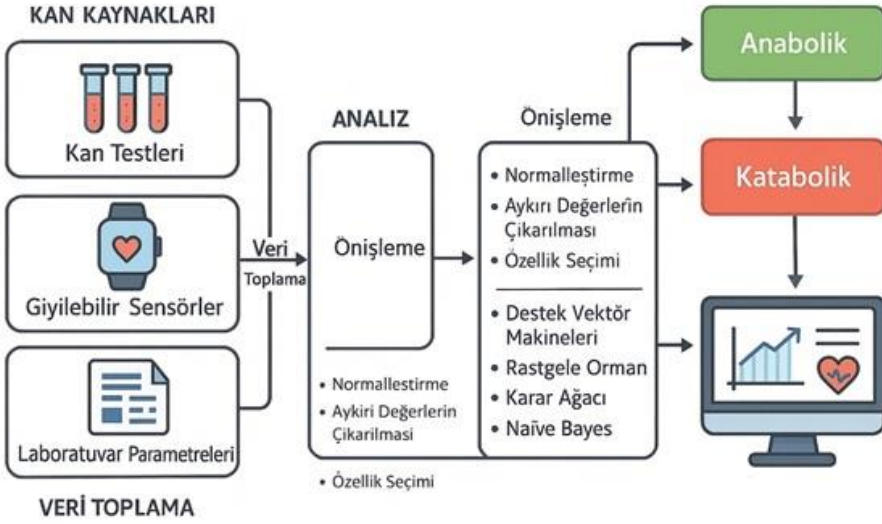
No	Makale Başlığı	Amaç	Kullanılan Algoritmalar	Veri Türü	Başlıca Sonuçlar
1	W.Y. Alghamdi	Giyilebilir sensörlerle sporcu sağlığını tahmin etmek	RNN, CNN (AlexNet, VGG19), Random Forest	Kan basıncı, kalp atışı, PPG sinyalleri	RNN tabanlı model %92 doğruluk; RF ve AlexNet kan basıncı tahmininde en iyi performansı gösterdi
2	X.L. Gai	Yaralanma önleme ve sağlık izleme	ASNN, SVM, LSTM	Esnek sensör verileri (ivme, basınç, bükülme)	ASNN-SVM-LSTM birleşimi %92.1 doğruluk ve %92.7 F1 ile en iyi sonucu verdi
3	L. Ren & Y. Wang	Gerçek zamanlı yaralanma tespiti	SVM, PCA, Polynomial Fitting	Görüntü verisi + fizyolojik sinyaller	SVM modeli %94.2 doğruluk, %92.5 duyarlılık; diğer ML modellerinden daha hızlı
4	M. Kovoov et al.	Çoklu sensör verisiyle yaralanma riski tahmini	SVM, RF, NN	ECG, EMG, IMU sensör verileri	SVM %94.2 doğruluk, %90.6 F1; sistem %20 daha az yaralanma sağladı
5	M.M. Sadr et al.	Derin öğrenme ile yaralanma tahmini	CNN, LSTM, GRU	Biyometrik sinyaller ve video verisi	LSTM %91.5 doğruluk ve %89 F1 ile en iyi sonuç; GRU ve CNN geride kaldı
6	D.V. Petrovsky et al.	Kas ve karaciğer metabolizmasının izlenmesi	Random Forest, Logistic Regression	Kan ve idrar biyokimyası, ECG	RF modeli %94+ doğruluk; AST, CK, LDH en önemli biyobelirteçler olarak tanımlandı

2. SPORCU SAĞLIĞI İZLEME SİSTEMİ

Modern sporcu sağlığı izleme sistemlerinde, makine öğrenimi/öğrenmesi modellerinin kullanımı, antrenman, yarışma ve toparlanma sırasında vücudun fizyolojik durumunu değerlendirmek için etkili bir yaklaşımdır. Öte yandan, sporcu sağlığı izleme sistemleri, sporcunun vücudundaki farklı katabolizma (yıkım) ve anabolizma (yeniden yapılanma) aşamalarını belirlemek için biyolojik veriler ve akıllı cihazlar kullanarak doku onarımının sağlığını ve durumunu sürekli olarak izler. Öte yandan sporcu sağlığı izleme sistemleri, biyolojik veriler ve akıllı cihazlar kullanarak doku onarımının sağlığını ve durumunu sürekli izleyerek sporcunun vücudundaki katabolizma (yıkım) ve anabolizma (yeniden yapılanma) aşamalarını tespit ediyor. Bu bilgiler, sağlık ekiplerinin ve antrenörlerin olası yaralanmaları önlemesine ve antrenman programını her sporcunun vücudunun gerçek durumuna göre ayarlamasına yardımcı olur. Bu bilgiler, sağlık ekiplerinin ve antrenörlerin olası sakatlanmaları önlemesine ve her sporcunun vücudunun gerçek durumuna göre antrenman programını ayarlamasına yardımcı olur. Bu sistemde, vücudun metabolik fonksiyonuyla ilgili veriler, kan testleri, giyilebilir sensörler (kalp atış hızını, oksijen seviyelerini, vücut sıcaklığını ve uyku kalitesini ölçmek için) ve kas metabolizması ve karaciğer metabolizmasıyla ilgili laboratuvar parametreleri dahil olmak üzere çeşitli veri kaynakları aracılığıyla toplanır. Bu sistemde, kan testleri, giyilebilir sensörler (kalp atış hızını, oksijen seviyesini, vücut sıcaklığını ve uyku kalitesini ölçmek için) ve kas metabolizması ve karaciğer metabolizmasıyla ilgili laboratuvar parametreleri gibi çeşitli veri kaynakları aracılığıyla vücudun metabolik fonksiyonuna ilişkin veriler toplanıyor. Kas metabolizması parametreleri arasında kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), miyogloblin ve üre gibi göstergeler bulunur ve bunlardaki değişiklikler kas dokusunun yıkımını veya yenilenmesini gösterir. Kas metabolizması parametreleri arasında kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), miyogloblin ve üre gibi göstergeler yer alır; bunlardaki değişimler kas dokusunun yıkımını veya yenilenmesini gösterir. Buna karşılık, AST, ALT, ALP, albumin ve bilirubin gibi karaciğer metabolizma parametreleri, karaciğer hücrelerinin sağlığı ve yenilenmesi hakkında bilgi sağlar. Toplanan bu veriler, vücudun farklı zamanlardaki fizyolojik durumunu incelemek için sistem analiz bölümüne girilir (Petrovsky et al., 2022).

Bu sistemin temel çekirdeğini, giriş verilerini "katabolik" ve "anabolik" olmak üzere iki ana sınıftan birine sınıflandırmaktan sorumlu bir makine öğrenimi sınıflandırma modeli oluşturur. Model eğitilmeden önce, ön işleme aşamalarında veriler hazırlanır. Bu aşamalar, değerlerin normalleştirilmesini, aykırı değerlerin kaldırılmasını ve Karşılıklı Bilgi veya Rastgele Orman Özellik Önemli gibi yöntemler kullanılarak önemli özelliklerin seçilmesini içerir. Ardından, Destek Vektör Makinesi (SVM), Rastgele Orman, Karar Ağacı (DT) veya Naïve Bayes gibi öğrenme modelleri, metabolik göstergeler ve vücut kondisyonu arasındaki ilişkileri öğrenmek için geçmiş veriler üzerinde eğitilir. Son olarak, model yeni verileri kullanarak sporcunun vücudunun doku yıkım aşamasında (katabolizma) mı yoksa yeniden yapılanma ve onarım aşamasında (anabolizma) mı olduğunu belirleyebilir. Bu sistemin çıktısı, sporcunun mevcut durumunu, değişen biyolojik göstergelerin eğilimini ve iyileşme veya antrenmana dönüş için gerekli önerileri sağlayan akıllı bir sağlık izleme panosu şeklinde görüntülenir. Bu pano, iyileşme sürecinde artan sakatlık riski, aşırı antrenman veya zayıflık konusunda uyarılar sağlayabilir.

Şekil 1, metabolik verileri "katabolizma" ve "anabolizma" olmak üzere iki aşamaya akıllıca sınıflandırarak sporcuların sağlıklarının doğru ve kişiselleştirilmiş bir şekilde izlenmesini sağlayan makine öğrenimi tabanlı sağlık izleme sisteminin kısa bir örneğini göstermektedir. Bu yaklaşım, yalnızca restoratif ve fonksiyonel süreçlerin optimum yönetimine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda yaralanmaları önler, antrenman verimliliğini artırır ve rehabilitasyon programlarında karar alma süreçlerini iyileştirir. Dolayısıyla, spor hekimliğinde akıllı bir araç olarak önerilen sistem, sporcu sağlığı yönetiminde biyolojik veriler ile bilimsel karar alma süreçleri arasında bir köprü oluşturabilir (Van Eetvelde et al., 2021).



Şekil 1. Önerilen sporcu sağlığı izleme sistemi

Model eğitim aşamasında, toplanan veriler ilk önce ön işleme tabi tutulur; normalleştirme, aykırı değerlerin kaldırılması ve Karşılıklı Bilgi veya Rastgele Orman Özellik Önemi gibi istatistiksel yöntemler veya özellik seçimi algoritmaları ile etkili özelliklerin seçilmesi dahil. SVM, Rastgele Orman veya XGBoost algoritmaları gibi makine öğrenmesi modelleri daha sonra "katabolizma" ve "anabolizma" sınıfları arasında ayrım yapmak üzere eğitilir. Bu süreçte, her veri örneği sporcunun gerçek vücut durumuna göre etiketlenir ve model, girdi değişkenleri ile çıktı sınıfı arasındaki ilişkileri yinelemeli olarak öğrenir. Modeli Doğruluk, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 puanı gibi metriklerle eğitip değerlendirdikten sonra, akıllı bir yaralanma izleme sistemi olarak kullanılabilir. Bu sistemde, her sporcudan yeni veriler girilir ve model mevcut vücut durumunu otomatik olarak iki metabolik fazdan birine sınıflandırır. Modelin çıktısı, tıbbi ekibin ve koçların sporcunun antrenmana dönmesi veya daha fazla dinlenmeye ihtiyacı olup olmadığı konusunda daha hızlı kararlar almasına yardımcı olabilir. Sonuç olarak, metabolik verileri iki ana aşamaya ayırarak makine öğrenmesine dayalı bu yaklaşım, yalnızca yaralanma ve onarımın sürekli izlenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda atletik performansı optimize eder ve aşırı antrenmanı önler. Öte yandan, uyku düzeni, kalp atış hızı ve stres seviyeleri gibi kişiselleştirilmiş verilerin eklenmesi,

modelin doğruluğunu artırabilir ve her sporcunun iyileşme sürecini akıllıca takip edebilir.

3. SPORCU SAĞLIĞI TAHMİN YAKLAŞIMI

Makine öğrenmesinin (ML) sporcu sağlığı izleme sistemlerine entegre edilmesi, bir sporcunun sağlık ve performansının takibi ve yönetiminin hassasiyetini, verimliliğini ve etkinliğini artırabilir. Önerilen sakatlık izleme sisteminde, giyilebilir cihaz kalp atış hızı monitörlerinden, GPS takip cihazlarından, ivmeölçerlerden ve diğer biyometrik sensörlerden veri toplayabilir. Sağlık Kayıtları' na dayalı sistem, tıbbi kayıtlar, sakatlık geçmişi ve beslenme alımından gelen verileri entegre eder. Sağlık kayıtlarına göre, fiziksel ölçümler ve performans ölçümleri olmak üzere iki ana veri türümüz vardır. Fiziksel ölçümler kalp atış hızı, uyku düzeni, fiziksel aktivite seviyeleri ve vücut kompozisyonunu içerir. Ayrıca, performans ölçümleri antrenman yüklerini, performans istatistiklerini ve beceri değerlendirmelerini içerir. Uygulanan veri seti yakın zamanda yapılan araştırma çalışmasında seçilmiştir⁶.

3.1 Makine Öğrenmesi Yaklaşımı

Makine öğrenmesi tabanlı sporcu sağlığı izleme sistemi, toplama aşamasından nihai analiz ve karar alma aşamasına kadar akıllı bir veri akışı olarak çalışan birkaç ana bölümden oluşur. İlk aşamada, çeşitli kaynaklardan veri toplanır. Bu veriler, kan testi sonuçlarını (CK, LDH, AST, ALT enzimleri vb.), spor saatleri gibi giyilebilir cihazlardan gelen verileri (kalp atış hızı, oksijen seviyeleri, uyku, vücut sıcaklığı) ve sporcunun fizyolojik performansıyla ilgili diğer verileri içerir. Bu aşamada tüm veriler otomatik veya yarı otomatik olarak sistem veritabanına kaydedilir. İkinci aşamada, Veri Ön İşleme bölümü etkinleştirilir. Bu bölümde, ham veriler hataları, aykırı değerleri ve eksik değerleri gidermek veya düzeltmek için bir normalleştirme ve temizleme işlemine tabi tutulur (Petrovsky et al., 2022). Karşılıklı Bilgi veya Rastgele Orman Özellik Önemi gibi Özellik Seçimi yöntemleri, fizyolojik durumda etkili olan en önemli metabolik göstergeleri belirlemek için kullanılır. Bu adım, modeli eğitmek için yalnızca etkili verilerin kullanılmasını sağlar ve

⁶ <https://www.mdpi.com/article/10.3390/sports10100160/s1>

sistem gürültüsünü azaltır. Üçüncü adımda, analiz ve modelleme bölümü (Makine Öğrenmesi Modülü) bulunur. Makine öğrenimi algoritmaları, hazırlanan veriler için iki ana vücut durumu olan katabolizma (doku parçalanması) ve anabolizma (doku yeniden inşası) ile ilişkili biyolojik değişim modelini öğrenmek üzere bir tahmin yaklaşımı sunar. Model, her sporcunun gerçek ve bireysel durumlarına uygun performansını korumak için düzenli olarak yeni verilerle güncellenir. Bu bölümün çıktısı, sporcunun mevcut vücut durumunun sınıflandırılmış bir etiket (Katabolik veya Anabolik) biçiminde tahminidir. Dördüncü aşamada, Görselleştirme ve Karar Desteği bölümü, analiz sonuçlarını akıllı bir sağlık panosu biçiminde görüntülemekten sorumludur. Bu pano, doktorlar, antrenörler ve sporcunun kendisi için tasarlanmıştır ve metabolik göstergelerin trend grafiklerini, sakatlık riski seviyesini, iyileşme durumunu ve veriye dayalı önerileri içerir. Bu bölümde sistem, uyarılar sağlayabilir. Mevcut fenotipleri "katabolizma" ve "anabolizma" sınıflarını tahmin etmek için deneyimimiz olarak WEKA ⁷ aracını kullandık.

Son olarak, bu mimari akıllı bir döngü olarak çalışır; sporculardan sürekli olarak yeni veriler toplanır ve sisteme girilir, model bunları analiz eder ve sağlık ve performansı iyileştirmek için gerekli geri bildirim sağlar. Böyle bir yapı, sistemin zaman içinde uyarlanabilir öğrenme yeteneğine sahip olmasını ve her sporcu için özel olarak ayarlanmasını sağlar.

3.2 Tahmin Faktörleri

Yaralanma bilgilerinin "katabolizma" ve "anabolizma" sınıflarına tanımlanması için temel tahmin faktörleri aşağıdaki denklemlerle gösterilebilir (Petrovsky et al., 2022). Bu tahmin faktörleri, kas metabolizması ve karaciğer metabolizması parametrelerinin doğruluk, hassasiyet, geri çağırma ve F1 puanına göre belirlenmesi için önerilen yaklaşımın performansını inceler. Şekil 2, tahmin faktörleri için karışıklık matrisinin kısa bir örneğini göstermektedir.

⁷ <https://ml.cms.waikato.ac.nz/index.html>

		Predicted Class	
		Catabolism	Anabolism
Actual Class	Catabolism	TP	TN
	Anabolism	FP	FN
		Actual Class	

Şekil 2. Katabolizma ve anabolizma sınıflarına dayalı karmaşıklık matrisi.

Doğruluk, tüm tahminlere göre doğru tahminlerin yüzdesidir. TP (gerçek pozitifler), TN (gerçek negatifler), FP (yanlış pozitifler) ve FN (yanlış negatifler) gibi metrikler kullanılarak hesaplanır. Daha açık bir ifadeyle, TP, gerçek ve her iki beklenen değerin 1 olduğu örnek sayısını, TN ise her ikisinin de tahmin edildiği örnekleri ifade eder. Gerçek değeri 0 olan örneklere FP örnekleri, gerçek değeri 1 ve tahmin edilen değeri 0 olan örneklere ise FN örnekleri denir.

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (1)$$

Hassasiyet, tahmini değeri 1 olan numunelerin oranının tahmini değeri 1 olan toplam numune miktarına bölünmesiyle elde edilen değerdir.

$$Precision = \frac{TP}{TP+FP} \quad (2)$$

Geri çağırma faktörü, gerçek değeri bir olan örneklerin toplam miktarıdır; geri çağırma oranı, gerçek ve tahmin edilen değerlerin bire eşit olduğu olayların oranını niceliksel olarak ifade eder.

$$Recall = \frac{TP}{TP+FN} \quad (3)$$

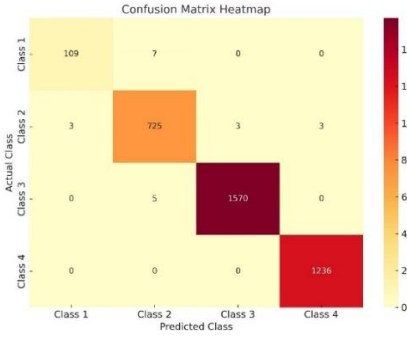
F1 puanı tarafından sağlanan, kesinlik ve geri çağırma tek bir ölçütte birleştiren ve özellikle sınıf dengesizliğinin olduğu durumlarda yardımcı olan, bir modelin sınıflandırma görevlerindeki performansının dengeli bir değerlendirilmesi.

$$F1\text{-Score} = 2 \times \frac{\text{Recall} \times \text{Precision}}{\text{Recall} + \text{Precision}} \quad (4)$$

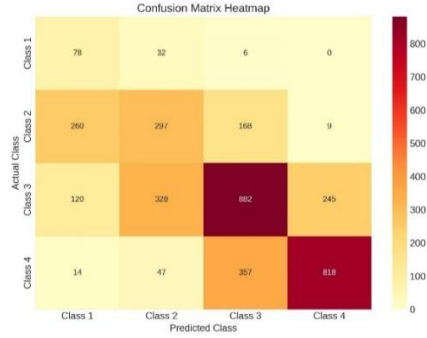
4. DENEYSEL SONUÇLAR

Önerilen sporcu sağlığı ve sakatlık izleme sisteminin verimliliğini ve performans artışını GA-EBTD tahmin yöntemine dayalı bir dizi deney aracılığıyla değerlendirdik. Bu bölüm, önerilen yöntemle gerçekleştirilen deneyleri ve birden fazla veri kümesinde bazı son teknoloji tahmin yöntemlerini ayrıntılı olarak açıklamaktadır. Sonuçlar, önerilen hibrit tahmin modelinin öğrenme performansını etkili bir şekilde iyileştirdiğini göstermektedir.

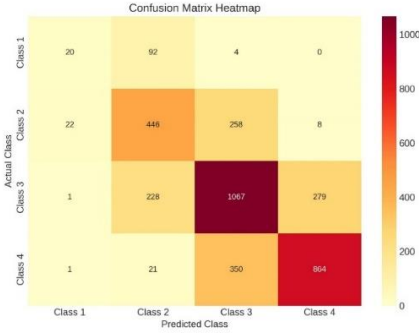
Deneylerimizde, sağlıklı ve antrenmanlı sporculardan alınan 3661 örnek sayısı gibi kapsamlı özelliklere sahip iki gerçek veri kümesi uyguladık; bu örnekler "anabolizma" ve "katabolizma" fenotipleri olarak iki ana sınıflandırmaya sahiptir. Şekil 3, mevcut makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmaları için öngörülen karışıklık faktörleri matrisi hakkında ayrıntılı bilgi sunmaktadır.



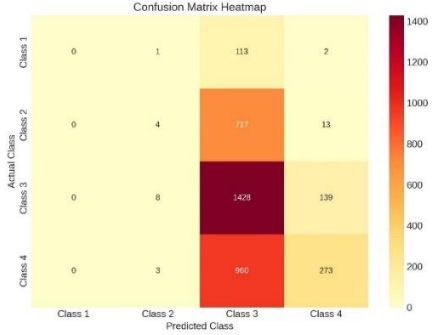
(a) GA-EBT



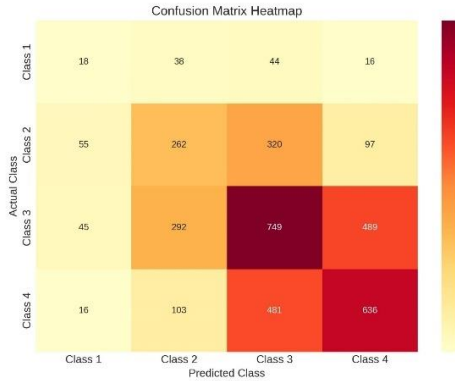
(b) NB



(c) SVM



(d) LSTM_DL



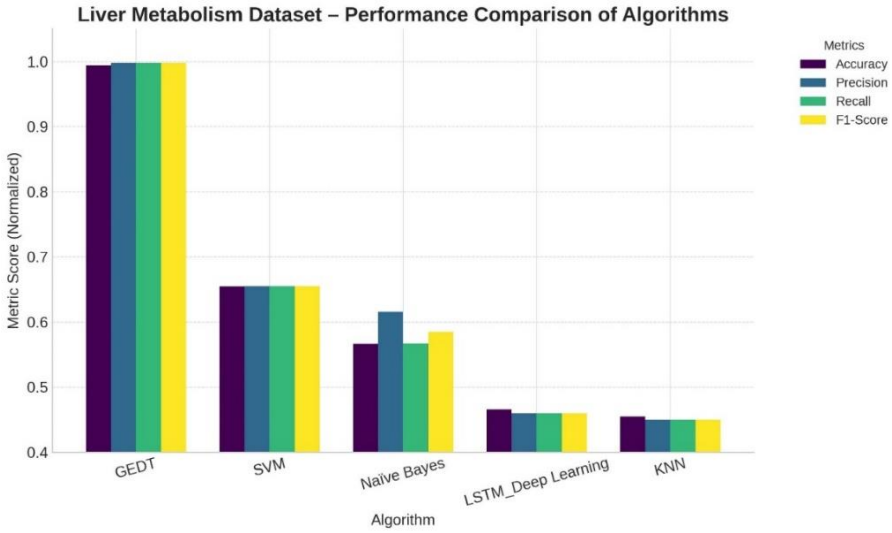
(e) KNN.

Şekil 3. Karaciğer metabolizması veri setine dayalı mevcut tahmin algoritmalarının karmaşıklık matrisi.

Şekil 3 (a), GEDT modelinin gerçek sınıflarındaki neredeyse tüm örnekleri doğru bir şekilde tanımladığını göstermektedir. En yüksek renk yoğunluğu, matrisin ana köşegeninde, özellikle de sırasıyla 1570 ve 1236 doğru tahmin edilmiş örneğe sahip olan 3. ve 4. sınıflarda gözlenmektedir. Bu da modelin metabolik durumları doğru bir şekilde tespit etmedeki çok yüksek gücüne işaret etmektedir. 1. ve 2. sınıflardaki sınıflandırma hata oranı çok düşüktür ve yalnızca birkaç küçük hata meydana gelmektedir. Bu örüntü, GEDT algoritmasının Katabolizma ve Anabolizma aşamalarını tespit etmedeki kararlılığını ve mükemmel doğruluğunu göstermektedir. NB grafiğinde (b), ana çapta oldukça iyi bir yoğunluk, ancak etrafında önemli bir dağılım bulunmaktadır. Model, 2. ve 3. sınıflar arasında ayrım yapmada zayıflık göstermekte ve değerlerini karıştırma eğilimindedir. Ancak 4. sınıf kabul edilebilir bir doğrulukla tanımlanmıştır. Bu sonuçlar, Naïve Bayes' teki özelliklerin bağımsızlığı varsayımının yüksek korelasyonlu metabolik veriler için geçerli olmadığını ve sonuç olarak modelin daha gelişmiş algoritmalarla daha düşük performans gösterdiğini göstermektedir. SVM matrisi (c), modelin merkezi sınıfları belirlemede oldukça iyi performans gösterdiğini ve en yüksek renk yoğunluğunun ana çapta, özellikle de 1400'den fazla vakanın doğru bir şekilde belirlendiği 3. sınıfta görüldüğünü göstermektedir. 3. ve 4. sınıflar arasındaki sınırda bir miktar örtüşme olsa da, modelin genel performansı oldukça karardır. Bu sonuç, SVM'nin doğrusal olmayan verileri uygun bir çekirdek aracılığıyla etkili bir şekilde ayırma gücünü göstermektedir. Diğer modellerle karşılaştırıldığında, SVM doğruluk ve genelleme gücü arasında bir denge göstermekte ve karmaşık metabolik veriler için güvenilir bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

LSTM matrisinde (d), tahminlerin dağılımı modelin farklı sınıflar arasında ayrım yapmadaki zayıflığını göstermektedir. Model baskın sınıflardaki (3 ve 4) verilerin büyük bir kısmını tahmin etme eğilimindeyken, alt sınıflar arasındaki ayrımlar zayıftır. Bununla birlikte, 3. sınıftaki noktaların yüksek yoğunluğu, LSTM'nin metabolik değişikliklerin zamansal örüntüsünü bir dereceye kadar öğrenebildiğini, ancak hala hafif aşırı uyum ve veri dengesizliğinden sorunlu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, model sıralı verileri işlemede büyük bir potansiyele sahip olmasına rağmen, daha hassas parametre ayarı gerektirmektedir. KNN matrisinde (e), renk dağılımı daha az yoğunlaşmış ve ana çap dağınıktır, bu da sınıflandırma hata oranında bir artışa

işaret etmektedir. Model en çok hatayı orta sınıflar (2 ve 3) arasında ayırım yapmada yapmaktadır ve birçok örnek bunlar arasında kaydırılmıştır. Bununla birlikte, model genel örüntüleri bir dereceye kadar öğrenebilmiş ve 3. ve 4. sınıfları nispeten daha iyi bir doğrulukla tespit edebilmiştir. Bu durum, KNN'nin çok boyutlu ve karmaşık metabolik verilerde daha sınırlı bir performansa sahip olduğunu ve verilerin yakınlığına ve değişkenlerin ölçeğine duyarlı olduğunu göstermektedir.



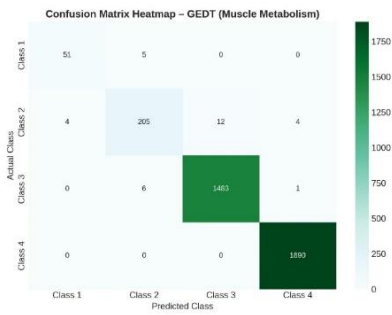
Şekil 4. Karaciğer Metabolizması Veri Setinde Tahmin Faktörlerinin Değerlendirilmesi.

Şekil 4, Karaciğer Metabolizması Veri Seti üzerinde beş farklı algoritmanın (GEDT, SVM, Naive Bayes, LSTM Derin Öğrenme ve KNN) performans karşılaştırmasını göstermektedir. Görülebileceği üzere, GEDT, Doğruluk, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 puanı ölçümlerinin hepsinde önemli bir farkla en iyi performansa sahip algoritmadır ve normalize edilmiş "1" değerine neredeyse yakındır. Bundan sonra, tüm ölçümlerde yaklaşık "0,65" değerlerine sahip olan SVM, metabolik verileri tahmin etmede göreceli istikrar ve denge göstermektedir. Basit yapısına rağmen, Naive Bayes ortalama bir performansa sahiptir, ancak karaciğer desenlerini doğru bir şekilde belirlemede SVM'den daha büyük bir zayıflık göstermiştir. Buna karşılık, LSTM ve KNN tüm ölçümlerde en düşük değerlere sahiptir ve bu da metabolik parametreler arasındaki karmaşık ilişkileri öğrenme ve katabolik ve anabolik durumları

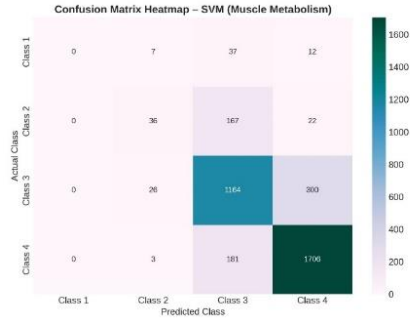
doğru bir şekilde sınıflandırma konusundaki yetersizliklerini göstermektedir. Genel olarak, bu grafik, ağaç yapısı ve özellik toplama mekanizmasıyla GEDT modelinin karaciğer metabolizması verileriyle en iyi uyumu sağladığını ve sporcuların fizyolojik durumlarının izlenmesinde en yüksek genel doğruluğu sağlayabildiğini göstermektedir. Tablo 2, Karaciğer Metabolizması Veri Setindeki tahmin faktörlerinin ayrıntılarını göstermektedir.

Tablo 2. Karaciğer Metabolizması Veri Setindeki tahmin faktörlerinin ayrıntıları.

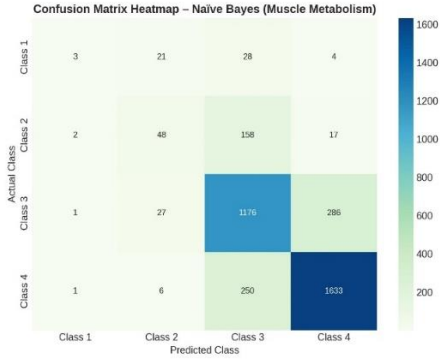
Algorithm	Accuracy	Precision	Recall	F1-Score
GEDT	99.4264	99.8	99.8	99.8
SVM	65.4739	65.5	65.5	65.5
Naïve Bayes	56.678	61.6	56.7	58.5
LSTM_DL	46.572	46	46	46
KNN	45.479	45	45	45



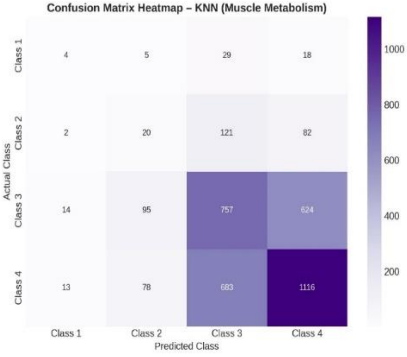
(a) GEDT



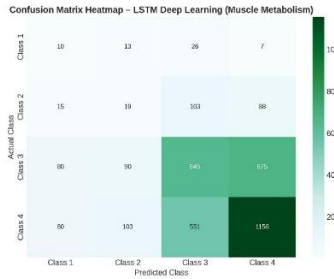
(b) SVM



(c) NB



(d) KNN



(e) LSTM_DL

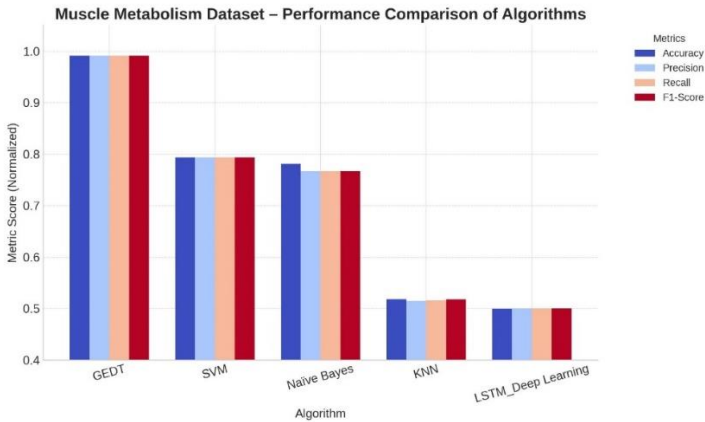
Şekil 5. Kas metabolizması veri setine dayalı mevcut tahmin algoritmalarının karmaşıklık matrisi.

Şekil 5'e göre, GEDT karışıklık matrisi sonuçları (a), modelin dört metabolik sınıfı çok yüksek doğrulukla neredeyse mükemmel bir şekilde tanımladığını göstermektedir. Ana çaptaki renk yoğunluğu (özellikle 1483 ve 1890 değerlerine sahip 3. ve 4. sınıflarda), algoritmanın katabolik ve anabolik fazları ayırt etmedeki mükemmel gücüne işaret etmektedir. Tahmin hataları çok küçük olup, 1. ve 2. sınıflarda yalnızca sınırlı sayıda örnek yanlış tanımlanmıştır. Bu yüksek performans, GEDT'nin hibrit ağaç yapısı ve etkili seçim özellikleri sayesinde CK ve LDH gibi kas belirteçleri arasındaki karmaşık ilişkileri doğru bir şekilde modelleyebildiğini teyit etmektedir. SVM algoritması (b) da, GEDT'den daha az doğrulukla da olsa, oldukça iyi bir performans göstermiştir. Ana çaptaki yüksek değerler (özellikle 1164 ve 1706 doğru örneğe sahip sınıf 3 ve 4), modelin anabolik fazları belirlemede tutarlı bir performans gösterdiğini, ancak fazlar 2 ve 3 arasındaki sınırda bazı hatalar olduğunu göstermektedir. Bu desen, özelliklerin doğrusal olmayan yapısı nedeniyle kas metabolizması verilerindeki SVM'nin veri ayrımı için uygun bir çekirdekten yararlandığını, ancak yine de fizyolojik sınırları doğru bir şekilde ayırt etmede zorluklar yaşadığını göstermektedir. Naïve Bayes modelinde (c), sınıf 3 ve 4'te (1176 ve 1633 doğru örnek) önemli bir renk yoğunluğu gözlenmektedir, ancak sınıf 2 ve 3 arasındaki hata oranı nispeten yüksektir. Bu, Üre ve Miyogloblin gibi parametreler genellikle yüksek oranda ilişkili olduğundan, kas metabolik verilerindeki özelliklerin bağımsızlığı varsayımının düzgün bir şekilde oluşturulmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, model iyileşme durumlarını (sınıf 4) tespit etmede iyi bir performans göstermiştir. Genel olarak, NB, basitliğine rağmen, metabolik indeksler arasındaki temel ilişkileri belirleyebilmiştir, ancak daha karmaşık veriler için sınırlamaları vardır.

LSTM algoritması (d) bu veri kümesinde orta düzeyde doğruluğa sahiptir. Matriste görülebileceği gibi, modeller birçok iyileşme fazı örneğini (645 ve 1156 ile 3. ve 4. sınıflar) doğru bir şekilde tanımlamıştır, ancak daha düşük sınıflar (1 ve 2) arasında daha fazla hata vardır. Bu sonuç, LSTM'nin laboratuvar endeksleri gibi statik ve zamansal olmayan veriler için optimum olmadığını, ancak kas metabolizması değişiminin genel dinamik modellerini öğrenebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, sensörlerden toplanan sistemlerde kullanılabilen modeller daha yüksek performansa sahiptir. KNN algoritması (e), modeller arasında en düşük doğruluğu göstermiştir. Matris

hücreleri arasındaki nispeten yakın aralık (özellikle 683 ve 116 hata örneği ile 3. ve 4. sınıflar arasındaki hata), modelin yakın özelliklere sahip verilerdeki modeli yanlış uyguladığını göstermektedir. Ana zayıflık, KNN'nin mesafe ölçüsüne olan güçlü bağımlılığı ve dengesiz dağılıma sahip metabolik verilerdeki gürültüdür. Bu model genel anabolik örüntüleri belirlemede başarılı olsa da, kas fazlarını doğru bir şekilde ayırt etmede güvenilir değildir.

Özetle, Şekil 6 farklı algoritmaların Kas Metabolizması veri kümesindeki performans karşılaştırmasını göstermektedir. Bu grafikte, Doğruluk, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 Puanı dahil olmak üzere ana değerlendirme kriterleri her öğrenme modeli için normalize edilmiştir. Bu şekle göre, GEDT tüm kriterlerde önemli bir farkla en iyi performansa sahiptir ve normalize edilmiş 1 değerine neredeyse yakındır. Bundan sonra, SVM ve Naïve Bayes kabul edilebilir doğruluk ve kararlılıkla bir sonraki sıralarda yer alırken, KNN ve LSTM-Derin Öğrenme en düşük değerlere sahiptir ve kasın metabolik fazlarını (katabolizma ve anabolizma) doğru bir şekilde belirlemede daha zayıf performans göstermiştir. GEDT ile diğer modeller arasındaki açık fark, bu algoritmanın CK, LDH ve Miyogloblin gibi kas indeksleri arasındaki karmaşık biyokimyasal örüntüleri ve doğrusal olmayan ilişkileri çıkarmadaki yüksek yeteneğini göstermektedir. Bu grafik, hibrit öğrenmeye dayalı ağaç modellerinin, mesafe veya zamansal ağlara dayalı modellere kıyasla kas fizyolojik verilerini analiz etmede önemli bir avantaja sahip olduğunu açıkça göstermektedir.



Şekil 6. Kas Metabolizması Veri Setinde Tahmin Faktörlerinin Değerlendirilmesi.

Tablo 3, Karaciğer Metabolizması veri setindeki tahmin faktörlerinin ayrıntılarını göstermektedir. Bu Tablo, Kas Metabolizması veri setinde GEDT, SVM, Naïve Bayes, KNN ve LSTM–Derin Öğrenme algoritmaları arasında nicel bir karşılaştırma sağlamak ve her modelin performansını dört ana metriğe (Doğruluk, Kesinlik, Geri Çağırma ve F1 Puanı) göre göstermektedir. Sonuçlara göre, GEDT %99,12'lik bir doğruluk ve diğer metriklerde çok yakın değerlerle (hepsi yaklaşık %99,1) en iyi performansı göstermiştir; bu da algoritmanın Kreatin Kinaz (CK), LDH ve Miyogloblin gibi kas biyokimyasal endeksleri arasındaki karmaşık ilişkileri yüksek doğrulukla modelleyebildiğini göstermektedir. Bundan sonra, SVM %79,3' lük bir doğrulukla oldukça iyi bir performans göstermiş ve katabolik ve anabolik fazlar arasındaki sınırı ayırt etmede nispeten kararlı olmuştur. Naïve Bayes de %78'lik bir doğrulukla orta düzeyde bir performans gösterdi, ancak korelasyonlu metabolik verilerdeki özellikler arasında bağımsızlık varsayımı nedeniyle doğruluğu azaldı. Buna karşılık, KNN ve LSTM–DL, %51,8 ve %49,9'luk doğruluklarla en düşük performansı kaydetti; bu da KNN'nin veri dağılımına yüksek oranda bağımlı olduğunu ve LSTM'nin statik laboratuvar verileriyle uyumsuz olduğunu göstermektedir. Genel olarak, bu tablo, ağaç öğrenmeye dayalı bir hibrit model olan GEDT'nin kas metabolizması verilerini analiz etmek ve sporcuların fizyolojik durumlarını tahmin etmek için en doğru ve kararlı algoritma olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 2. Kas Metabolizması Veri Setindeki tahmin faktörlerinin ayrıntıları.

Algorithm	Accuracy	Precision	Recall	F1-Score
GEDT	99.12	99.1	99.1	99.1
SVM	79.377	79.4	79.4	79.4
Naïve Bayes	78.12	76.7	76.7	76.7
KNN	51.816	51.5	51.6	51.8
LSTM_DL	49.98	50	50	50

6. DEĞERLENDİRME

Son yıllarda, sporcuların sağlıklarının izlenmesinde ve özellikle yarışma sonrası dönemde yaralanma ve iyileşme durumunun incelenmesinde makine öğrenmesi yöntemlerinin kullanımı spor sağlığı yönetiminde yeni bir yaklaşım olarak önerilmiştir. Bu yaklaşımın temel amacı, vücudun iki ana metabolik faz olan katabolizma (doku yıkımı) ve anabolizma (doku yeniden yapılanması ve onarımı) durumunu tahmin etmek için fizyolojik ve laboratuvar verilerini analiz etmektir. Bu çerçevede, makine öğrenmesi modeli, istatistiksel örüntüler ve veriler arasındaki ilişkiler kullanarak sporcunun vücudundaki doku yıkımı veya onarım sürecini belirleyebilir ve tahmin edebilir. Akıllı sağlık izleme sistemleri, ileri teknolojileri ve veri analizini birleştirerek antrenman yönetme, yaralanmaları önleme ve spor performansını optimize etme biçiminde de devrim yaratmıştır. Bu makalede, kas ve karaciğer metabolizması verilerinin analizinde modelin performansını iyileştirmeyi amaçlayan Genetik Karar Ağacı Hibrit Algoritması (GEDT) adı verilen makine öğrenmesine dayalı bir yapay zeka yöntemi sunulmuştur. Hem Kas Metabolizması hem de Karaciğer Metabolizması veri kümelerinden elde edilen sonuçlar, GEDT algoritmasının SVM, Naïve Bayes, KNN ve LSTM–Derin Öğrenme gibi daha yaygın modellere kıyasla çok daha yüksek doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. Bu algoritma, CK, LDH, Miyogloblin, AST, ALT ve Bilirubin dahil olmak üzere biyokimyasal göstergeler arasındaki karmaşık ve doğrusal olmayan ilişkileri %99'dan fazla bir doğrulukla doğru bir şekilde modelleyebilmiştir. SVM ve Naïve Bayes algoritmaları yaklaşık %78-79 doğrulukla ortalama bir performansa sahipken, KNN ve LSTM modelleri gürültüye karşı yüksek hassasiyetleri ve dengesiz veri dağıtımları nedeniyle daha düşük performans göstermiştir. Genel olarak, bu çalışmanın bulguları, yüksek yorumlanabilirlik, yüksek doğruluk ve temel özellikleri belirleme yetenekleri nedeniyle hibrit karar ağacı ve genetik optimizasyon algoritmalarının, sporcuların fizyolojik durumlarının akıllı bir şekilde izlenmesi için ideal seçenekler olduğunu göstermektedir. Önerilen model, metabolik fazları belirleme becerisinin yanı sıra, gerçek zamanlı izleme sistemlerinde kullanıma, sakatlıkları tahmin etme, kişiselleştirilmiş antrenman programları tasarlama ve rehabilitasyon sürecini iyileştirme olanağı da sunmaktadır. Bu nedenle, bu yöntem veri odaklı spor hekimliğinde akıllı ve bilimsel bir araç olarak kullanılabilir ve sporcu sağlığı

yönetiminde biyolojik veriler ile bilimsel karar alma süreçleri arasında bir köprü oluşturabilir.

Gelecekteki araştırmalarda, toplanan verilerin kapsamı genişletilerek önerilen modelin doğruluğu ve verimliliği artırılabilir. Özellikle giyilebilir sensörler aracılığıyla toplanan kalp hızı, solunum hızı, vücut sıcaklığı, kalp hızı değişkenliği (HRV) ve kan oksijen seviyeleri gibi gerçek zamanlı fizyolojik verilerin kullanılması, sporcuların metabolik durumu hakkında daha kapsamlı bir görünüm sağlayabilir. Bu verilerin biyokimyasal göstergelerle (CK, LDH, AST, ALT vb.) birleştirilmesi, fizyoloji ve metabolizma arasındaki etkileşimin daha derinlemesine analizini yapabilen çok modlu modellerin oluşturulmasına yol açacaktır. Öte yandan, model optimizasyonu yolunda, hibrit evrimsel algoritmalar (Genetik Algoritma, Parçacık Sürü Optimizasyonu veya Ağırlıklı Müzakereci Algoritması) gibi akıllı özellik seçimi yöntemleri, spor performansını etkileyen en önemli değişkenleri belirlemek için kullanılabilir. Bu yöntemler, veri boyutlarını azaltarak ve etkisiz özellikleri kaldırarak model doğruluğunu artırır ve hesaplama maliyetini düşürür.

KAYNAKÇA

- Alghamdi, W. Y. (2023). A novel deep learning method for predicting athletes' health using wearable sensors and recurrent neural networks. *Decision Analytics Journal*, 7, 100213.
- Erdoğan, G. (2021). Türk Spor Yönetiminde Özerlik Olgusu: Spor Federasyonları. *Uluslararası Beden Eğitimi Spor ve Teknolojileri Dergisi*, 2(1), 39–51.
- Gai, X. (2025). Application of flexible sensor multimodal data fusion system based on artificial synapse and machine learning in athletic injury prevention and health monitoring. *Discover Artificial Intelligence*, 5(1). <https://doi.org/10.1007/s44163-025-00254-4>
- Kovoor, M., Durairaj, M., Karyakarte, M. S., Zair Hussain, M., Ashraf, M., & Maguluri, L. P. (2024). Sensor-enhanced wearables and automated analytics for injury prevention in sports. *Measurement: Sensors*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.measen.2024.101054>
- LÖKLÜOĞLU, B. (2024). SPORCU PERFORMANS ANALİZİ VE TAKİBİNDE YENİ NESİL TEKNOLOJİLER. *SPOR & BİLİM 2024-I*, 93.
- Naglah, A., Khalifa, F., Mahmoud, A., Ghazal, M., Jones, P., Murray, T., Elmaghraby, A. S., & El-Baz, A. (2018). Athlete-customized injury prediction using training load statistical records and machine learning. 2018 IEEE international symposium on signal processing and information technology (ISSPIT),
- Petrovsky, D. V., Pustovoyt, V. I., Nikolsky, K. S., Malsagova, K. A., Kopylov, A. T., Stepanov, A. A., Rudnev, V. R., Balakin, E. I., & Kaysheva, A. L. (2022). Tracking Health, Performance and Recovery in Athletes Using Machine Learning. *Sports (Basel)*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/sports10100160>
- Ren, L., Wang, Y., & Li, K. (2024). Real-time sports injury monitoring system based on the deep learning algorithm. *BMC Med Imaging*, 24(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12880-024-01304-6>
- Sadr, M. M., Khani, M., & Tootkaleh, S. M. (2025). Predicting athletic injuries with deep Learning: Evaluating CNNs and RNNs for enhanced

- performance and Safety. *Biomedical Signal Processing and Control*, 105. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2025.107692>
- Van Eetvelde, H., Mendonça, L. D., Ley, C., Seil, R., & Tischer, T. (2021). Machine learning methods in sport injury prediction and prevention: a systematic review. *Journal of experimental orthopaedics*, 8(1), 27.
- Zhu, W. (2025). Novel adaptive machine-learning-based smart wearable biosensors: Revolutionizing athlete health monitoring in biomedical perspective. *Molecular & Cellular Biomechanics*, 22(4).

BÖLÜM 10
TÜRKİYE’DE İNSANLARDA *CRYPTOSPORIDIUM*
ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Mükremin Özkan ARSLAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.17957064>

¹ Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
m.ozkanarslan@kafkas.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-6447-5561

1. GİRİŞ

İnsanların gastrointestinal sistem hastalıklarından olan cryptosporidiosis günümüzde küresel olarak hem halk sağlığı hem de multidisipliner olarak önemini devam ettirmektedir. Tek hücreli ökaryotik parazitler olan *Cryptosporidium* türleri; protozoaların apicomplexan filumunda yer alan zorunlu hücre içi coccidian parazitlerdir. *Cryptosporidium*'lar etiyolojik olarak insanlarda enfeksiyöz gastroenteritislere sebep olan patojenlerdendir. Bu protozoon etkenleri genel olarak su kaynaklı (waterborn parazitler) parazitler olup, dünyada özellikle su kaynaklı epidemilere ve salgınlara yol açmaktadır (Fayer ve Xiao 2008).

Cryptosporidium enfeksiyonları çocuklarda, yaşlılarda, kanser hastaları, uzun süre kemoterapi alanlarda ve immun sistemi zayıflamış kişiler başta olmak üzere genel olarak her yaş grubunda görülür. *Cryptosporidium* parazitleriyle enfekte olan bireylerde karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve akut tipte bol sulu diyare dikkati çeker. Kliniklerde çoğunlukla gastroenterit şikâyetli hastalarda endemik olmasına rağmen, sulu ishal ile seyreden klinik cryptosporidiosis vakalarına da rastlanmaktadır (Ryan ve ark. 2021).

2. TARİHÇE ve ETİYOLOJİ

Cryptosporidium parazitlerinin tespiti 20. Yüzyıl başlarına ve bundan yaklaşık yüzyıl öncesine kadar gitmektedir. *Cryptosporidium*'lar ilk olarak Ernest Edward Tyzzer tarafından 1907 yılında tespit edilmiştir. Bu protozoon parazitinin *C. muris* türü farelerin mide bezlerinde ilk rapor olarak identifiye edilmiştir. Daha sonra Tyzzer 1910 yılında parazitinin morfolojik özellikleri, fekal oral olarak bulaşma biçimi ve konak bağırsağında biyolojik gelişmesi hakkında açıklayıcı bilgiler vermiştir. Aynı araştırmacı 1912'de laboratuvar farelerinin ince bağırsaklarında oocystleri *C. muris* oocystlerinden daha küçük olan *C. parvum* türünü tanımlamıştır. Bunu kâşifleri takiben Tyzzer tarafından 1929 yılında tavukların sekum epitellerinde parazit histopatolojik olarak tespit edilmiştir. *Cryptosporidium* protozoonları üzerine ilk araştırmalardan yaklaşık 50 yıl sonrasına kadar bu parazit hakkında başka bir çalışmanın yapılmadığı görülmektedir. Bu parazitinin 1955 yılında hindilerde mortaliteye sebep olabilen hastalık vakalarına yol açan *C. meleagridis* türü belirlenmiştir. Multidisipliner alanlar yönünden *Cryptosporidium* türlerinin diyare vakalarıyla ilişkisi 1970'lerde sığırlarda saptanmıştır. İnsanlarda ise cryptosporidiosis olguları ilk

olarak 1976 yılında rapor edilmiştir. Bunu takiben 1993 senesinde Amerika Birleşik Devletleri Milwaukee/Wisconsin eyaletinde görülen *Cryptosporidium* salgını bilim dünyasının dikkatinin bu parazite yönelmesine vesile olmuştur. Günümüzde 21. Yüzyıl başlarından beridir küresel olarak dünyada *Cryptosporidium* etkenlerinin morfolojisi, yaşam çemberi, bulaşması, epidemiyolojisi, teşhisi, tedavisi, tek sağlık yönünden önemi ve moleküler karakterizasyonuna kadar çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır (Fayer ve Xiao 2008; Fayer R, 2010).

Türkiye’de cryptosporidiosis konusundaki akademik araştırmaların 20. Yüzyılın son çeyreğinde daha sıklıkla yapıldığı görülmektedir. Son yıllarda klinik olarak ishal ile seyreden enfeksiyon hastalıklarının etiyolojilerinde *Cryptosporidium* etkenleri de göz önüne alınmaktadır. Hatta tek sağlık açısından zoonotik öneminden dolayı güncel çalışmalarda parazitin moleküler karakterizasyonu üzerinde araştırmaların yapıldığı dikkati çekmektedir. Global düzeyde yaygın olarak seyreden paraziter zoonozlar içerisinde sayılan *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının insanlara bulaşmasında rol oynayan buzağılarda *Cryptosporidium* ookistlerini tespiti Türkiye’de ilk olarak 1984 yılında bildirilmiştir (Burgu 1984).

Taksonomik olarak sistematik sınıflandırmada *Cryptosporidium* etkenleri canlılar âleminin; Protista grubu, Apicomplexa phylumu, Cryptosporiidae familyası ve *Cryptosporidium* cinsi içerisinde yer alırlar. İnsanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonları etiyolojisinde rol oynayan ve cryptosporidiosis'e neden olan en yaygın türler *C.hominis* ve *C.parvum*’dur. Günümüze kadar çok sayıda *Cryptosporidium* türü ve bu türlere bağlı çok sayıda *Cryptosporidium* genotipi ve subgenotipi belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. *Cryptosporidium* türlerinin moleküler karakterizasyonu.

Subtip Familyası/Genotip	Subgenotip	Subtip Familyası/Genotip	Subgenotip
<i>C. hominis</i> Ia	IaA23R4	<i>C. parvum</i> IIa	IIaA15G2R1, IIaA15G2R2, IIaA16G1R1
<i>C. hominis</i> Ib	IbA10G2, IbA9G3	<i>C. parvum</i> IIb	IIbA14
<i>C. hominis</i> Id	IdA16	<i>C. parvum</i> IIc	IIcA5G3a, IIcA5G3b, IIcA5G3d
<i>C. hominis</i> Ie	IeA11G3T3	<i>C. parvum</i> IId	IIdA18G1
<i>C. hominis</i> If	IfA19G1	<i>C. parvum</i> IIe	IIeA12G1
<i>C. hominis</i> Ig	IgA24	<i>C. parvum</i> IIff, IIg, IIh, IIi, IIk	

Tablo 1’de görülen *C.hominis* türü antroponotik olup, ookist kaynağı yani konağı insanlardır. Zoonotik tür olan *Cryptosporidium parvum*’un ise *C.parvum* tip I (*C.hominis*) genotipinin konakları insanlar, *C.parvum* tip II’nin ise insan ve hayvanlardır. Bu nedenle *C.parvum* tip II hem zoonotik hem de antroponotiktir. Yani *C.parvum*II genotipi içerisinde yer alan *C. parvum* IIa, *C. parvum* IIb ve *C. parvum* IId subgenotipleri zoonotik, *C. parvum* IIc ve *C. parvum* IIe ise antroponotik genotiplerdir. Global olarak dünya’da tespit edilen subgenotiplerden prevalansı daha yüksek olan zoonoz subgenotip *C.parvum* IIaA15G2R1’in olduğu kaydedilmiştir. Yine tabloda bahsedilen bu iki türden başka *C.ubiquitum*, *C.suis*, *C.canis*, *C.felis*, *C.baileyi* ve *C.meleagridis* türlerinin zoonotik olduğu ve bu türlerin karnivor ve çiftlik ya da yabani hayvanlardan insanlara bulaştığı belirtilmiştir. (Cacciò ve Chalmers 2016, Fayer 2010, Helmy ve Hafez 2022, Ryan ve ark. 2021).

3. BULAŞMA ve BİYOLOJİK GELİŞME

Gastrointestinal sistem parazitlerinden olan *Cryptosporidium* türlerinin neden olduğu crptosporidiosisde bulaşma yani enfeksiyon dışkıyla çevreye atılan sporlanmış oocyslerin özellikle su başta olmak üzere çeşitli yiyeceklerle beslenme esnasında alınmasıyla olur. *Cryptosporidium* enfeksiyonlarında salgınlar genellikle yüzme havuzları, su oyun alanları, toplu yemek ve eğlencelerinde kontaminasyonların olması sonucu görülür. Kontaminasyonda risk faktörleri; pastörize edilmemiş süt ve hijyenik hazırlanmamış meyve suları ve içecekler, enfekte hayvanlarla temas; çocuk bakım evleri, kamplar, enfekte gıda işleyicileri ve çalışanları, yüzey suları, göller, göletler ve özellikle şehir şebeke sularıdır. Coccidian parazitlerden olan *Cryptosporidium* etkenlerinin ookistleri ortalama 5 mikrometre (4-6 mikrometre) büyüklüğündedir. Enfekte konakların gaitası ile konak dışına atılan ookistler diğer canlılar için enfektiftir. Dışkı ile çevreye atılan ookistlerin içerisinde morfolojik olarak dört adet sporozoit bulunur. Yaşam çemberi olarak direkt gelişen parazitlerdir. *Cryptosporidium* türleri çoğunlukla konakta sindirim sistemine ve bağırsaklara yerleşir. Özellikle ince bağırsakların uç kısımlarında bulunan mikrovillus kısımlarına lokalize olurlar. Mikrovillus kenar kısımlarında patolojik olarak oluşturulan parazitofor vakuol içerisinde yer alırlar. Bu parazitlerin bağırsak epitel hücrelerine yerleşimi diğer apikompleksan protozoalardan farklı olup, *Cryptosporidium* türleri hücre içinde ancak sitoplazma dışında yerleşim

gösterirler. Bu durum terminolojik olarak intracellüler - extrasitoplazmik olarak tanımlanır. Konak bağırsağında düzenli generasyon değişimi olan ve *Cryptosporidium* parazitlerinin yaşam çemberinde sırasıyla merogoni (şizogoni), gametogoni ve sporogoni çoğalma dönemleri görülür. Parazitin enfektif şeklinin olduğu sporogonik çoğalma dönemini takiben oluşan oocystlerden ince cidarlı olanlar konak bağırsağında parçalanarak iç otoenfeksiyona neden olur. Kalın cidarlı oocystler ise dışkıyla dışarı atılır. Bu parazit dış ortamda herhangi bir gelişme göstermez. Protozoonun bağırsak gelişmesinde sporlanan ince cidarlı oocystleri ise konakta parçalanır ve açığa çıkan sporozoitleri iç otoenfeksiyona neden olur. Bu protozoonun prepatent süresi genel olarak birkaç günden bir haftaya kadar değişir. Enfekte konaklar dışkılarıyla iki veya üç hafta süreyle ookist çıkararak çevreyi kontamine ederler (Fayer 2010, Ryan ve ark. 2021). İnsanlara *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının bulaşmasında hayvanlardan özellikle sığırlar önemli olup, genellikle ilkbahar mevsiminde Nisan-Mayıs aylarında mera hayvancılığının yapıldığı bölgelerde ishal olgularında cryptosporidiosis dikkate alınmalıdır. Türkiye’de *Cryptosporidium* ookistleri prevalansı ishalleri buzağılarda %25 gibi oldukça yüksek düzeylerde görülmektedir. Dışkılarıyla fazla sayıda oocyst çıkaran genç hayvanlarda *C.parvum* Ila ve IId genotipler daha yaygındır. Ayrıca bu genotipler içerisinde yer alan *C.parvum* IlaA13G2R1, *C.parvum* IlaA15G2R1, *C.parvum* IlaA16G3R1 ve *C.parvum* IIdA15G1 subgenotipleri tespit edilmiştir (Arslan ve ark. 2001, Arslan ve İtik İkinci 2012, Tanrıverdi ve ark. 2006).). Bu nedenlerden dolayı insanlara zoonotik *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının bulaşmasında ishalleri buzağılar önemli yer tutmaktadır (Ekici ve ark. 2022, Tanrıverdi ve ark. 2008).

4. TÜRKİYE’DE İNSANLARDA *CRYPTOSPORIDIUM* ENFEKSİYONLARI

İnsanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının global düzeyde prevalansı %7,6 düzeylerinde seyretmektedir. Ancak paraziter hastalıkların görülmesini ve görülme sıklığını etkileyen ekonomik durum, gelişmişlik düzeyi, sosyal yapı, hijyen, sel, deprem gibi risk faktörleri bu parazitin epidemiyolojisini ve prevalansını etkilemektedir. Bu epidemiyolojik özelliklerinden dolayı *Cryptosporidium* enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde %4,3

yaygın iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10.4'e kadar çıkmaktadır (Ryan ve ark. 2021).

Küresel olarak dünyada görülmekte olan helmintik hastalıklardan cystic ve alveoler echinococcosis ile protozoon hastalıklarından toxoplasmosis parazitik zoonozların başında gelir. Bunlar takiben ise trichinosis, visceral toxocariasis, taeniasis, cysticercosis, giardiasis ve cryptosporidiosis gelmektedir. Bunlardan cryptosporidiosis su kaynaklı bulaşan yani paraziter waterborne enfeksiyonlar içerisinde ilk sıralarda yer alarak diğerlerinden farklılık gösterir. Epidemiyolojik durumuna göre zoonozlar endemik ya da dönem dönem epidemik olarak görülürler. Enfeksiyon hastalıklarının salgın halinde ortaya çıkmasında özellikle parazitin zoonoz olması, ülkelerin ekonomik göstergeleri, gelişmişlik düzeyi, ekonomik durum, beslenme alışkanlıkları, mevsim, iklim ve doğal afetler gibi etkilidir. Dünyada etkisini gösteren küresel ısınma ve iklim değişiklikleri ile göçler özellikle paraziter zoonozların daha sıklıkla görülmesine yol açmaktadır. Genel olarak bakıldığında dünyada geri kalmış bölgelerde su temininde zorluk çekilen ülkelerde fekal oral yolla direkt olarak bulaşan sindirim sistemi parazitlerinin prevalansında yükselme görülür. Bu durum daha çok mevsim geçişlerinde ve daha fazla yağmurlu havalarda, sel ve taşkınların olduğu bölgelerde içme suyu şebeke sistemlerinin yeterli olmadığı kentlerde salgınlar ortaya çıkmaktadır. Bu parazitozlardan olan *Cryptosporidium* enfeksiyonlarına da belirtilen bu risk faktörlerinin görüldüğü sezonlarda daha yaygın olarak rastlandığı kaydedilmiştir. Çoğunlukla ilkbahar mevsiminde enfekte çiftlik hayvanlarının dışkıları ile atılan *Cryptosporidium* ookistlerinin yağmur ve kar erimeleri sonucu meralardan sulara bulaşmasıyla insanlarda ishal olgularında artış ortaya çıkmaktadır. Bu epidemiyolojik faktörler nedeniyle zoonotik *Cryptosporidium parvum* genotipi olan *C.parvum* tipII'lerin daha sıklıkla görülme olasılığından dolayı parazitoloji teşhis laboratuvarlarında parazitin tanısının PCR-RFLP gibi moleküler teknikler ile yapılması gerekir. Bu tip sahaya yönelik gözlemler tek sağlık ve koruyucu hekimlik yönünden oldukça önemlidir (Fayer ve Xiao 2008, Thompson ve ark. 2005).

İnsanlarda dikkati çeken sindirim sistemi patojenlerinden olan *Cryptosporidium* etkenlerinin sebep olduğu klinik cryptosporidiosis olguları çocuklarda daha yaygın olarak görülür. Hastane ya da çeşitli sağlık merkezlerine bol sarı sulu diyare, kusma, karın ağrısı gibi gastroenterit

şikâyetleriyle başvuran çocuklarda *Cryptosporidium* enfeksiyonları daha sıklıkla görülür (Ağnamey ve ark. 2010, Koturoğlu 2004). Bu tip *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının %90'lara varan büyük çoğunluğunun *C.hominis* ve *C.parvum* türlerinden ileri geldiği, insanlarda görülen vakaların yarısını *C.hominis* etkeni, %45'ini ise *C. parvum* türü olmak üzere kalan %5'ini ise diğer türlerin oluşturduğu görülmektedir. Pet hayvanlarından köpek ve kedilerin insanlar açısından riski oldukça düşüktür. Ancak çiftlik hayvanlarından insanlara bulaşmada sığırlar ve özellikle buzağılar dışkılarıyla daha fazla sporlanmış ookist-enfektif ookist atarak çevreyi ve suları kontamine ettiği için başlıca rol oynarlar. Bu sebeple sığırların doğum dönemlerini takiben buzağı sayısının fazla olduğu zamanlarda insanlara bulaşmalarda artış ve salgınlara görülmesinde artış olabilir (Lucio-Forster ve ark. 2010, Thompson ve ark. 2005). Bu nedene tek sağlık konseptinde değerlendirilen enfeksiyon hastalıkları içerisinde cryptosporidiosis'de dikkate alınmalıdır.

Türkiye'de insanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının yaygınlığı bölgelere, illere, kırsal ve kentsel yaşam yerlerine, gelişmişlik düzeyine, sosyo-ekonomik duruma, hijyene göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde insanlarda *Cryptosporidium* parazitlerinin prevalansı; ishallerde çocuklarda daha yüksek görülmekte ve hastanelerde daha sık klinik cryptosporidiosis vakalarına rastlanmaktadır. *Cryptosporidium* patojenlerinin ülkemizde diyareli çocuklarda yaygınlığı; Bursa ilinde %2.9 (Mısıktık ve ark. 1992), İstanbul'da %1.4–9.5 (Mülazımoğlu ve ark. 1993; Öztürk ve ark. 1994; Över ve Söyletir, 1997), Eskişehir'de %3.6 (Doğan ve Akgün, 1998), Sivas'da %11.8 (Özçelik ve ark. 1996) ve Elazığ vilayetinde %4.6 (Gödekmerdan ve ark. 1999) oranındadır. Türkiye'de insanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarını tespit etmek amacıyla çeşitli asit-fast boyama metotları ve immunokommatografik kart testler rutin laboratuvar tanı yöntemleri olarak kullanılır. Dışkı örneklerinden hazırlanan preparatların mikroskopik değerlendirmesini deneyimli mikroskopistlerin yapması önemlidir. Bu kapsamda Türkiye'de *Cryptosporidium* üzerine yapılan bazı araştırma sonuçları ve insanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Türkiye’de insanlarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının dağılımı.

İl	Çalışma Grubu	Yıl	Metot	Prevalans	Referans
Şanlıurfa	İshalli, İmmünoşüpresif	2017-2029	İmmünokromatografik Kart Test	%3	Cömert 2019
Van	Gastroenterit	2021	Modifiye Asit-Fast	%2,3	Ekici ve ark. 2023
	Gastroenterit	2010-2018	ELISA	%2,8	Beyhan ve Yılmaz 2020
İzmir	Akut ishalleri çocuk	2004	Konsantrasyon + Modifiye Asit-Fast	%13,6	Koturoğlu ve ark. 2004
Mersin	İlköğretim Okulu çocuk	2007	Kinyoun asit-fast	%5,6	Otağ ve ark. 2007
Konya	İshalleri, İmmünoşüpresif	2025	Modifiye Asit-Fast	%5,6	Beder ve Esenkaya Taşbent 2025
			PCR	%2,2	
İzmir	Lösemi, Lenfoma tanılı	2008	Kinyoun asit-fast	%7,86	Sönmez
			ELISA	%12,35	Tamer ve ark. 2008
	Retrospektif, Parazitoloji Laboratuvarı	2008-2017	Formol etil asetat sedimentasyon + Kinyoun asit-fast	%6,83	Ulusan ve ark. 2019
Kocaeli	Gastroenterit	2008	Formol etil asetat sedimentasyon + Kinyoun asit-fast	%3,75	Sönmez Tamer ve Gülenç 2008
			ELISA	%6,25	
Adana	Retrospektif, Parazitoloji Laboratuvarı	2017-2021	Modifiye-Ziehl Nielsen	%8,3	Demirkazık ve ark.2024
Denizli	İshalleri	2024	Kinyoun asit-fast	%2,7	Özkan ve İça 2024
			PCR	%4,67	

Cryptosporidium enfeksiyonlarını tespit etmek amacıyla hastanelere genellikle gastroenterit şikâyeti ile başvuran hastalarda Parazitoloji laboratuvarlarında *Cryptosporidium* oookistleri yönünden çeşitli asit-fast boyama yöntemleri ya da *Cryptosporidium* antijenleri yönünden hızlı tanı testleri uygulanır. Bu parazitin ve neden olduğu enfeksiyonun durumunu belirlemek üzere çalışma zamanı, hasta grubu özelliği, çalışma metodu oldukça

önemlidir. Ayrıca mikroskopik incelemede deneyimli kişilerin preparatları incelemesi ve tanı koyması gerekir. Bu özellikleri içeren birçok çalışma ülkemizde yapılmıştır. Bu araştırmalardan; Şanlıurfa Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine 2017-2019 yılları arasında başvuran ishalleri ve immün sistemi baskılanmış 100 hastada immunokromatografik kart test metodu ile *Cryptosporidium* koproantijen pozitifliği %3 (3/100) bulunmuştur (Cömert 2019). Eylül-Aralık 2021 tarihlerinde Van ilinden hizmet veren Eğitim Araştırma Hastanesine sindirim sistemi şikâyetleriyle müracaat eden hasta grubunda modifiye asit-fast boyama yöntemiyle yapılan incelemede *Cryptosporidium* etkenleri %2,3 (7/300) oranında, kontrol grubunda ise %2,0 (2/100) olarak saptanmıştır (Ekici ve ark. 2023). İzmir ilinde akut ishal sebebiyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran çocukların dışkı örneklerinde konsantrasyon ve modifiye asit fast yöntemleriyle %13,6 (16/118) oranında *Cryptosporidium* oookistleri tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda akut ishalleri olgularda *Cryptosporidium* enfeksiyonları yönünden parazitolojik incelemenin yapılması gerektiği önerilmiştir (Koturoğlu ve ark. 2004). Mersin ilinde ilköğretim okullarındaki 8-12 yaş grubu çocuklarında asit fast boyama yöntemiyle %5,6 (4/72) oranında *Cryptosporidium* oookisleri saptanmıştır (Otağ ve ark. 2007).

Yukarıdaki çalışmalara ilaveten ülkemizde *Cryptosporidium*'ların görülme sıklığı üzerine rutin laboratuvar metotları yanında ELISA ve moleküler yöntemlerde eklenmiştir. Bu araştırmalar göre; Konya'da bir üniversite hastanesinde immünosüpresif ishalleri hastalardan alınan 90 dışkı örneği modifiye asit fast boyama, ELISA ve PCR ile incelenmiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış ishalleri bu hastalarda modifiye asit fast yöntemiyle %5,6, ELISA yöntemiyle %1,1 ve PCR ile %2,2 *Cryptosporidium* pozitif saptanmıştır. Bu parazitin rutin laboratuvar tanısında hızlı sonuç alınması ve pratik açıdan immunokromatografik kart testin kullanılması önerilmiştir (Beder ve Esenkaya Taşbent 2025). Ayrıca Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvarına Ocak 2010 ile Eylül 2018 tarihleri arasında gastro intestinal şikâyetleri olan çeşitli polikliniklerden gönderilen hastalara ait dışkı örneklerinin ELISA ile incelemesinde %2,8'nde (20/723) *Cryptosporidium* antijen pozitif saptanmıştır. *Cryptosporidium* yaygınlığı 0-6 yaş grubundaki çocuklarda daha yüksek (%4,5) tespit edilmiştir (Beyhan ve Yılmaz 2020). İzmir ilinde lösemi ve lenfoma teşhisi almış ve hematoloji-onkoloji servisinde

yatan hastalarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının yaygınlığı ELISA %12,35 (11/89), Kinyoun asit fast boyama yöntemiyle %7,86 (7/89) olarak belirlenmiştir (Sönmez Tamer ve ark. 2008). Kocaeli Tıp Fakültesi hastanesine karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi semptomlarla müracaat eden hastalara ait dışkı örneklerinin parazitolojik bakışında ELISA ile %6,25 (5/80) oranında *Cryptosporidium* antijeni, formol etil asetat sedimentasyon yöntemini takiben Kinyoun asit fast boyama yöntemiyle %3,75 (3/80) *Cryptosporidium* ookistleri bulunmuştur (Sönmez Tamer ve Gülenç 2008).

Üniversitelerin Araştırma ve Uygulama Hastanelerinde çoğunlukla olmak üzere gastrointestinal parazitlerin belirlenmesine yönelik retrospektif çalışmalar da yapılmaktadır. Bu parazitlerden olan *Cryptosporidium*'lar ile ilgili olarak; İzmir'de bir üniversite hastanesindeki Parazitoloji laboratuvarı sonuçları geriye dönüşümlü olarak 2008 - 2017 yıllarını kapsayan 10 yıllık süredeki sonuçlar değerlendirilmiş olup, konsantrasyon yöntemleriyle çöktürme ve asit fast boyamayla hazırlanan örneklerde %6,83 (4010/58.669) oranında *Cryptosporidium* ookistleri belirlenmiştir (Uluslan ve ark. 2019). Yine bu kapsamda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 2017-2021 Yıllarını içeren Parazitoloji Laboratuvarındaki Modifiye-Ziehl Nielsen yöntemiyle incelenen dışkı örneklerinde retrospektif olarak *Cryptosporidium* ookistleri %8.3 (3/36) oranında tespit edilmiştir (Demirkazık ve ark.2024).

Gastrointestinal parazit olan *Cryptosporidium* etkenlerinin tür düzeyinde tanısına yönelik moleküler yöntemlerden PCR'da sıklıkla kullanılmaktadır. İzmir ilinde bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama hastanesi polikliniklerine müracaat eden diyareli 162 hastaya ait gaita örneği mikroskopik bakı ve PCR/RFLP tekniğiyle incelenmiştir. Kinyoun asit fast boyama yöntemiyle %11.1 (18/162), PCR ile %9,26 (15/162) oranında *Cryptosporidium* pozitif bulunmuş ve *C.parvum* ile *C.meleagridis* türleri identifiye edilmiştir (Usluca ve Aksoy 2011). Ayrıca Trakya bölgesinde yer alan Tekirdağ Devlet hastanesine gastroenterit şikâyetle başvuran hasta dışkı örneklerinde karbol fuksin yöntemiyle %0,67 (1/150), PCR-RFLP ile %8,93 (5/56) *Cryptosporidium* pozitiflik bulunmuş, moleküler olarak ise *Cryptosporidium parvum* ile *C.hominis* türleri saptanmıştır (Yılmaz ve ark. 2017). Yine bu kapsamda; Denizli'deki özel bir hastaneye başvuran ishalleri hastalarda dışkı örnekleri *Cryptosporidium* yönünden mikroskopik olarak asit fast boyama yöntemleri ve PCR yöntemiyle incelenerek sekans analizler

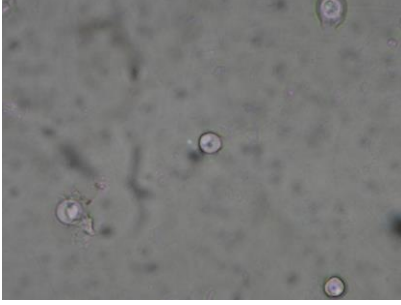
yapılmıştır. Bu çalışmada Kinyoun'un asit fast boyamayla %2,7 (4/150) oranında parazitin oocystleri görülmüş ve Nested PCR ile de %4,67 (7/150) düzeyinde *Cryptosporidium* saptanmıştır. Moleküler karakterizasyon yöntemleri sonucu elde edilen *Cryptosporidium* pozitif izolatların sekans analizi sonucu *C. parvum* türü tanımlanmıştır (Özkan ve İça 2024).

Dünyada Tek Sağlık yaklaşımının gittikçe önemini artırarak devam ettiği günümüzde zoonotik enfeksiyonlar göz önünde alındığında, *Cryptosporidium* türlerinin genotip ve subgenotiplerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Çünkü *Cryptosporidium* türlerinin sadece bazı genotipleri zoonozdur. Bu amaçla yapılan çalışmalardan; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Parazitoloji laboratuvarındaki dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* subtipleri belirlenmiştir. Dışkı örnekleri sırasıyla asit-fast boyama yöntemi, kopro antijen arama hızlı tanı testi ve moleküler tekniklerle değerlendirilmiştir. Bu araştırmada; immünoşüpresif hastalarda %16,7 (10/60), immünoşüpresif ve ishalleri olanlarda %32 (16/50) ve sadece diyareli olan hastalarda %10 (4/40) olmak üzere toplamda %20 (30/150) oranında *Cryptosporidium parvum* tespit edilmiştir. *Cryptosporidium parvum* pozitif örneklerin yapılan sekans analizi ve genotiplendirme sonucu insanlarda zoonoz olan *C. parvum* tipII genotipi tespit edilmiştir. İnsanlarda bu genotipin IIdA15G1, IIdA24G1, IIdA18G3R1 ve IIdA18G2 subgenotipleri saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada bölgedeki buzağılarda zoonoz olan IIdA24G1 subgenotipi ortaya koyulmuştur. Bu sonucun bölgede zoonotik cryptosporidiosis için buzağılarda risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (Ekici ve ark. 2022). Ağrı ilinde ise Diyarın Devlet Hastanesine 2022 yılı Ekim-Aralık aylarında müracaat eden 184 hastanın dışkı örnekleri immunokromatografik kart test ile incelenmiştir. İncelenen bu dışkı örneklerinin %3,8'inde (7/184) *Cryptosporidium* pozitif bulunmuştur. Pozitif örneklerin tümü moleküler yöntemlerden PCR ve sekans analizi sonucu *C.parvum* IId genotip ve IIdA18G1, IIdA19G1 ve IIdA20G1 subgenotipleri saptanmıştır (Aydemir ve ark 2024).

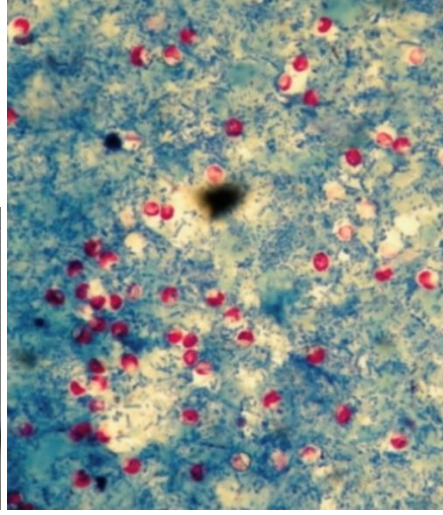
5. KLİNİK, PATOGENEZ, TEŞHİS, TEDAVİ, KORUNMA

Cryptosporidium türleri kendi kendini sınırlayan (self-limiting) enfeksiyonlara sebep olup, sindirim sistemini etkileyen ve sulu ishal ile seyreden protozoondur. İnce bağırsak mikrovillus yüzeylerine parazitofor vakuol oluşturarak yerleşir. Mukozal immün yanıtı yol açar. Bağırsaklarda

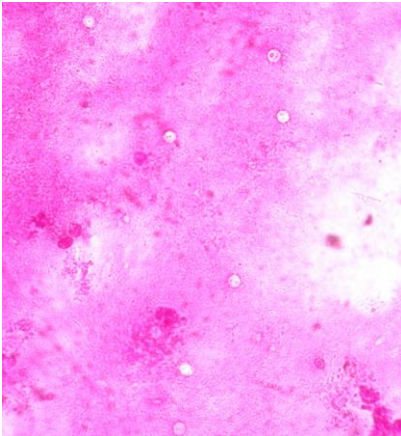
mikrovillus kaybı nedeniyle patolojik olarak emilimin engellenmesine neden olur. Patolojik olarak; bağırsaklarda enterositler ağır hasara uğrar, villus atrofi, lamina propria hücresel inflamasyon, sitokinler salınımı, sodyum emiliminde azalma, klor sekresyonunda artış nedeniyle diyare şekillenir. Bu patogeneze ve immünolojik gelişmeler sonucu enfekte kişilerde non-inflamatuvar özellikle diyare görülür. Klinik olarak ortaya çıkan ve bu hastalık için tipik olan ishal bol sulu ve genellikle sarımsı renklidir. Çok sulu kıvamda olan dışkıda kan ve lökosit yoktur ancak mukus içerebilir. Kilo kaybı, karın ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma vardır. Malabsorbsiyon ve malnütrisyon görülür. Ayrıca çocuk ve yaşlılarda, immun yetmezlik durumlarında kronik ishal oluşur. Hastalığın kesin teşhisi dışkının karbol-fuksin ve asit fast boyama metotları, kopro antijen arama testleri ve moleküler yöntemler ile incelenmesiyle yapılır (Resim 1, 2, 3, 4). Klinik cryptosporidiosis vakalarının tedavisinde genel sıvı-elektrolit destek tedavisi yanında nitazoxanide, azithromycin, paromomycin, rifaximin ve rifabutin kullanılır. *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının kontrolünde kişisel hijyen tedbirleri alınmalı ve sağlıklı su temini sağlanmalıdır. Su kaynakları, selafet sonrası bulaşmalar, hayvanlardan dışkı teması ya da bunların su kaynaklarına bulaşmaması konusunda tedbirler alınmalı. Yağmurlu havaları veya ağır kış koşullarının görüldüğü bölgelerde ilkbahar mevsiminde oluşan sel ve su taşkınları ile deprem gibi doğal afetler sonucu şehir şebeke sularının parazitin ookistleriyle kontamine olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumun çiftlik hayvanlarının daha yoğun bulunduğu bölgelerde koruyucu hekimlik açısından önemli olacağı için halk sağlığı ve toplum refahı yönünden eğitim ve farkındalık çalışmaları yapılmalıdır (Fayer ve Xiao 2008, Ryan ve ark. 2021, Thompson ve ark. 2005).



Resim 1. *Cryptosporidium* oocyst, x100.
Boyanmamış (Orijinal)



Resim 2. *Cryptosporidium* oocyst, x100.
Modifiye asit fast boyama (Orijinal)



Resim 3. *Cryptosporidium* oocyst, x100,
Karböl fuksin boyama (Orijinal)



Resim 4. *Cryptosporidium* pozitif,
İmmünokromatografik test (Orijinal)

6. SONUÇ

Türkiye’de gastrointestinal sistemi etkilenen ve gastroenterit şikâyetleri olan çocuklar, yaşlılar, immünsüpresif olanlar başta olmak üzere hastaneye başvuranların; rutin parazitolojik istemleri yapılırken *Cryptosporidium* enfeksiyonları dikkate alınması gerekir. Parazitoloji laboratuvarından yapılan istemler sonucu dışkı örneklerinde mikroskopik muayene metotları olan karbol fuksin boyama, modifiye asit fast boyama yöntemleri kesinlikle uygulanmalıdır. Dışkı örnekleri formol etil asetat sedimentasyon yöntemini takiben sedimentten hazırlanan dışkı yaymaları bu yöntemlerle boyanarak *Cryptosporidium* ookistleri yönünden x40 ve hatta immersiyon objektifte mikroskopik olarak incelenmelidir. Bu laboratuvar yöntemlerine ilaveten pratik ve hızlı olması açısından hızlı tanı testleri olan *Cryptosporidium* kopro-antijen testleri yani immunokromatografik kart testleri yapılmalıdır. Ayrıca PCR-RFLP gibi moleküler teknikler ile de parazitin tür, genotip, subgenotiplerinin belirlenmesinin tek sağlık, koruyucu hekimlik ve epidemiyolojik yönden önemli olduğu unutulmamalıdır.

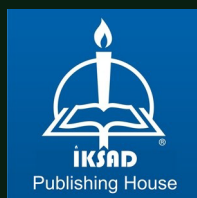
KAYNAKÇA

- Agnamey P, Djeddi D, Diallo A, Vanrenterghem A, Brahimi N, da Costa C, Totet A. Childhood cryptosporidiosis: A case report. *J Parasitol Res*, 2010, ID 935625.
- Arslan MÖ, Gıcık Y, Erdoğan HM, Sarı B. Prevalence of *Cryptosporidium* spp. oocysts in diarrhoeic calves in Kars Province, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci*, 2001, 25: 161-164.
- Arslan ve İtik İkinci. Kars yöresinde sığırlarda *Cryptosporidium parvum* subtiplerinin belirlenmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2012, 18 (Suppl-A): A221-A226.
- Aydemir S, Barlık F, Ekici A, Barlık DH, Alkan S, Gürbüz E, Yılmaz H. Molecular characterization of *Giardia intestinalis* and *Cryptosporidium* spp. detected in humans in Ağrı, Türkiye. *Iran J Parasitol*, 2024, 19(1): 9-17.
- Beder D, Esenkaya Taşbent F. Investigation of the frequency of *Cryptosporidium* spp. in immunosuppressed patients with diarrhea. *Türkiye Parazitol Derg*, 2025, 49(1): 10-16.
- Beyhan YE, Yılmaz H. Dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* spp. antijen varlığının ELISA yöntemi ile araştırılması: Dokuz Yıllık Değerlendirme. *Türkiye Parazitol Derg*, 2020, 44(2): 68-71.
- Burgu A. Türkiye’de buzağılarda *Cryptosporidium* ’ların bulunuşu ile ilgili ilk çalışmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1984, 31(3): 573-585.
- Cacciò SM, Chalmers RM. Human cryptosporidiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 471–480.
- Cömert M. Hastanemize başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Cryptosporidium* spp ve *Giardia intestinalis* sıklığının araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, 2019.
- Demirkazık M, Akdur Öztürk E, Köksal F. Assessment of the distribution of intestinal parasites detected in the Parasitology Laboratory of Çukurova University Faculty of Medicine Between 2017 and 2021. *Türkiye Parazitol Derg*, 2024, 48(3):155-9.
- Doğan N, Akgün Y. İshalli olgularda *Cryptosporidium* ookistlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 1998, 22: 243-246.

- Ekici A, Günay C, Şahin M, Aydemir S, Yılmaz H. Gastrointestinal Şikâyetlerle Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Yayılışı. *Türkiye Parazitol Derg*, 2023, 47(4): 224-8.
- Ekici A, Unlu A, Aydemir S, Barlik F, Yılmaz H. Subtyping of *Cryptosporidium* parvum Obtained from Humans and Calves in Van, Turkey. *Iran J Parasitol*, 2022, 17(3): 366-374.
- Gödekmerdan A, Kalkan A, Özkeklikçi A, Erensoy A, Kılıç SS. İshalli çocuklarda *Cryptosporidium* spp. görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg*, 1999, 23:122-125.
- Fayer R. Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Vet Parasitol*, 2010, 124: 90-97.
- Fayer ve Xiao (Eds). *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis. CRC Press, Boca Raton, FL. 2008.
- Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: From prevention to treatment, a Narrative Review. *Microorganisms*, 2022, 10 (12): 2456.
- Koturoğlu G, Bayram S, Kurugöl Z, Turgay N, Mutlubaş F. Akut ishalli çocuklarda *Cryptosporidium* sıklığı ve risk faktörleri. *T Klin Pediatri*, 2004, 13: 16-19.
- Lucio-Forster A, Griffiths JK, Cama VA, Xiao L, Bowman DD. Minimal zoonotic risk of cryptosporidiosis from pet dogs and cats. *Trends Parasitol*, 2010, 26: 174-179.
- Mıstık R, Helvacı S, Akdiş C, Töre O. Bursa yöresinde sağlıklı ve diyareli kişilerde *Cryptosporidium* araştırması. *Türkiye Parazitol Derg*, 1992, 16: 1-5.
- Mülazımoğlu L, Vahapoğlu H, Görgün Ö, Yıldırım İ, Semerci İ, Taşer B. Beş yaş altı çocuklarda *Cryptosporidium* sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 1993, 23:113-115.
- Otağ F, Aslan G, Emekdaş G, Aydın E, Taylan Özkan A, Çeber K. Mersin İlinde İlkokul öğrencilerinde *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2007, 31 (1): 17-19.
- Özçelik S, Dökmetaş S, Sümer Z, İçağasioğlu D, Dökmetaş İ. Gastroenteritlilerde *Cryptosporidium* görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg*, 1996, 20: 333-337.

- Özkan F, İça A. Molecular diagnosis and typing of *Cryptosporidium* spp. species in human stools with diarrhea. *Türkiye Parazitol Derg*, 2024; 48(3): 184-90.
- Öztürk R, Eroğlu C, Çaşkurlu H, Civanoğlu D, Pala Ö. İstanbul'da akut sürgünlü çocuklarda *Cryptosporidium* sıklığı. *Klimik Derg*, 1994, 7:103-104.
- Över U, Söyletir G. İshalle seyreden hastalıklarda kriptosporidyumun rolü. *İnfek Hast Klin Mikrobiyol Derg, (FLORA)*, 1997, 2: 98-104.
- Ryan UM, Feng,Y, Fayer R, Xiao L. Taxonomy and molecular epidemiology of *Cryptosporidium* and *Giardia* – a 50 year perspective (1971-2021). *Int J Parasitol*, 2021, 51: 1099-1119.
- Sönmez Tamer G, Balıkçı E, Erbay A. Lösemi ve Lenfoma Tanısı Alan Çocuklarda Cryptosporidiosis Prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*,2008, 32 (3): 192 – 197.
- Sönmez Tamer G, Gülenç S. Dışkıda *Cryptosporidium* spp. antijenlerinin ELISA ile araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2008, 32 (3): 198 – 201.
- Tanrıverdi S, Arslan MÖ, Akiyoshi DE, Tzipori S, Widmer G. Identification of genotypically mixed *Cryptosporidium parvum* populations in humans and calves. *Mol Biochem Parasitol*, 2003, 130(1): 13-22.
- Tanrıverdi S, Markovics A, Arslan MÖ, İtik A, Shkap V, Widmer G. Emergence of distinct genotypes of *Cryptosporidium parvum* in structured host populations. *Appl Enviro Microbiol*, 2006, 72(4): 2507-2513.
- Thompson RCA, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS. Cryptosporidium and Cryptosporidiosis. *Adv Parasitol*, 2005, 59:77-158.
- Uluslan Ö, Zorbozan O, Yetişmiş K, Töz S, Ünver A, Turgay N. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Direkt Tanı Laboratuvarında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı; On yıllık değerlendirme. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2019, 49(2): 86-91.
- Usluca S, Aksoy U. Detection and genotyping of *Cryptosporidium* spp. in diarrheic stools by PCR/RFLP analyses. *Turk J Med Sci*, 2011;41(6):1029-36.

Yılmaz N, Kaplan Küçük Ş, Akyıldız G, Gargılı A, Kar S. Cryptosporidiosis in humans with reference to the first case of *Cryptosporidium hominis* Infection in Turkey. *Med Bull Haseki*, 2017, 55:194-8.



ISBN: 978-625-378-454-6