

ENDOKRİN SİSTEMLER MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editör
Filiz ÖZYİĞİT



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş. 'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-375-572-0	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Endokrin Sisteme Multidisipliner Yaklaşım	Yayıncı Sertifika No 47518
Editör Filiz ÖZYİĞİT ORCID iD: 0000-0002-0062-4281	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	Bisac Code MED027000
	DOI 10.37609/akya.3743

Kütüphane Kimlik Kartı

Endokrin Sisteme Multidisipliner Yaklaşım / ed. Filiz Özyiğit.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
420 s. : resim, tablo, şekil ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253755720

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Günümüzde bilim ve teknoloji alanında yaşanan gelişmelerden belkide en fazla yararlanan kesim sağlık alanıdır. Hastalıkların etyopatogenezi, rastlanma sıklığı, tedavi ve tedavide izlenecek stratejiler hakkında bilgi edinme artık son derece kolaylaşmıştır. Vücudumuzda son derece önemli sistemlerden birisi olan Endokrin sistem ve bu sistemin hastalıklarına bakış konusunu pek çok disiplin gözüyle değerlendirmeyi amaçladık.

Biribirinden değerli araştırmacılarımızın kıymetli katkıları ile güncel bilgileri derleyerek bu kitabın hayat bulmasında emeği geçen herkese sonsuz teşekkürler.

Prof Dr Filiz ÖZYİĞİT

Eylül 2025

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Otoimmün Tiroid Hastalıklarına İmmunolojik Yaklaşım..... 1 <i>Aslı Gamze ŞENER</i>
BÖLÜM 2	Diyabetik Ayak Risk Faktörleri Önleme, Tanı ve Tedavi Stratejileri 9 <i>Ergün ÖZTAŞ</i>
BÖLÜM 3	Otoimmün Poliglandüler Sendromlar Hastalık Tanımı ve Fizyopatolojik Temeller 23 <i>Ergün ÖZTAŞ</i>
BÖLÜM 4	Dayanıklılık Egzersizlerinin Hormonal Etkisi..... 35 <i>Recep TEKİN</i> <i>Halit HARMANCI</i>
BÖLÜM 5	Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyabet İlişkisi 43 <i>Tuğba KULA ATİK</i>
BÖLÜM 6	Diyabetik Ayak: Temel Yaklaşım ve Erken Müdahale Stratejileri 51 <i>Uğur ERGÜN</i>
BÖLÜM 7	Travmaya Endokrin Yanıt 61 <i>Bülent ATİK</i>
BÖLÜM 8	Mesleki ve Çevresel Endokrin Bozucular 71 <i>Nergis KAYACAN</i>
BÖLÜM 9	Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması ve Egzersiz 81 <i>Derya AZİM</i> <i>Ozan Bahadır TÜRKMEN</i>
BÖLÜM 10	Yoğun Bakımda Kan Şeker Yönetimi 93 <i>Türkan PAŞALI KİLİT</i>
BÖLÜM 11	Tiroid Nodüllerine Multidisipliner Yaklaşım..... 105 <i>Özlem KIZILTAŞ</i>
BÖLÜM 12	Birinci Basamakta Obezite ile Mücadele: Kanıta Dayalı Yaklaşımlar..... 119 <i>Burak ALTINDAĞ</i>

BÖLÜM 13	Aerobik Egzersizin Plazma Lipoproteinleri ve Lipit Metabolizma Belirteçleri Üzerindeki Tedavi Edici Etkisi	131
	<i>Büşra YILMAZ</i> <i>Alparslan ÜNVEREN</i> <i>Aytil EYNUR</i>	
BÖLÜM 14	Endokrin Bozucu Kimyasallar	139
	<i>Zehra Tuba KARAMAN</i>	
BÖLÜM 15	Diyabetli Evde Bakım Hastalarında Hemşirelik Bakımı	149
	<i>Şenay ÖZER</i>	
BÖLÜM 16	Mikrobiyota İle Endokrin Sistem Arasındaki İlişki	161
	<i>Merih ŞİMŞEK</i> <i>Hülya ŞİMŞEK</i>	
BÖLÜM 17	Özellikli Gruplarda Fiziksel Aktivite Miktarı Konusunda Kanıta Dayalı Halk Sağlığı Önerileri.....	171
	<i>Ramazan SAĞLAN</i>	
BÖLÜM 18	Hormonal Tedavilerde İlaç Taşıyıcısı Olarak Nanopartiküllerin Kullanımı	183
	<i>Saadet ÇELİKÖZLÜ</i>	
BÖLÜM 19	Vitaminlere Yönelik Pazarlama Stratejilerinde Etik Sorunlar	213
	<i>Nuriye DEĞİRMEN</i> <i>Bahar ÇELİK</i>	
BÖLÜM 20	Cinsiyet Hormonlarının İlaç Farmakolojisi Üzerine Etkileri	221
	<i>Mahmut ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 21	Afet Durumlarında Kronik Hastalık Yönetiminin Önemi.....	239
	<i>Nahsan KAYA</i> <i>Lütfiye PARLAK</i>	
BÖLÜM 22	Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Endokrin Sistem Temelli Gelecek Vaat Eden Yaklaşımlar	247
	<i>Fazilet ŞEN METİN</i>	
BÖLÜM 23	GLP-1 Reseptör Agonistleri: Tip 2 Diyabet ve Obezite Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	255
	<i>Sefa METİN</i>	
BÖLÜM 24	Melatonin Hormunu İle Fiziksel Aktivite Düzeyi Arasındaki İlişki	263
	<i>İsmail BACAK</i>	
BÖLÜM 25	Endokrin Sistem Hastalıklarında Fizyoterapi Uygulamaları	273
	<i>İsmail BACAK</i>	

BÖLÜM 26	Tiroid Kanseri Patolojisinde Yeni Sınıflamalar, Terminoloji ve Günlük Pratiğe Yansımaları 285 <i>Sultan Deniz ALTINDAĞ</i>	285
BÖLÜM 27	Diyabet ve Covid-19 Pandemisi 297 <i>Yasemin Derya GÜLSEREN</i>	297
BÖLÜM 28	Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Mikrobiyotanın Rolü..... 305 <i>Neşe İNAL</i>	305
BÖLÜM 29	Tiroid Otoimmunitesi ile İlişkili Mikroorganizmalar..... 313 <i>Fulya BAYINDIR BİLMAN</i>	313
BÖLÜM 30	Aktif Yaşlanma ve Tip 2 Diyabet: Egzersize Dayalı Stratejiler 323 <i>Cemal POLAT</i>	323
BÖLÜM 31	Endokrin Tümörlerde Protein Bazlı Biyobelirteçlerin Moleküler Analizi ve İn Siliko Yönetim Yaklaşımları 331 <i>Kader ŞAHİN</i>	331
BÖLÜM 32	Hipofiz Adenomları; Klinik, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları..... 345 <i>Duygu KESEBİ ISGANDEROV</i>	345
BÖLÜM 33	Endokrin Hastalıklarda Ozon Tedavisinin Yeri 355 <i>Fulden KÜÇÜK</i>	355
BÖLÜM 34	Endokrin Hastalıklar ve Göz 365 <i>Özlem DAYI</i>	365
BÖLÜM 35	İyot ve Endokrin Sistem..... 375 <i>Filiz ÖZYİĞİT</i>	375
BÖLÜM 36	Tiroid Kanseri Gelişiminde Mikrorna'ların Moleküler Mekanizmaları ve Gelecekteki Terapötik Potansiyelleri..... 383 <i>Çağdaş AKTAN</i>	383
BÖLÜM 37	Egzersiz Mutluluk Hormonları Üzerine Etkileri..... 397 <i>Meryem GÜLAÇ</i> <i>Alparslan ÜNVEREN</i>	397

YAZARLAR

Doç. Dr. Çağdaş AKTAN
Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

Uzm. Dr. Uğur ERGÜN
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Burak ALTINDAĞ
Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi,
Aile Hekimliği AD.

Dr. Aytül EYNUR
Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri
Fakültesi Rekreasyon Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Sultan Deniz ALTINDAĞ
Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.

Doç. Dr. Meryem GÜLAÇ
Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri
Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü

Doç. Dr. Bülent ATİK
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Dr. Yasemin Derya GÜLSEREN
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi,
Tıbbi Viroloji Uzmanı

Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK
Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Halit HARMANCI
Kütahya Dumlupınar Üniversitesi,
Spor Bilimleri Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Derya AZİM
Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi,
Nörolojik Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon AD.

Dr. Öğr. Üyesi Neşe İNAL
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi İsmail BACAK
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Duygu KESEBİ ISGANDEROV
Bandırma Onyedil Eylül Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Fulya BAYINDIR BİLMAN
İzmir Şehir Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Zehra Tuba KARAMAN
Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi,
İç Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Özlem DAYI
Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Nahsan KAYA
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Doç. Dr. Nuriye DEĞİRMEN
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Temel Tıp Bilimleri Bölümü

Doç. Dr. Türkan PAŞALI KİLİT
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Özlem KIZILTAŞ

Adana Seyhan İlçe Sağlık Müdürlüğü

Dr. Öğr. Üyesi Fulden KÜÇÜKBandırma 17 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD.**Uzm. Dr. Fazilet ŞEN METİN**T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz
Kurumu**Uzm. Dr. Sefa METİN**

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Öğr. Gör. Lütfiye PARLAKKütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık
Hizmetleri Meslek Yüksekokulu**Öğr. Gör. Dr. Cemal POLAT**Eskişehir Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri
Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü**Uzm. Dr. Ramazan SAĞLAN**

Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü

Recep TEKİNDoktora Öğrencisi, Kütahya Dumlupınar
Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**Arş. Gör. Ozan Bahadır TÜRKMEN**Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi,
Ortopedik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon AD.**Dr. Büşra YILMAZ**

busra.yuce.87@gmail.com

Doç. Dr. Bahar ÇELİKKütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü**Dr. Öğr. Üyesi Saadet ÇELİKÖZLÜ**Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Gıda İşleme
Bölümü**Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD.**Öğr. Gör. Şenay ÖZER**Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık
Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü**Dr. Öğr. Üyesi Ergün ÖZTAŞ**17 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
BD.**Dr. Öğr. Üyesi Ergün ÖZTAŞ**17 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
BD.**Prof. Dr. Filiz ÖZYİĞİT**Bandırma Onyedi Eylül Üniv Tıp Fakültesi, Tıbbi
Farmakoloji AD.**Doç. Dr. Kader ŞAHİN**Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya AD.**Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER**Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji AD.**Doç. Dr. Merih ŞİMŞEK**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji**Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK**Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Mikrobiyoloji AD.**Prof. Dr. Alparslan ÜNVEREN**Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri
Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD.**Prof. Dr. Alparslan ÜNVEREN**Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri
Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü**Dr. Öğr. Üyesi, Nergis KAYACAN**Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Halk Sağlığı AD.,
İş ve Meslek Hastalıkları Uzmanı

Bölüm 1

Otoimmün Tiroid Hastalıklarına İmmunolojik Yaklaşım

Aslı Gamze ŞENER¹

GİRİŞ

Otoimmün tiroidit tiroid hücrelerini hedef alan antikorların varlığı ve tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize olan organ spesifik, sık rastlanan otoimmün bir hastalıktır (1-3). Otoimmün tiroid hastalıkları genel olarak tiroid bezi disfonksiyonu ve nonendemik guatr'ın en sık nedenlerinden olan Haşimato tiroiditi ve Graves hastalığını içerir. Yıllık insidansın Haşimato tiroiditi için 0,3-1,5/1000 ve Graves hastalığı için 5/10000 olduğu bildirilmektedir (4). Otoimmün tiroid hastalıkları, tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi multifaktöryel bir etyolojiye sahiptir. İmmünite ile ilgili çeşitli mekanizmalar, genetik faktörler ve iyot, enfeksiyon, sigara içilmesi veya stres gibi çevresel faktörler bu tabloya sebep olabilir (4,5). Otoimmün tiroid hastalıklarında hasta serumunda bazı otoantikorlar saptanır. Özellikle tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (TG) antikorları otoimmün tiroidit için ayırt edici göstergelerdir. Anti TPO bu amaçla en sık kullanılan antikordur (6). Organ spesifik otoantikorların incelenmesinden önce otoimmün tiroid hastalıklarının etyolojisinde yer alan immünite ile ilgili etmenleri incelemek faydalı olacaktır.

ETYOLOJİDEKİ İMMÜN MEKANİZMALAR

Otoimmün tiroid hastalığı duyarlılık genleri arasında CTLA-4, CD40, PTPN22, tiroglobulin, ve TSH (Tiroid stimulan hormon) reseptör genleri kadar HLA-DR (Human lökosit antijen) gen lokusu da önem taşımaktadır (7). Graves hastalığı patogeneğinde ise ka-

nıtlanmış bir dizi immün mekanizmanın rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar arasında moleküler taklit, HLA hücreleri tarafından tiroid hücre sunumu ve T ve B hücrelerinin aktivasyonu sayılabilir (8). Otoimmün tiroid hastalıklarının etyolojisinde tartışılan immünite ile ilişkili etmenleri gözden geçirelim.

Moleküler Taklit

Moleküler taklit terimi mikroorganizma peptidleri gibi "yabancı" proteinler ve konağın "kendi" antijenleri gibi self peptidler arasındaki sekans benzerliğini tanımlamaktadır. Bu, otoimmünitede önemli bir basamak olan self-toleransın kırılmasında majör mekanizmalardan biridir (9). Duyarlı bir konak, konak antijenlerine immünolojik benzerlik gösteren antijenlere sahip bir patojenle enfekte olduğunda immün yanıt indüklenerek T hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir. Ancak self antijenle benzerlik nedeniyle self-tolerans kırılır ve patojen-spesifik immün cevabın çapraz reaksiyon sonucu doku hasarı meydana getirdiği bir tablo gerçekleşir (9). Örneğin, hepatit C virusunun (HCV) bu mekanizma ile otoimmün tiroid hastalıklarında rol oynayabileceği belirtilmiştir (10).

Genetik Faktörler

Otoimmün tiroid hastalıkları ailesel hastalıklar olarak kabul edilebilir. Graves hastalığı olan olguların %60'dan fazlasında aile öyküsü olduğu gibi Haşimato ve Graves olan olguların akrabalarında da benzer tablo bildirilmektedir. Haşimato tiroiditi olan bazı olguların Graves hastalığına dönüşebildiği veya bunun tersi görülebilmektedir (11). Tek yumurta ikizlerinden birinde Haşimato hastalığı saptanırken diğesinde

¹ Prof. Dr. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., agsener@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9274-9451

Son olarak üzerinde durulması gereken bir nokta da çeşitli enfeksiyon veya malignitelerin tedavisinde kullanılan ve konağın immun sistemi üzerinden etki gösteren bazı ajanların tiroid bezi fonksiyonunda yol açtıkları değişikliktir. İnterferon, interlökin, bazı sitokinler hepatitlerin veya malign melanom gibi bazı malignitelerin tedavisinde kullanılmakta ve tiroid hormon sekresyonunu ve metabolizmasını değiştirmektedirler. Özellikle altta yatan kronik otoimmun tiroidit tablosu olan kişilerde interferon α ve interlökin 2, hipotiroidizme neden olabilmektedir. Sitokin tedavisi alan ve tiroid otoantikorları pozitif bulunan kişilerde sıklıkla tiroid bezi fonksiyon bozukluğuna rastlanmaktadır. Bu nedenle söz konusu tedavileri alacak olan kişilerde de tiroid otoantikorlarının bakılması önem taşımaktadır. İmmun kontrol noktası inhibitörleri ve anti-CD52 antikorları gibi ajanların kullanılması sırasında da benzer sorunlar yaşanabilmektedir (6).

Genetik yatkınlık, epigenetik modifikasyonlar ve mikroçevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen otoimmun tiroid hastalıklarında immünolojik belirteçlerin tanı, prognoz ve tedavi takibinde kullanılması, klinik pratikte giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, immün regülasyona yönelik tedavi stratejilerinin, kişiye özel tıbbi yaklaşımların önünü açacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhu Q, Xu QH, Xie T, et al. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol.* 2021;224:108663. doi: 10.1016/j.clim.2020.108663.
2. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Journal of Immunological Research.* 2015;979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>
3. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid.* 2007;17:939–48. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0169>.
4. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune Thyroid Disorders. *International Scholarly Research Notices.* 2013;2013:509764. <https://doi.org/10.1155/2013/509764>
5. Petranović Ovcariček P, Görges R, Giovanello L. Autoimmune Thyroid Diseases. *Semin Nucl Med.* 2024;54(2):219–36. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2023.11.002.
6. Tiroid hastalıkları Tanı ve Tedavi kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2023.
7. Huber A, Menconi F, Corathers S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine Reviews.* 2008;29(6):697–725.
8. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet.* 1983;2(8359):1111–5.
9. Maoz-Segal R, Andrade P. Molecular Mimicry and Autoimmunity. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, editors. *Infection and Autoimmunity.* London: Academic Press; 2015. p. 27–44.
10. Muratori L, Bogdanos DP, Muratori P. Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(6):595–603. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00018-2.
11. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells.* 2023;12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918.
12. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, et al. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: A population-based twin study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;182:473–80.
13. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, et al. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: A study of healthy Danish twins. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;154:29–38.
14. Tomer Y, Ban Y, Concepcion E. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: Results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73:736–47.
15. Aust G, Krohn K, Morgenthaler NG, et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: Case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;154:13–20.
16. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: From gene mapping to gene function. *Endocr. Rev.* 2003;24:694–717.
17. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y, et al. A gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *J. Autoimmun.* 2008;30:58e62.
18. Lee HJ, Li CW, Hammerstad S, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015;64:82–90.
19. Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular Mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 2014;31:24–30.
20. Wamala D, Buteme HK, Kirimunda S. Association between human leukocyte antigen class II and pulmonary tuberculosis due to mycobacterium tuberculosis in Uganda. *BMC Infect. Dis.* 2016;16:23.
21. Lie BA, Thorsby E. Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2005;17(5):526–31. doi: 10.1016/j.coi.2005.07.001.
22. Mehraji Z, Farazmand A, Esteghamati A. Association of Human Leukocyte Antigens Class I and II with Graves' Disease in Iranian Population. *Iran. J. Immunol.* 2017;14:223–30.

23. Zakharova MY, Belyanina TA, Sokolov AV. The Contribution of Major Histocompatibility Complex Class I Genes to an Association with Autoimmune Diseases. *Acta Nat.* 2019;11:4–12.
24. Jassim BA, Lin J, Zhang ZY. PTPN22, structure, function, and developments in inhibitor discovery with applications for immunotherapy. *Expert Opin. Drug Discov.* 2022;17:825–37.
25. Karnell JL, Rieder SA, Ettinger R. Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyond. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2019;141:92–103.
26. Tomer Y, Concepcion E, Greenberg DA. A C/T Single-Nucleotide Polymorphism in the Region of the CD40 Gene Is Associated With Graves' Disease. *Thyroid.* 2002;12:1129–35.
27. Chand Dakal T, Dhabhai B, Agarwal D, et al. Mechanistic basis of co-stimulatory CD40-CD40L ligation mediated regulation of immune responses in cancer and autoimmune disorders. *Immunobiology.* 2020;225:151899.
28. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1248:7–32.
29. Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, et al. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.* 2022;13:779691.
30. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front. Endocrinol.* 2021;12:618213.
31. Li Y, Li X, Geng X, Zhao H. The IL-2A receptor pathway and its role in lymphocyte differentiation and function. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;67:66–79.
32. Damoiseaux J. The IL-2-IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin. Immunol.* 2020;218:108515.
33. Brand OJ, Barrett JC, Simmonds MJ, et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:1704–13.
34. Xiong H, Wu M, Yi H, et al. Genetic associations of the thyroid stimulating hormone receptor gene with Graves diseases and Graves ophthalmopathy: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016;6:30356.
35. Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, et al. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:404–7.
36. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al. Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS Genet.* 2014;10:e1004123.
37. Yan N, Mu K, An XF, et al. Aberrant Histone Methylation in Patients with Graves' Disease. *Int. J. Endocrinol.* 2019;2019:1454617.
38. Coppède F. Epigenetics and Autoimmune Thyroid Diseases. *Front. Endocrinol.* 2017;8:149.
39. Arakawa Y, Watanabe M, Inoue N, et al. Association of polymorphisms in DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, MTHFR and MTRR genes with global DNA methylation levels and prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2012;170:194–201.
40. Liu T, Sun J, Wang Z, et al. Changes in the DNA Methylation and Hydroxymethylation Status of the Intercellular Adhesion Molecule 1 Gene Promoter in Thyrocytes from Autoimmune Thyroiditis Patients. *Thyroid.* 2017;27:838–45.
41. Bottazzo GF, Borrell RP, Hanafusa T, et al. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet.* 1983;2(8359):1115–8.
42. Wang PW, Liu RT, Juo SH, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphism and relapse of Graves' hyperthyroidism after antithyroid withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004;8(1):169–73.
43. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid.* 2009;19(5):495–501.
44. Yin X, Latif R, Tomer Y, et al. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007;1110:193–200.
45. Da Silva JAP. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1995;54(1):6–16.
46. Yin X, Latif R, Tomer Y, et al. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007;1110:193–200.
47. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
48. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmunity Reviews.* 2002;1(1-2):97–103.
49. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Cohen M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a case report and review of the literature. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2000;320(4):288–91.
50. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro L, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet.* 1998;352(9130):763–6.
51. Stefan M, Wei C, Lombardi A, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014;111:12562e7.
52. Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:1458e66.
53. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease 1982 – a survey. *Immunol. Rev.* 1983;70:193e218.
54. Todd JA, Acha-Orbea H, Bell JI, et al. A molecular ba-

- sis for MHC class II associated autoimmunity. *Science*. 1988;240:1003e9.
55. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J. Autoimmun*. 2009;32:231e9.
 56. Chen X, Hu Z, Li W, et al. Synergistic combined effect between CD40-1C>T and CTLA-4p6230G>A polymorphisms in Graves' disease. *Gene*. 2015;567:154e8.

Bölüm 2

Diyabetik Ayak Risk Faktörleri Önleme, Tanı ve Tedavi Stratejileri

Ergün ÖZTAŞ¹

GİRİŞ

Diabetes mellitus, kronik metabolik bir hastalık olup yüksek morbidite, mortalite ve sağlık maliyetleriyle ilişkilidir (1,2). Diyabetik ayak ülseri, diyabet hastalarında sıkça görülen ve ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur(2,3). Mikrovasküler (nöropati, retinopati, nefropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır (4,8,9,10). Bu süreçlerin her biri, diyabetik ayak ülserlerinin etkili bir şekilde yönetilmesi ve iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve risk sınıflandırması, hasta eğitimi, düzenli ayak muayeneleri ve glisemik kontrol, diyabetik ayak gelişimini önlemede kritik rol oynar. Multidisipliner yaklaşımlar (endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi) ile morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir. Diyabetik ayak, diyabet mellitusun en ciddi ve hasta maliyeti en yüksek komplikasyonlarından biridir (2,8,10). Bu durum, nöropati, periferik arter hastalığı ve enfeksiyon kombinasyonundan kaynaklanarak ülserasyon, doku hasarı ve ağır vakalarda amputasyona yol açabileceği bir çok yayında belirtilmiştir (3,8,11,12,13). Diyabetli bireylerin yaklaşık %15-25'inde yaşamları boyunca ayak ülserleri gelişir, bu da erken tanı, önleme ve multidisipliner yönetim için kritik bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır(12,13,14,15). Ülserasyon, gangren ve amputasyon riski taşıyan bu durum, hastanede kalış süresini uzatmakta ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Bir amputasyonun ortalama maliyeti, ABD'de 30.000–30.000–60.000 arasında değişir ve rehabilitasyonla 2 katına çıkabilir. Düşük gelirli bölgelerde

amputasyon riski 10 kat daha yüksektir. Bu durum önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Erken tarama ve multidisipliner olarak hastaya bakım ile amputasyon oranlarının%50'ye kadar azaltılabileceği düşünülmektedir (6,17,18,19,20,21,22).

FİZYOpatoloji

Nöropati nedeniyle koruyucu duyu kaybına yol açan fizyopatolojik süreçler fark edilemeyen yaralanmalar oluşumuna neden olan süreçlerle geliştiği belirlenmiştir (8,9). Nöropati oluşumu ağrı ve basınç hissinin kaybolmasına, küçük yaralanmaların fark edilmemesine sonrasında kas atrofisine nihayetinde ayak deformiteleri ve ayak yapısının bozulmasına neden olur (örneğin, Charcot ayağı). Otonom nöropati gelişimi terlemenin azalmasına bağlı olarak cilt bariyerinin bozulması sonrasında floradaki bakteriler ve çevresel ajanların patojenitesinde artışa ve yumuşak doku enfeksiyonu ilerleyen olgularda periost inflamasyonundan ileri doku kayıplarına neden olabilecek diyabetik ayak ülserlerine kadar değişebilen bir klinik tablo oluşturduğu belirlenmiştir (11,12,13). Periferik Arter Hastalığı (PAH) damar tıkanıklığı, nedeniyle kan akımında azalma sonucu bu süreçlere ilave olarak yara iyileşmesini yavaşlatır ve enfeksiyon riskini artırır (14,17,22). Hiperglisemi, nötrofillerin ve makrofajların işlevini baskılayarak enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini azaltır. Bu yüzden diyabetik ayak tedavisi glisemik kontrolün yanı sıra, oksidatif stres ve inflamasyonun hedeflenmesi önem taşır (15,16,19). Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın ve karmaşık komplikasyonlarından biridir. Etkenleri çok faktör-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, 17 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları BD. eoztas@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0009-0007-5713-4404

miyle ortaya çıkar. Bu durum, yalnızca morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmaz, aynı zamanda yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Diyabetik ayak, önlenilebilir bir komplikasyondur. Erken tanı, multidisipliner bakım ve hasta merkezli yaklaşım, morbidite ve mortaliteyi azaltmanın anahtarıdır. Sağlık çalışanları, hastaları düzenli ayak muayenesi ve risk faktörü modifikasyonu konusunda bilinçlendirmeli, sistemik bir mücadele planı oluşturmalıdır. Fizik muayene ile ayak inspeksiyonunda ülser, nasır, renk değişikliğine dikkat edilmelidir. Nöropati Testleri ile taramalarda Monofilament, diyapazon testleri bakılmalıdır. Vasküler değerlendirmelerde nabızlar, ABI ve doppler USG yapılmalıdır. Laboratuvar değerlendirmelerde CRP, ESR, HbA1c, üre, kreatinin bakılmalıdır. Şüpheli Osteomyelit bulgusu varsa MRI veya kemik sintigrafisi gibi yöntemlerle değerlendirilmelidir. Günlük yıkama, nemlendirme, çıplak ayakla yürümeme. Günlük ayak kontrolü, nemlendirme, tırnak kesimi. Çıplak ayakla yürümeme. 3 ayda bir podiyatrist muayenesi. Yıllık anjiyografik değerlendirme (PAH varsa). Uygun ayakkabı kullanımı (yastıklı tabanlık, dar olmayan). Sigara bırakma, diyet uyum şarttır. Erken müdahale, enfeksiyon varsa kültür alıp hedefe yönelik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. İskemi varsa revaskülarizasyon (anjiyoplasti/bypass). Endokrinolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, vasküler cerrah, podiyatrist, fizyoterapist ile multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Hasta eğitimi yapılması, ayak hijyeni, glikemik kontrol, düzenli kontroller yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, diyabetik ayak yönetimi yalnızca bir yaranın iyileşmesi değil, hastanın yaşamının korunmasıdır. Prognozu İyileştiren stratejiler erken revaskülarizasyon ile kritik iskemide amputasyon riskini %50 azalmakta, Hedefe yönelik antibiyotik kullanımı ve kültür sonuçlarına göre seçim ve negatif basınçlı vakumlarla yara tedavisi (NPWT) neticesinde kompleks ülserlerde iyileşmeyi hızlandırmak güncel tedavi başarı oranını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation (IDF) Guidelines, 2023. Tesfaye S, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care, 2010.
2. IDF Diabetes Atlas (10th Edition, 2021) Source: International Diabetes Federation (IDF)Relevance: Provi-

des global estimates of diabetes prevalence, mortality, and healthcare expenditures. Highlights the economic burden in low- and middle-income countries and projects future trends.

3. "Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022" Source: American Diabetes Association (ADA)Relevance: Details direct (medical) and indirect (lost productivity) costs of diabetes in the U.S., emphasizing the role of complications like cardiovascular disease and renal failure in driving expenses.
4. "Global Burden of Disease Study 2019: Diabetes"Journal: The Lancet Relevance: Quantifies disability-adjusted life years (DALYs) and deaths attributable to diabetes globally, highlighting its contribution to non-communicable disease (NCD) mortality.
5. "Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease" (Sarwar et al., 2010) Journal: The LancetRelevance: Seminal study linking diabetes to cardiovascular morbidity and mortality through a meta-analysis of 102 prospective studies.
6. "Cost-Effectiveness of Interventions to Manage Diabetes: A Systematic Review" (Huang et al., 2021) Journal: Diabetes CareRelevance: Evaluates cost-effectiveness of lifestyle interventions, medications, and preventive strategies, particularly in high-risk populations.
7. "COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases" (Apicella et al., 2020) Journal: Nature Reviews Endocrinology Relevance: Discusses heightened COVID-19 mortality and morbidity in diabetes patients, emphasizing pandemic-related healthcare challenges.
8. "Ethnic Disparities in Diabetes Complications: A Global Perspective" (Spanakis & Golden, 2013) Journal: Current Diabetes Reports Relevance: Examines disparities in diabetes outcomes among ethnic minorities, linking access to care and socioeconomic factors to morbidity/mortality.
9. "WHO Global Report on Diabetes" (2016) Source: World Health Organization (WHO) Relevance: Outlines global strategies for diabetes prevention, management, and policy, stressing its role in the NCD crisis and economic burden.
10. "Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the ADA" (Solomon et al., 2017) Journal: Diabetes Care Relevance: Focuses on morbidity from microvascular complications and cost implications of vision loss in diabetes.
11. "The Lancet Commission on Diabetes: Using Data to Transform Diabetes Care and Patient Lives" (2021) Journal: The Lancet Relevance: Proposes data-driven solutions to reduce diabetes-related mortality and costs, emphasizing technology and equitable care.
12. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. Diabetes, 2005. Chronic hyperglycemia damages sensory, motor, and autonomic nerves, leading to:
13. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care, 2023;46(Supplement_1).
15. Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Ulcers and Their

- Recurrence. *N Engl J Med*, 2017;376(24):2367-2375.
16. Lipsky BA, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis*, 2012;54(12):e132-73 .
17. “Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence” (Armstrong et al., 2017) Journal: *New England Journal of Medicine* Relevance:
18. “Global Burden of Diabetic Foot Disease: A Systematic Review” (Zhang et al., 2020) Journal: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* Relevance:
19. “The Cost of Diabetic Foot: The Economic Case for the Limb Salvage Strategy” (Kerr et al., 2020) Journal: *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* Relevance
20. “Diabetic Foot Infections: State-of-the-Art Review” (Lipsky et al., 2020) Journal: *Clinical Infectious Diseases* Relevance
21. “Impact of Diabetic Foot Ulcers on Mortality and Healthcare Costs” (Hicks et al., 2016) Journal: *Journal of Diabetes and Its Complications* Relevance:
22. “Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. *Eur Heart J*, 2018.
23. WHO Guidelines on the Management of Diabetic Foot Infections” (2019) Source: World Health Organization (WHO) Relevance:
24. “The Role of Multidisciplinary Teams in Reducing Diabetic Amputations” (Bus et al., 2020) Journal: *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* Relevance:
25. “Economic Impact of Hospitalizations for Diabetic Foot Complications” (Rice et al., 2021) Journal: *Journal of the American Podiatric Medical Association* Relevance:
26. Jeffcoate WJ, et al. Charcot Neuroarthropathy: Current Concepts. *Diabet Med*, 2022;39(1):e14689. Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007.
27. Oksidatif Stres Yayın: Vincent AM, et al. (2022) “Oxidative Stress as a Therapeutic Target in Diabetic Neuropathy” *Antioxidants & Redox Signaling* DOI: 10.1089/ars.2021.0156
28. American Diabetes Association (ADA). Peripheral Artery Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*, 2023.
29. Polioller (Sorbitol) Yolu; Yayın: Pop-Busui R, et al. (2020) Başlık: “Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association”: *Diabetes Care* DOI: 10.2337/dc20-S009
30. Yadav, S.K., et al. (2019): “Aldose Reductase: A Key Target for the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy: *Journal of Diabetes and Its Complications* DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.06.011
31. Pop-Busui, R., et al. (2020): “Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association”: *Diabetes Care* DOI: 10.2337/dc20-S009
32. Tang, W.H., et al. (2020): “Sorbitol Accumulation and Osmotic Stress in Diabetic Neuropathy: Mechanisms and Therapeutic Implications”: *Antioxidants & Redox Signaling* DOI: 10.1089/ars.2019.7985
33. Giacco, F., & Brownlee, M. (2021): “Oxidative Stress and Diabetic Complications”: *Circulation Research* DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316545,.
34. Yayın: Sugimoto K, et al. (2020) “Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Neuropathy” : *Current Pharmaceutical Design* DOI: 10.2174/1381612826666200414164203
35. Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 2017.
36. Lavery LA, et al. Diagnosing Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *JAMA*, 2013.
37. American College of Radiology (ACR). ACR Appropriateness Criteria: Diabetic Foot Infection. 2021.
38. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on Imaging for Diabetic Foot Disease. 2023.
39. Norgren L, et al. Inter-Society Consensus (TASC II) for Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Surg*, 2007.
34. Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on Peripheral Arterial Diseases. *Eur Heart J*, 2018.
41. Conte MS, et al. Global Vascular Guidelines for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Vasc Surg*, 2019.
42. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*, 2023.
43. Rooke TW, et al. ACCF/AHA Guideline for Peripheral Artery Disease Management. *J Am Coll Cardiol*, 2011.
44. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes, 2023.
45. EUCAST. Antibiyotik Duyarlılık Testleri Standartları, 2023.
46. Bader MS. Diabetic Foot Infection: Antibiotic Therapy and Good Practice Recommendations. *Int J Clin Pract*, 2021. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). *Innovations in Diabetic Foot Care*, 2023.
47. FDA. Breakthrough Device Designations: Diabetic Foot Ulcer Technologies, 2023.
48. Armstrong DG, et al. Emerging Technologies in Diabetic Foot Management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023.
49. Singer AJ, et al. Smart Dressings for Advanced Wound Care. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022.
50. ClinicalTrials.gov. Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers (Phase III Trials), 2023.
51. Rubitschung K, et.all. Pathophysiology and Molecular Imaging of Diabetic Foot Infections. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 26;22(21):11552. doi: 10.3390/ijms222111552. PMID: 34768982; PMCID: PMC8584017.
52. Aydingoz U. Imaging Osteomyelitis: An Update. *Rofo*. 2023 Apr;195(4):297-308. English. doi: 10.1055/a-1949-7641. Epub 2023 Feb 1. Erratum in: *Rofo*. 2023 Apr;195(4):e2. doi: 10.1055/a-2051-1885. PMID: 36724804.
53. Garcia-Diez AI, et.all. Imaging of the Diabetic Foot. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2023 Jun;27(3):314-326. doi: 10.1055/s-0043-1764386. Epub 2023 May 25. PMID: 37230131.
54. Kerstan A, et.all. Translational development of ABCB5 sup dermal mesenchymal stem cells for therapeutic

- induction of angiogenesis in non-healing diabetic foot ulcers. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Sep 5;13(1):455. doi: 10.1186/s13287-022-03156-9. PMID: 36064604; PMCID: PMC9444095.
55. Daneshvar K, et.al. Diagnostic Imaging of Diabetic Foot Disorders. *Foot Ankle Clin.* 2022Sep;27(3):513-527. doi: 10.1016/j.fcl.2022.01.002. Epub 2022 Aug 6. PMID: 36096549.
 56. Lauri C, et.al. Diagnostic imaging of the diabetic foot: an EANM evidence-based guidance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024 Jul;51(8):2229-2246. doi: 10.1007/s00259-024-06693-y. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38532027; PMCID: PMC11178575.
 57. Llewellyn A, et.al. Imaging for detection of osteomyelitis in people with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2020 Oct;131:109215. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109215. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32862106.
 58. Armstrong DG et.al. Point-of-care fluorescence imaging reveals extent of bacterial load in diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2023Feb;20(2):554-566. doi: 10.1111/iwj.14080. Epub 2023 Jan PMID: 36708275; PMCID: PMC9885466.
 59. Lee J, et.al. Non-Enhancing Tissue on Diabetic Foot Magnetic Resonance Imaging in Relation to Osteomyelitis Investigation: Magnetic Resonance Imaging Performance, Pitfalls and Clinical Considerations. *Can Assoc Radiol J.* 2023 Nov;74(4):618-619. doi: 10.1177/08465371231179461. Epub 2023 May 21. PMID: 37211654.
 60. Gariani K, et. All. I. X-Ray Versus Magnetic Resonance Imaging in Diabetic Foot Osteomyelitis: A Clinical Comparison. *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(3):373-377. doi: 10.2174/1573399816999200729124134. PMID: 32729421.
 61. Feldman EL, et al. (2019) "New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms,Bioenergetics,andPain"-NeuronDOI: 10.1016/j.neuron.2019.05.003.
 62. Javed S, et al. (2021) "Inflammatory Mechanisms in Diabetic Neuropathy: Biomarkers and Therapeutic Targets" *Journal of Diabetes Research*DOI: 10.1155/2021/9943395
 63. Sloan G, et al. (2021) "Diabetic Neuropathy: A Crossroads Between Immunology and Metabolism"*Nature Reviews Endocrinology* DOI: 10.1038/s41574-021-00543-9
 64. <https://tip.deu.edu.tr/wp-content/uploads/2017/05/63-70.pdf> <https://www.klimikdergisi.org/wp-content/uploads/2021/01/diyabetik-ayak-yarasi-ve-infeksiyonunun-tanisi-tedavisi-ve-onlenmesi-ulusal-uzlasiraporu.pdf><https://dergipark.org.tr/tr/pub/deutip/issue/4647/63398>

Bölüm 3

Otoimmün Poliglandüler Sendromlar Hastalık Tanımı ve Fizyopatolojik Temeller

Ergün ÖZTAŞ¹

GİRİŞ

Otoimmün poliglandüler sendromlar (APS), birden fazla endokrin bezin otoimmün nedenli destrüksiyonu buna bağlı olarak endokrin bezde fonksiyon kaybı ile seyreden, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkar (örn., insülin, kortizol, Parathormon) [1,2]. Bu sendromlar, endokrin sistemin yanı sıra deri, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi gibi diğer organları da etkileyebilen multisistemik bir patogeneze sahiptir [2]. Hastalara endokrinoloji, immünoloji, gastroenteroloji gibi branşlarla ortak olarak multidisipliner yaklaşım gerekir. Erken tanıda Otoantikor taramaları (anti-IFN ω , anti-TPO vs.) ve komplikasyonların önlenmesi amaçlı Adrenal krizde (hidrokortizon acil kiti), Hipokalsemik tetanide (IV kalsiyum glukonat) önem arz etmektedir [7]. APS'li hastalarda yeni otoimmün komponentlerin zamanla gelişebileceği unutulmamalıdır. Yıllık taramalar (TSH, kortizol, HbA1c) hayat kurtarıcı olabilir [8]. Klinik spektrum, tek bir gen mutasyonuna bağlı monojenik formlardan (örneğin APS Tip 1) poligenik ve çevresel faktörlerle tetiklenen varyantlara (örneğin APS Tip 2) kadar uzanır [4,5].

Genetik bilimi endokrinoloji ve immüniteyi etkilemesi sebebiyle çok yönlü yaklaşım gerektiren hastalıklardır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği ve kalıtsal yatkınlık mevcuttur. Özellikle AIRE geni (Tip 1), HLA-DR3/DR4 (Tip 2) de belirgin olarak araştırmalarda saptanmıştır [3]. Çevresel tetikleyiciler, Viral enfeksiyonlar, D vitamini eksikliği nedensel olarak araştırılmıştır [4].

Nadir görülen bu sendromlar, endokrin sistemin yanı sıra diğer organları da etkileyebilen kompleks bir patogeneze sahiptir. APS'nin ortaya çıkışında kalıtsal eğilimler, immün regülasyon defektleri ve çevresel tetikleyicilerin dinamik etkileşimi kritik rol oynar [2,3]. Bu hastalıklar içinde sıklıkla Tip-1 Dm (stoplazmik islett-cell ab), addison, tiroid ve peratiroid gibi bezler etkilenmektedir. Endokrin dışı sistem tutulumu özellikle, deride kronik mukokutanöz kandidiyazis (tip-1), gastrointestinal sistemde, çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, sinir sisteminde, miyastenia gravis olarak gözlemlenmiştir [5].

Tablo 1: APS Tipleri ve Özellikleri

Klinik Bulgular	Otoantikorlar	Genetik	Tip
Kandidiyazis, hipoparatiroidi, Addison	21-hidroksilaz, CaSR	AIRE mutasyonu (21q22.3)	Tip1 (APECED)
Addison, Tip 1 DM, Tiroidit	GAD65, TPO, 21-hidroksilaz	HLA-DR3/DR4 HLA-DR3/DR4, CTLA-4/PTPN22	Tip-2 (Schmidt)
Tiroidit gastrit/vitiligo	TPO, Anti-parietal hücre	HLA-DQ	Tip 3
Endokrin+ non-endokrin otoimmünite	Organa özgü (AChR gibi)	Heterojen	Tip 4

¹ Dr. Öğr. Üyesi, 17 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları BD. eoztas@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0009-0007-5713-4404

nu, IFN- γ 'nın APS'de MHC sınıf I/II ekspresyonunu artırarak endokrin hücrelerin immün tanınmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır [9]. Bunun yanı sıra makrofajlardan nitrik oksit (NO) salınımını indükleyerek adrenal korteks hücre apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir (Addison hastalığı modeli) [10].

AIRE eksikliği olan hastalarda, IFN- γ ve CD8 pozitif T hücre infiltrasyonu, paratiroid bezlerinde kalsiyum sensör ekspresyonunu bozduğu saptanmıştır [11]. Anti-IFN- ω otoantikorları, IFN- γ üretimini karşılıklı olarak artırabilir. Hipoparatiroidizm ve Kalsiyum Sensör Antikorları, APS-1'de hipoparatiroidizm ile ilişkili otoantikorlar olarak belirlenmiş olup kalsiyum sensör reseptörlerine (CaSR) karşı gelişebilir [1,5]. Antiidiotip antikorların, CaSR antikorlarının patojenik etkilerini baskılayarak klinik seyri değiştirebileceği düşünülmektedir [6].

21-hidroksilaz otoantikorları, APS-1'de adrenal yetmezliğin güçlü bir belirticidir [1,3]. Antiidiotip antikorların bu otoantikorları nötralize ederek adrenal yetmezliğin başlangıcını geciktirebileceği öne sürülmüştür [4]. Adrenal yetmezlikte hidrokortizon, hipoparatiroidi kalsiyum/D vitamini [1,13]. Şiddetli otoimmünite varlığında kortikosteroidler veya rituksimab ile immün supresyon sağlanabilmektedir [2,6].

İmmünomodülasyon Stratejileri

İntravenöz immün globulinler (IVIG), doğal AIKA içerir ve APS'de otoantikorları nötralize edebilir [23]. Özellikle IL-17 inhibitörleri (Secukinumab) APS-2 ile ilişkili psöriazis ve tiroidit olgularında kısmi yanıt bildirilmiştir [20]. Ancak Tip 1 diyabet riskini artırabileceğine dair endişeler mevcuttur [21]. JAK inhibitörlerinden (Tofacitinib) IFN- γ ve IL-17 sinyalini simltan baskılayarak pankreas β -hücre kaybını yavaşlatıcı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (preklinik veriler) [22].

Enfeksiyöz ajanlar, hormonal değişimler ve D vitamini eksikliği gibi çevresel tetikleyiciler, moleküler taklit, immün disregülasyon ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla hastalığı başlatabilir veya şiddetlendirir. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, APS için erken tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Tedavide immüno-supresyon ve hormon replasmanı önemli rol oynar. Erken tanı, komplikasyonların önlenmesi için kritiktir.

KAYNAKLAR

1. Kahaly GJ, et al. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(7):412-424. APS-2 Fizyopatolojisi Kahaly, G. J. (2009). "Polyglandular autoimmune syndromes." European Journal of Endocrinology, 161(1), 11-20. Kahaly, G. J., et al. (2019). "Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 104(11), 5225-5233.
2. Husebye ES, et al. J Intern Med. 2018;283(6):558-572. Husebye, E. S., et al. (2018). "Autoimmune polyendocrine syndromes." Nature Reviews Disease Primers, 4(1), 1-18
3. Michels AW, Eisenbarth GS. Annu Rev Immunol. 2011;29:447-485. Michels, A. W., & Gottlieb, P. A. (2010). "Autoimmune polyglandular syndromes." Nature Reviews Endocrinology, 6(5), 270-277. Eisenbarth, G. S., & Gottlieb, P. A. (2004). "Autoimmune polyendocrine syndromes." New England Journal of Medicine, 350(20), 2068-2079.
4. Frommer L, et al. Front Immunol. 2020;11:628. Frommer L, et al. Eur J Endocrinol. 2018;178(5):543-552.
5. Betterle C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):476-490. Betterle C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):997-1003. Betterle C et al. Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Genetic Background and Clinical Features. Front Horm Res, 2019
6. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S140-S157.
7. Bornstein SR, et al. Lancet. 2016;387(10021):913-924.
8. Peterson, P., et al. (2008). "Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): A model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity." Clinical and Experimental Immunology, 135(3), 348-357.
9. Laakso SM, et al. Regulatory T Cell Deficiency in APECED Is a Functionally Defined Abnormality That Can Be Corrected by IL-2. J Immunol. 2019;203(11):3018-3026. doi: 10.4049/jimmunol.1900432.
10. Nagamine K, et al. Genomics. 1997;42(1):141-146.
11. Bottomley MJ, et al. J Biol Chem. 2001;276(44):41357-41364.
12. Liston A, et al. Immunity. 2003;19(6):903-912.
13. Finnish-German APECED Consortium. Nat Genet. 1997;17(4):393-398.
14. Heino M, et al. Hum Mutat. 2000;15(3):293-294.
15. Orlova EM, et al. Clin Genet. 2010;77(4):370-380 Orlova, E. M., et al. (2020). "Autoimmune polyglandular syndrome type 1: A focus on immune dysregulation." Clinical Immunology, 214, 108385.
16. Myhre AG, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):997-1003.
17. Ward L, et al. J Pediatr. 1999;134(6):782-784.
18. Kekäläinen E, et al. J Immunol. 2007;178(10):6031-6037. (2007). "T cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009. H1N1 influenza A epitope in narcolepsy." Nature Immunology, 8(12), 1284-1291. DOI: 10.1038/ni1522
19. Kisand K, et al. J Exp Med. 2010;207(13):2995-3006.

- Kisand, K., & Peterson, P. (2020). "Autoimmune pol-yendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): A comprehensive review." *Journal of Autoimmunity*, 110,102443.
20. Meloni A, et al. *J Autoimmun.* 2008;31(2):142-148.
 21. Puel A, et al. *Science.* 2011;332(6025):65-68. Puel A, et al. *Science.* 2010;332(6025):65-68.
 22. Vojdani A. *Front Immunol.* 2014;5:166.
 23. Ruiz PJ, et al. *J Immunol.* 2000;164(6):2990-2995.
 24. Cetani F, et al. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(4):377-381.
 25. Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-e50.
 26. Lionakis MS, et al. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1760-1771.
 27. Bollerslev J, et al. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20.
 28. Le V, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2278-2281.
 29. Rosenzweig M, et al. *Sci Transl Med.* 2019;11(489):eaaw5510.
 30. Tenti S, et al. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):477-490.
 31. Perheentupa J. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2843-2850.
 32. Rushworth RL, et al. *Clin Endocrinol.* 2019;90(1):15-22.
 33. Marx A, et al. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(7):424-434.
 34. Rautemaa R, et al. *Oral Dis.* 2007;13(2):196-205.
 35. Kawasaki E, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1381-1389.
 36. Wenzlau JM, et al. *Diabetes.* 2007;56(12):3020-3028.
 37. Ueda H, et al. *Nature.* 2003;423(6939):506-511.
 38. Bottini N, Peterson EJ. *Curr Opin Immunol.* 2014;31:73-78.
 39. Ziegler AG, et al. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2616-2620.
 40. McLachlan SM, Rapoport B. *Endocr Rev.* 2014;35(1):59-105.
 41. Long SA, Buckner JH. *J Immunol.* 2011;186(8):4649-4655.
 42. Gagliani N, et al. *Immunity.* 2015;43(2):251-263.
 43. Bratland E, et al. *J Immunol.* 2011;186(2):1209-1216.
 44. Figueroa-Vega N, et al. *J Immunol.* 2010;184(2):929-935.
 45. Korn T, et al. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
 46. Smith TJ, Hegedüs L. *Lancet.* 2016;388(10047):906-918.
 47. Holt RIG, et al. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14515.
 48. Caio G, et al. *Nutrients.* 2019;11(10):2375.
 49. Toh BH, et al. *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):75-82.
 50. Bergqvist C, Ezzedine K. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(1):1-12.
 51. Ospina NS, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389.
 52. Jonklaas J, et al. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751.
 53. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S53-S72.
 54. Miyara M, et al. *Immunol Rev.* 2011;241(1):132-159.
 55. Erichsen MM, et al. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):233-237.
 56. Hoang JK, et al. *Radiology.* 2013;267(3):672-682.
 57. Ross DS, et al. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-1421.
 58. Orban T, et al. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1069-1075.
 59. Herold KC, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(7):603-613.
 60. Laureti S, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4707-4711.
 61. Fiore E, et al. *Thyroid.* 2009;19(12):1403-1410.
 62. İmmünolojik Mekanizmalar Laakso, S. M., et al. (2019). "Regulatory T cell defects in autoimmune pol-yendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) patients." *Journal of Autoimmunity*, 103, 102288.
 63. Anderson, M. S., & Su, M. A. (2016). "AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond." *Nature Reviews Immunology*, 16(4), 247-258. AIRE geninin immün toleranstaki rolünü ve APS-1 ile ilişkisini açıklayan bir makale.
 64. Bruserud., et al. (2018). "AIRE mutations and autoimmune diseases: A systematic review." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(5), 1594-1603.)
 65. Jerne, N. K. (1974). "Towards a network theory of the immune system." *Annals of Immunology*, 125C(1-2), 373-389.
 66. Wincent, A., et al. (1999). "Anti-idiotypic antibodies in autoimmune diseases." *Immunology Today*, 20(5), 234-240. Antiidiotip antikorların otoimmün hastalıklardaki rolünü inceleyen bir çalışma..
 67. Sakaguchi, S. et al. (2008). *Cell.* (Treg hücrelerinin immün toleranstaki rolü).
 68. Mauri, C. & Bosma, A. (2012). *Nat Rev Immunol.* (Breg hücreleri ve anti-idiotipik antikorlar).
 69. Tzioufas et al., 2012 (IVIG'in otoimmün hastalıklardaki rolü)
 70. Smith et al., 2020 (Otoimmün endokrinopatilerde biyolojik tedaviler)
 71. Hober D, Sauter P. *Viruses and Autoimmunity.* 2010.
 72. Oftedal BE, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E1-E8.
 73. Jeffery LE, et al. *J Immunol.* 2012;188(5):2127-2135.
 74. Zheng Y, et al. *Nat Commun.* 2020;11(1):2575.
 75. Gavalas NG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2105-2110.
 76. Mitchell AL, et al. *Diabetes.* 2019;68(3):652-662.
 77. Arif S, et al. *Diabetologia.* 2011;54(7):1778-1789.
 78. Emamaullee JA, et al. *Diabetes.* 2009;58(1):100-109.
 79. Li D, et al. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1489.
 80. Wang B, et al. *J Immunol.* 2012;188(1):370-379.
 81. Stylianou C, et al. *Cell Death Differ.* 2015;22(9):1445-1456.
 82. Pauley KM, et al. *J Immunol.* 2011;186(4):2392-2401.
 83. Ferré EM, et al. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1513-1528.
 84. Saeki H, et al. *J Dermatol.* 2019;46(6):476-481.
 85. Toussiot É, et al. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102490.
 86. Choi J, et al. *Diabetes.* 2019;68(4):706-718.
 87. Cutolo M, et al. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103013.
 88. Tsokos GC. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-2121.
 89. Gilhus NE, et al. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1023-1036.
 90. Moutsopoulos HM. *Lancet.* 2014;383(9919):321-332.
 91. Aringer M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745.
 92. Meriggioli MN, Sanders DB. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):475-490. Sanders DB, et al. *Neurology.* 2016;87(4):419-425.

93. Bernatsky S, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):689-693.
94. Smolen JS, et al. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038.
95. Lohse AW, et al. *J Hepatol*. 2015;62(1):S100-S111.
96. Antonelli A, et al. *Endocr Rev*. 2020;41(6):891-904.
97. Eizirik DL, et al. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):349-362.
98. Morris DL, et al. *Nat Genet*. 2016;48(5):510-518.
99. Gregersen PK, et al. *Nat Immunol*. 2020;21(7):695-699.
100. Kariuki SN, Niewold TB. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):444-448.
101. Vincent FB, et al. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):272-279.
102. Spolski R, Leonard WJ. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):154-165.
103. Ronnblom L, Eloranta ML. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:387-415.
104. Pender MP, Burrows SR. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(1):15-23.
105. ACR. *Arthritis Care Res*. 2019;71(6):717-734.
106. Kimura A, Kishimoto T. *Immunity*. 2010;32(4):504-513.
107. Fanouriakis A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745.
108. Furie R, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):232-243.
109. Tandan R, et al. *Muscle Nerve*. 2017;56(1):148-156.
110. O'Shea JJ, et al. *Annu Rev Med*. 2015;66:311-328.
111. Tektonidou MG, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2521-2529.
112. Varga, E., & Farid, N. R. (2009). "The idiotypic network and endocrine autoimmunity: A theoretical framework for Graves' disease and Hashimoto Thyroiditis." *Autoimmunity Reviews*, *8*(7),592596. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.013> DOI: 10.1016/j.autrev.2009.02.013
113. Pugliese, A., Yang, M., Kusmarteva, I., Heiple, T., Vendrame, F., Wasserfall, C., & Atkinson, M. A. (2018). "The Juvenile Diabetes Research Foundation Network for Pancreatic Organ Donors with Diabetes (nPOD) Program: Goals, Operational Model, and Emerging Findings."
114. Joshi et al. "T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons" :*Nature* 2011: 479(7372), s. 216-219 DOI: 10.1038/nature10554
115. Polanczyk et al "Cutting Edge: Estrogen Drives Expansion of the CD4+CD25+ Regulatory T Cell Compartment" *The Journal of Immunology* 2004: 173(4),s.2227-2230PMID: 15294932 DOI: 10.4049/jimmunol.173.4.2227
116. Cocco et,all."Retinal ganglion cell loss in autoimmune optic neuritis: Insights from an experimental model" *Journal of Neuroinflammation* 2020 17(1), s. 156 PMID: 32 "
117. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. "2019 European League Against Rheumatism (EULAR)/ American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for systemic lupus eritematosus *Annals of the Rheumatoid Diseases*"2019;78(6):736-745.PMID: 31383717. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819

Bölüm 4

Dayanıklılık Egzersizlerinin Hormonal Etkisi

Recep TEKİN¹

Halit HARMANCI²

GİRİŞ

Dayanıklılık egzersizleri, uzun süre devam eden ve büyük kas gruplarını çalıştıran aerobik aktiviteler (koşu, yüzme, bisiklet) olarak tanımlanır. Bu tür egzersizler kardiyovasküler dayanıklılığı artırarak genel sağlık üzerinde olumlu etkiler oluşturur (1). Egzersizin vücutta oluşturduğu fizyolojik stres, endokrin (hormonal) sistem üzerinde önemli değişimlere yol açmaktadır. Bu süreçte stres hormonları ile bağışıklık sistemi arasında da karmaşık etkileşimler meydana gelmektedir (2). Hormonlar, egzersiz sırasında enerji dengesinin sağlanması, doku onarımı ve adaptasyon gibi süreçleri düzenleyen kimyasal aracı moleküllerdir (3). Dayanıklılık egzersizi sırasında insülin (pankreas salgılanan ve kan şekerini düşüren hormon), glukagon (pankreas salgılanan ve kan şekerini yükselten hormon), tiroid hormonları (T_3 ve T_4) (tiroid bezinden salgılanan ve metabolizma hızını ayarlayan hormonlar), leptin (yağ dokusundan salgılanan tokluk hormonu) ve ghrelin (mide kaynaklı açlık hormonu), cinsiyet hormonları (testosteron (erkeklik hormonu) ve östrojen (kadınlık hormonu) ile bunların düzenleyicileri FSH ve LH (hipofizden salgılanan folikül uyarıcı ve luteinleştirici hormonlar)), adrenalin ve noradrenalin (böbreküstü bezinin medulla bölgesinden salınan sempatik aktivite hormonları), antidiüretik hormon (ADH, vazopressin olarak da bilinen ve böbreklerde su tutulmasını sağlayan hormon) ve irisin (iskelet kasından egzersizle salgılanan ve beyaz yağ dokusunu

kahverengi yağ benzeri hale dönüştüren yeni keşfedilmiş hormon) gibi birçok hormonun düzeylerinde değişimler meydana gelmektedir. Bu hormonların egzersize verdikleri yanıt; egzersizin şiddeti ve süresi, bireyin antrenman düzeyi, yaşı, cinsiyeti ve beslenme durumu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (4). Örneğin, yüksek şiddetli ve uzun süreli antrenmanlar stres hormonlarını (kortizol) artırırken, yetersiz enerji alımı üreme hormonlarının baskılanmasına neden olabilir (5). Benzer şekilde, akut egzersiz ile kronik etkileri arasında da fark bulunmaktadır; tek bir egzersiz seansı ile pek çok hormonun düzeyi geçici olarak artarken, düzenli antrenman sonucunda bu hormonların istirahat düzeylerinde kalıcı adaptasyonlar gözlemlenebilir (6). Dahası, dayanıklılık egzersizi sonrasında hormonal ve plazma hacmi değişimlerini ele alan erken dönem bir derleme çalışmada da benzer bulgular rapor edilmiştir (7). Bu çalışmanın amacı, dayanıklılık egzersizleri sırasında ve sonrasında vücutta meydana gelen hormonal değişimleri güncel literatür ışığında özetlemektir. Çalışma kapsamında enerji metabolizması, tiroid fonksiyonu, iştah düzenlenmesi, üreme sistemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, sıvı dengesi ve egzersize özgü yeni hormonlar gibi başlıklarda dayanıklılık egzersizinin hormonal etkileri incelenecektir. Bu alandaki güncel bulguların derlenmesi, egzersiz reçetelerinin optimize edilmesine ve ilgili klinik uygulamalara katkı sağlayabilir.

¹ Doktora Öğrencisi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, recep.tekin0@ogr.dpu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6850-8634

² Prof. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, halit.harmanci@dpu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7176-6607

minde etkili bir yaşam tarzı müdahalesi olarak öne çıkmaktadır; zira bu egzersizler insülin ve leptin dencini azaltıp glukoz metabolizmasını iyileştirmekte, enerji harcamasını artırmakta ve vücut yağ dengesini olumlu yönde etkilemektedir. Örneğin, diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda aerobik egzersizin kan şekeri regülasyonunu düzeltmede ve insülin ihtiyacını azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, dayanıklılık egzersizlerinin kardiyovasküler dayanıklılığı artırmasının yanı sıra kan basıncını düşürme ve inflamasyonu azaltma gibi hormonal aracılı etkileri de bulunmaktadır. Kadın sporcular ve yoğun egzersiz yapan kadınlar için, yeterli kalori ve besin alımının sağlanması ve vücut yağ yüzdesinin çok düşmemesi, hormon dengesini (özellikle östrojen, FSH, LH eksenini) korumak açısından kritiktir. Böylece hem adet döngüsünün devamlılığı sağlanır hem de uzun vadeli kemik sağlığı güvence altına alınır. Bu kapsamda, dayanıklılık ve kuvvet antrenmanlarının bir arada uygulanması durumunda ortaya çıkan hormonal yanıtlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim, kuvvet sporcuları ile dayanıklılık sporcularının kombinasyonlarına verdikleri akut hormonal tepkilerin belirgin farklılıklar gösterebildiği bildirilmiştir (38). Sonuç olarak, dayanıklılık egzersizleri geniş bir yelpazede hormonal yanıtlar uyandırmakta ve bu yanıtlar aracılığıyla performans artışı, metabolik sağlık iyileşmesi ve vücut adaptasyonları gerçekleşmektedir. Egzersizin hormonal etkilerinin anlaşılması, antrenman programlarının bilimsel temelde geliştirilmesine ve kişiye özel egzersiz reçeteleri hazırlanmasına imkân tanır (23,37). Klinik uygulamada, düzenli aerobik egzersizin teşviki endokrin-metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede sunulan bulgular, sporcuların ve egzersiz yapan bireylerin hormonal değişimleri konusunda farkındalık kazanmasına yardımcı olarak daha bilinçli bir antrenman ve beslenme stratejisi geliştirmelerine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Thyfault, J. P., & Bergouignan, A. (2020). Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia*, 63(8), 1464-1474. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05177-6>.
2. Suzuki, K., Totsuka, M., Nakaji, S., Yamada, M., Kudoh, S., Liu, Q., ... & Sato, K. (1999). Endurance exercise ca-

uses interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *Journal of applied physiology*, 87(4), 1360-1367.

3. Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B., Gallucci, W. T., Montgomery, L. C., Gold, P. W., ... & Chrousos, G. P. (1987). Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *New England Journal of Medicine*, 316(21), 1309-1315. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162105>.
4. Cadegiani, F. A., & Kater, C. E. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning in overtraining syndrome: findings from endocrine and metabolic responses on overtraining syndrome (EROS)—EROS-HPA Axis. *Sports Medicine - Open*, 3(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s40798-017-0113-0>.
5. Carmichael, M. A., Thomson, R. L., Moran, L. J., & Wycherley, T. P. (2021). The impact of menstrual cycle phase on athletes' performance: a narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1667. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041667>.
6. Mennitti, C., Farina, G., Imperatore, A., De Fonzo, G., Gentile, A., La Civita, E., ... & Scudiero, O. (2024). Effects of different training loads on the HPA axis and peripheral metabolites in amateur athletes. *Nutrients*, 16(2), 430. <https://doi.org/10.3390/nu16020430>.
7. Fellmann, N. (1992). Hormonal and plasma volume alterations following endurance exercise: a brief review. *Sports Medicine*, 13(1), 37-49. <https://doi.org/10.2165/00007256-199213010-00004>.
8. Cryer, P. E. (2001). The endocrine pancreas and regulation of metabolism. In L. S. Jefferson & A. D. Cherrington (Eds.), *Handbook of physiology: Section 7, the endocrine system. Volume II, The endocrine pancreas and regulation of metabolism* (pp. 557-582). Oxford University Press.
9. Mitrakou, A., Ryan, C., Veneman, T., Mookan, M., Jensen, T., Kiss, I., ... & Gerich, J. (1991). Hierarchical reproducibility of hypoglycemic thresholds for symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses. *The American Journal of Physiology*, 260(1 Pt 1), E67-E74. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.260.1.E67>.
10. Godfrey, R. J., Madgwick, Z., & Whyte, G. P. (2003). The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports Medicine*, 33(8), 599-613. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333080-00004>.
11. Fortunato, R. S., Ignacio, D. L., Padron, A. S., Peçanha, R., Marassi, M. P., Rosenthal, D., ... & Carvalho, D. P. (2008). Sexual dimorphism in the basal activity of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in young adult rats. *Journal of Endocrinology*, 198(3), 407-414. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0202>.
12. Loucks, A. B., & Callister, R. (1993). Induction and prevention of low-T₃ syndrome in exercising women. *The American Journal of Physiology*, 264(5 Pt 2), R924-R930. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.264.5.R924>.
13. Klasson, C. L., Sathir, S., & Pontzer, H. (2022). Daily physical activity is negatively associated with thyroxi-

- ne ($T_{sub>4</sub>}$) levels in euthyroid adults. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(11), e4863-e4871. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac443>.
14. Lynch, N. A., Ryan, A. S., Berman, D. M., Sorkin, J. D., & Nicklas, B. J. (2002). Comparison of VO_2 max and disease risk factors between moderately active and inactive older adults. *International Journal of Sports Medicine*, 23(6), 419-424. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33739>.
 15. Ennour-Idrissi, K., Maunsell, E., & Diorio, C. (2015). Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research*, 17(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0647-3>.
 16. Colditz, G. A., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rosner, B., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. (1987). Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *New England Journal of Medicine*, 316(18), 1105-1110. <https://doi.org/10.1056/NEJM198704303161801>.
 17. De Souza, M. J., & Williams, N. I. (2004). Physiological aspects and clinical sequelae of energy deficiency and hypoestrogenism in exercising women. *Human Reproduction Update*, 10(5), 433-448. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh033>.
 18. Grosman-Rimon, L., Wright, E., Freedman, D., Kachel, E., Hui, S., Epstein, I., ... & Eilat-Adar, S. (2019). Can improvement in hormonal and energy balance reverse cardiovascular risk factors in athletes with amenorrhea? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 317(3), H487-H495. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00242.2019>.
 19. Sato, K., Iemitsu, M., Katayama, K., Ishida, K., Kanao, Y., & Saito, M. (2016). Responses of sex steroid hormones to different intensities of exercise in endurance athletes. *Experimental Physiology*, 101(1), 168-175. <https://doi.org/10.1113/EP085361>.
 20. Ramadan, W., Xirouchaki, C. E., & El-Gilany, A.-H. (2025). The comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on female reproductive hormones and body composition. *European Journal of Applied Physiology*, 125(1), 223-234. <https://doi.org/10.1007/s00421-024-05339-9>.
 21. De Souza, M. J., & Miller, B. E. (1997). The effect of endurance training on reproductive function in women. *Sports Medicine*, 23(5), 318-332. <https://doi.org/10.2165/00007256-199723050-00004>.
 22. Hackney, A. C. (1989). Endurance training and testosterone levels. *Sports Medicine*, 8(2), 117-127. <https://doi.org/10.2165/00007256-198908020-00004>.
 23. Hackney, A. C., & Lane, A. R. (2015). Exercise and the regulation of endocrine hormones. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 135, 293-311. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.001>.
 24. Hagberg, J. M., Hickson, R. C., McLane, J. A., Ehsani, A. A., & Winder, W. W. (1979). Disappearance of hormones from plasma of trained and untrained men: insulin and norepinephrine. *Journal of Applied Physiology*, 47(6), 1311-1314. <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.47.6.1311>.
 25. Gratas-Delamarche, A., Le Cam, R., Delamarche, P., Monnier, M., & Koubi, H. (1994). Lactate and catecholamine responses in male and female sprinters during a Wingate test. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 68(4), 362-366. <https://doi.org/10.1007/BF00599516>.
 26. Vincent, S., Gratas-Delamarche, A., Berthon, P. M., Zouhal, H., Jacob, C., Bentué-Ferrer, D., & Delamarche, P. (2003). Catecholamine response to the Wingate test in untrained women. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 28(5), 685-698. <https://doi.org/10.1139/h03-052>.
 27. Wade, C. E. (1984). Response, regulation, and actions of vasopressin during exercise: a review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 16(5), 506-511. <https://doi.org/10.1249/00005768-198410000-00004>.
 28. Hew-Butler, T., Jordaan, E., Stuempfle, K. J., Speedy, D. B., Siegel, A. J., Noakes, T. D., ... & Verbalis, J. G. (2008). Osmotic and nonosmotic regulation of arginine vasopressin during prolonged endurance exercise. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2072-2078. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2336>.
 29. Robertson, G. L. (1995). Posterior pituitary-pathologic hyperfunction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 24(3), 699-720. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30080-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30080-8).
 30. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PG-C1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>.
 31. Timmons, J. A., Baar, K., Davidsen, P. K., & Atherton, P. J. (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488(7413), E9-E10. <https://doi.org/10.1038/nature11364>.
 32. S. Taipale, R., & Häkkinen, K. (2013). Acute hormonal and force responses to combined strength and endurance loadings in men and women: the "order effect". *PloS one*, 8(2), e55051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055051>.
 33. Zhu, X., Li, X., Wang, X., Chen, T., Tao, F., Liu, C., ... & Chen, J. J. (2021). Irisin deficiency disturbs muscle development and glycemic control in zebrafish. *Journal of Endocrinology*, 249(3), 313-325. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0052>.
 34. Paoletti, I., & Coccorello, R. (2024). Irisin: A multifaceted hormone bridging exercise and disease prevention. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1154. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1154881>.
 35. Maimoun, L., & Sultan, C. (2009). Effect of physical activity on calcium homeostasis and calciotropic hormones: a review. *Calcified tissue international*, 85, 277-286. <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9277-z>

Bölüm 5

Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyabet İlişkisi

Tuğba KULA ATİK¹

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), 21. yüzyılda en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık %10'undan fazlasının DM olduğu veya DM'ye yakalanma riskinin yüksek olduğu tahmin edilmektedir (1-3).

Diabetes mellitus, insülin direncinin veya insülin eksikliğinin neden olduğu hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Otoimmün aracı- lı Tip 1 DM, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan Tip 2 DM olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (1-3). DM'nin patogenezinde temelde hiperglisemiye neden olan pankreatik beta hücre disfonksiyonu ve beta hücre yıkımı yer almaktadır. Kronik hiperglisemik seviyeler; çoklu organ tutulumu, morbidite ve mortalitede önemli artışlar, mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, felç) komplikasyonların gelişmesine yol açmaktadır (2,4,5).

Mikrobiyota, insan vücudunun gastrointestinal sistem, cilt, solunum sistemi gibi farklı bölümlerinde yaşayan mikroorganizmaların karmaşık bir ekosistemidir (1,2). Mikrobiyota, organizmanın genetik aktivitesinin %98'inden fazlasından sorumlu olduğundan insan vücudu için bir 'ikinci genom' olarak kabul edilmektedir (1). Gastrointestinal sistem, bağırsak mikrobiyotasını oluşturan karmaşık ve belirgin bir mikroorganizma popülasyonuna sahiptir. Normal, stabil bir bağırsak mikrobiyomunda *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Actinobacteria* ve *Verrucomicrobia* gibi

baskın ve nadir bakteri türlerinin uyum içinde bir arada olduğu ideal denge, optimum sağlık için oldukça önemlidir (2,6-9). Bağırsak mikrobiyotasının diyet ve çevresel faktörlerin etkisi ile birlikte sürekli değiştiği, yetişkinlik çağı ile birlikte stabilizasyonunun biraz daha arttığı düşünülmektedir. Ancak yaşlanmayla birlikte, bağırsak mikrobiyotasının kademeli olarak tekrardan yavaş yavaş azaldığı gösterilmiş, bu da bağırsak mikrobiyomunun sürekli değişip değişmediği sorularını gündeme getirmiştir (2,7,9).

Diabetes mellitus gelişiminde bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyal çeşitlilik ve metabolizma farklılıkları- na bağlı olarak bir risk faktörü oluşturmaktadır (1,2). DM'li hastalarda bağırsak mikrobiyotasının, disbiyoz olarak bilinen bakteriyel kompozisyonun yapı ve işlevselliği açısından değişimi, bağırsak homeostazı- nı da etkilenmekte, kronik inflamasyona yatkınlığı arttırmaktadır (2,8,9). Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler DM'nin ve ilişkili komplikasyonların patogenezinde katkıda bulunmaktadır (1,10). DM'de gözlenen disbiyozun hastalık fenotipinin bir sonucu olup olmadığı veya hastalığın patofizyolojisinde nedensel olarak yer alıp almadığı konusu hala tartışılmaktadır.

Diabetes mellitus yönetimi için kullanılan anti-di-yabetik ajanlar ve devam eden ilaç geliştirme araştırmaları umut vaat etmektedir (2). Aynı zamanda DM ve komplikasyonlarını önlemek veya tedavi etmek için kişiselleştirilmiş bir mikrobiyotanın da üzerinde durulmaktadır. Birçok tedavi seçeneği mikrobiyotayı hedef aldığından, DM ile bağırsak mikrobiyotası arasında çift yönlü bir ilişkinin olduğu vurgulanmaktadır (2).

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tkulaatik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2433-1977

insülin seviyelerinin azalmasıyla pozitif korelasyon göstermektedir (9,46).

Belirli prebiyotiklerin uygulanması, yüksek yağlı diyet kaynaklı DM gelişmesini önleyebilmekte ve iyileştirilmiş glikoz toleransı, geri kazanılmış insülin salgılanması, azalmış bağırsak endotoksin seviyeleri ve hafifletilmiş inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilmektedir (9).

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını değiştirebilen, gıda veya takviye formunda canlı mikroorganizmalardır. *Lactobacillus* türleri, glikoz düşürme potansiyeline sahip başlıca probiyotiklerdir (9,46).

Sinbiyotikler, prebiyotikler ve probiyotiklerin bir kombinasyonudur. Sinbiyotik takviyesi, Tip 2 DM gibi inflamasyona bağlı kardiyometabolik hastalıklar için risk faktörleri olan IL-6, TNF- α ve hs-CRP'nin serum konsantrasyonunu azaltma potansiyeline sahiptir (9,47). Tip 2 DM'li hastalarda, prebiyotikler veya sinbiyotiklerle takviye edilmiş bir diyet, glikoz homeostazını koruma ve lipid metabolizmasını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Ayrıca simbiyotiklerin uygulanması vücut ağırlığında azalmaya ve anti-inflamatuvar aktivitenin azalmasına da neden olmaktadır (9,48).

Diabetes mellitusun mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının yönetiminde bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle veya sinbiyotiklerle düzenlenmesi oldukça önemlidir. Evre 3 ve evre 4 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada, altı ay boyunca *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* ve *Bifidobacterium longum* karışımı uygulandıktan sonra kandaki üre azotu ve ürik asit konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası profilinin probiyotik uygulamasıyla modüle edilmesi, diyabetik retinopatinin klinik öncesi modellerinde olumlu etkiler göstermiştir. Diyabetik nöropatide *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* yoluyla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, insülin direncinin kırılmasında oldukça önemlidir (9,49-51).

Diabetes mellitus için umut vadeden yeni bir yaklaşım fekal mikrobiyota transplantasyonudur. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirmeyi hedeflemenin çok yenilikçi bir yolu, dışkının sağlıklı bireysel donörlerden alınarak duodenum veya kolon infüzyonu yoluyla bir alıcıya nakledilmesidir (2). Zayıf donörlerden metabolik sendromlu erkek alıcılara

bağırsak mikrobiyotasının infüzyonundan altı hafta sonra, alıcılarda kısa zincirli yağ asidi olan bütirat üretiminin ve insülin duyarlılığının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (2,9,52). Farklı bir çalışmada da yakın zamanda Tip 1 DM tanısı konan hastalarda, hastalığın başlangıcından sonraki 12 ayda fekal mikrobiyota transplantasyonunun, muhtemelen kalan β -hücre fonksiyonunun korunması yoluyla, endojen insülin üretimindeki düşüşü durdurabileceği belirtilmiştir (9,53).

SONUÇ

Diabetes mellitus en yaygın metabolik bozukluklardan biridir ve ciddi komplikasyonlara ve sonuçlara yol açmaktadır. DM patofizyolojisinde, komplikasyonlarının yönetiminde, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde ve gelecek terapötik perspektiflerin geliştirilmesinde bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyal disbiyoz oldukça önemlidir. DM'deki bağırsak mikrobiyomunun sistemik etkilerini keşfetmek, nedensellik bağına kanıtlamak ve umut vaat eden farklı yaklaşımları geliştirmek için kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zhang S, Cai Y, Meng C, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Feb;172:108645.
2. Sadagopan A, Mahmoud A, Begg M, et al. Understanding the role of the gut microbiome in diabetes and therapeutics targeting leaky gut: a systematic review. *Cureus*. 2023 Jul 8;15(7):e41559.
3. Pereira SG, Moura J, Carvalho E, Empadinhas N. Microbiota of chronic diabetic wounds: ecology, impact, and potential for innovative treatment strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1791.
4. Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. *Nutrients*. 2022;14:166.
5. Snelson M, de Pasquale C, Ekinci EI, Coughlan MT. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 May;35(3):101507.
6. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019;63:101-8.
7. Letchumanan G, Abdullah N, Marlini M, et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a systematic review of

- observational studies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:943427.
8. Ojo O, Wang X, Ojo OO, et al. The effect of prebiotics and oral anti-diabetic agents on gut microbiome in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2022;14(23):5139.
 9. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:480.
 10. Zhao L, Lou H, Peng Y, et al. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66:526–37.
 11. Gérard C, Vidal H. Impact of gut microbiota on host glycemic control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:29.
 12. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*. 2020;69:502–12.
 13. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795.
 14. Ismail HM, Evans-Molina C. Does the gut microbiome play a role in obesity in type 1 diabetes? Unanswered questions and review of the literature. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:892291.
 15. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55–60.
 16. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498:99–103.
 17. Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. The role of dietary fibre in modulating gut microbiota dysbiosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2020;12(11):3239.
 18. Umirah F, Neoh CF, Ramasamy K, Lim SM. Differential gut microbiota composition between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;173:108689.
 19. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61:810–20.
 20. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:9066–71.
 21. De Goffau MC, Fuentes S, Van Den Bogert B, et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia*. 2014;57:1569–77.
 22. Pellegrini S, Sordi V, Bolla AM, et al. Duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1468–77.
 23. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562:589–94.
 24. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. 2019;46:512–21.
 25. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res*. 2020;83:1–14.
 26. Lee CB, Chae SU, Jo SJ, et al. The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3566.
 27. Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731.
 28. Xi Y, Xu PF. Diabetes and gut microbiota. *World J Diabetes*. 2021;12:1693–703.
 29. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–72.
 30. Gomes JMG, De Assis Costa J, de Cassia Goncalves Alfenas R. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133–44.
 31. Menon D, Coll R, O'Neill LA, Board PG. GSTO1-1 modulates metabolism in macrophages activated through the LPS and TLR4 pathway. *J Cell Sci*. 2015;128:1982–90.
 32. Zhao Q, Wang X, Hu Q, et al. Suppression of TLR4 by miR-448 is involved in diabetic development via regulating macrophage polarization. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71:806–15.
 33. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*. 2016;20:202–14.
 34. Li H, Li C. Causal relationship between gut microbiota and type 2 diabetes: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2023;14:1184734.
 35. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:411–21.
 36. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43:163–6.
 37. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39:763–81.
 38. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558:263–75.
 39. Parekh PJ, Nayi VR, Johnson DA, Vinik AI. The role of gut microflora and the cholinergic anti-inflammatory neuroendocrine system in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:55.
 40. Bressa C, Bailen M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 2017;12:e0171352.
 41. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and

- metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;6:357-371.
42. Lau LHS, Wong SH. Microbiota, obesity and NAFLD. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1061:111-125.
43. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. *Gastroenterology*. 2017;152:1671-1678.
44. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and Type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;38:159-165.
45. Kim MS, Hwang SS, Park EJ, Bae JW. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep*. 2013;5:765-775.
46. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8:317-332.
47. Kooshki AA, Tofighiyan T, Rakhshani MH. Effects of synbiotics on inflammatory markers in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Glob J Health Sci*. 2015;7:1-5.
48. Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A, Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:7588-7605.
49. Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: A 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1919-1930.
50. Verma A, Xu K, Du T, et al. Expression of human ACE2 in *Lactobacillus* and beneficial effects in diabetic retinopathy in mice. *Mol Methods Clin Dev*. 2019;14:161-170.
51. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019;38:1561-1569.
52. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-916.
53. De Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70:92-105.

Bölüm 6

Diyabetik Ayak: Temel Yaklaşım ve Erken Müdahale Stratejileri

Uğur ERGÜN¹

GİRİŞ

Diyabet, dünya genelinde hızla artan kronik bir hastalık olup, kardiyovasküler hastalıklardan böbrek yetmezliğine, görme kaybından nöropatiye kadar geniş bir yelpazede komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında diyabetik ayak, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde düşüren ve tedavi edilmediğinde amputasyon gibi geri dönüşü olmayan sonuçlara neden olabilen önemli bir sorundur. Diyabetik ayak, temel olarak periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi faktörlerin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkar. Bu durum, hastaların ayaklarında iyileşmeyen yaralar, ülserler ve enfeksiyonlarla kendini gösterir (1).

Diyabetik ayak, sadece bireysel sağlığı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda küresel sağlık sistemleri üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre, diyabetli bireylerin yaklaşık %15-25'inde yaşamları boyunca diyabetik ayak ülseri gelişme riski bulunmaktadır. Diyabetik ayak nedeniyle yapılan amputasyonların %85'inin başlangıcında diyabetik ayak ülserlerinin yer aldığı bildirilmektedir. Bu durum, diyabetik ayak yönetiminin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (2).

Diyabetik ayak gelişiminde nöropati ve iskemi, temel rol oynayan iki ana faktördür. Nöropati, sinirlerin hasar görmesi ile ayaklarda his kaybına ve deformitelere neden olurken; iskemi, kan dolaşımının azalması sonucu dokuların yeterince beslenememesiyle sonuçlanır. Bu iki faktör, cildin savunma mekanizmalarını zayıflatarak yara oluşumunu kolaylaştırır. Bağışıklık sisteminin zayıflaması ve yüksek kan şekeri düzeyleri

ise mevcut yaraların enfekte olmasına ve iyileşme sürecinin uzamasına yol açar (3).

Bununla birlikte, diyabetik ayağın önlenabilir bir komplikasyon olduğu bilinmektedir. Erken tanı, düzenli ayak muayenesi, uygun ayakkabı kullanımı ve kan şekeri kontrolü gibi basit önlemlerle diyabetik ayak gelişimi büyük ölçüde engellenebilir. Ancak bu tür önlemler alınmadığında, küçük bir yaradan başlayan süreç, enfeksiyon, gangren ve nihayetinde amputasyona kadar ilerleyebilir (4).

Bu bölümde, diyabetik ayağın gelişim mekanizmaları, risk faktörleri, erken tanı ve tarama yöntemleri ile tedavi yaklaşımları kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır. Ayrıca, güncel literatür ve bilimsel veriler ışığında, diyabetik ayak yönetimine yönelik yeni yaklaşımlar ve koruyucu stratejiler de tartışılacaktır. Amaç, diyabetik ayak farkındalığını artırarak bu komplikasyonun önlenmesine ve yönetilmesine katkı sağlamaktır.

DIYABETİK AYAK PATOGENEZİ

Diyabetik ayak ülserlerinin gelişiminde birden fazla patofizyolojik mekanizma etkilidir. Bu mekanizmaların başında diyabete bağlı gelişen periferik nöropati gelir. Nöropati, sinir liflerinde meydana gelen hasar nedeniyle duyuşal, motor ve otonom sinir fonksiyonlarının bozulması ile karakterizedir. Duyuşal sinirlerin hasarı, ayakta ağrı ve basınç gibi uyarıların hissedilememesine neden olur. Bu durum, küçük yaralanmaların fark edilmemesi ve zamanla daha büyük yaralara dönüşmesi riskini artırır. Motor sinir hasarı ise ayak kaslarının zayıflamasına ve şekil bo-

¹ Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, mdbalkes10@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6111-0030

Endovasküler Müdahaleler: Bu, kan damarları içerisinde ince bir kateter yerleştirilerek yapılan minimal invaziv bir işlemdir. Kateterle, damar tıkanıklıkları balonla genişletilebilir veya damar içine stent yerleştirilebilir. Böylelikle vasküler dolaşımı sağlayarak, ayaklardaki iyileşmeyi desteklemektedir.

Cerrahi Müdahaleler: Eğer endovasküler müdahale yeterli olmazsa, cerrahi revaskülarizasyon yöntemleri kullanılabilir. Bu cerrahi müdahaleler, damarları bypass yaparak veya stenozlu damarları açarak vasküler dolaşımı iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

SONUÇ

Diyabetik ayak, erken tanı ve etkin tedavi ile önlenilen bir komplikasyondur. Ancak, tedaviye erken başlanmazsa ve düzenli izleme yapılmazsa, ayak yaraları, enfeksiyonlar ve hatta amputasyon gibi ciddi sonuçlara yol açtığı aşikardır. Bu yüzden, diyabetli bireylerin ayak sağlığı konusunda bilinçli olmaları ve sağlık personelleri ile yakın bir iş birliği içinde olmaları çok önemlidir. Ayrıca, sağlık hizmeti sağlayıcılarının ve hastaların sürekli eğitimi, diyabetik ayak gelişiminin önlenmesi ve tedavisi konusunda büyük bir fark yaratacaktır.

Sonuç olarak, diyabetik ayak gelişiminin önlenmesi ve tedavisi mümkün olsa da, bunun için tüm tarafların (hastalar, aileler, sağlık çalışanları ve toplum) birlikte çalışması gerekmektedir. Diyabetik ayak, erken tanı, eğitim, düzenli kontroller ve multidisipliner tedavi ile başarılı bir şekilde yönetilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes A, Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 3333-3341.
2. American Diabetes Association Professional Practice C, 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47: S231-S243.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Supplement_1): S231–S243.
4. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA, Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017;376: 2367-2375.
5. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-859.
6. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevet WC, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014;60: 1565-1571.
7. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40: 1808-1817.
8. Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-636.
9. Boulton AJM, Armstrong DG, Löndahl M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022
10. Bus SA, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Pressure relief and load redistribution by custom-made insoles in diabetic patients with neuropathy and foot deformity. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004;19:629-638.
11. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1: 99-118.
12. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2023;12: 177-186.
13. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69: 3S-12S e140.
14. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;17:10:CD010318.
15. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98(4):290-295.
16. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4: 560-582.
17. Fu XL, Ding H, Miao WW, Mao CX, Zhan MQ, et al. Global recurrence rates in diabetic foot ulcers: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35: e3160
18. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. Published online May 27, 2023.
19. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/

IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. Published online October 1, 2023.

20. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26: 1879-1882.
21. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
22. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med* 2017;49: 106-116.

Bölüm 7

Travmaya Endokrin Yanıt

Bülent ATİK¹

GİRİŞ

Travma, bireylerin fiziksel ve psikolojik bütünlüğünü tehdit eden, beklenmedik ve çoğu zaman yıkıcı sonuçlar doğuran bir durumdur. Endokrin sistem, travma sonrası vücutta meydana gelen hormonal değişimlerin merkezinde yer almaktadır. Stres ve travma gibi durumlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktive olmasına yol açarak, kortizol gibi stres hormonlarının salınımını tetikler. Bu hormonların artışı, bireyin hayatta kalma mekanizmalarını destekleyen tipik bir yanıt olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu sürecin süreklilik kazanması ve kontrolsüz bir biçimde gelişmesi, sağlık açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. Travmanın etkileri sadece bireyin fiziksel sağlığı ile sınırlı kalmayıp, zihinsel durumuna da ciddi yansımalar göstermektedir. Özellikle travma sonrası gelişen stres bozuklukları, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Dolayısıyla, travmanın çok boyutlu etkilerini anlamak, hem klinik uygulamalar hem de tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Travmanın fiziksel ve psikolojik boyutlarının bütüncül bir şekilde ele alınması, bireylerin iyileşme sürecinde atılacak adımların belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Travmanın endokrin yanıtları, bireylerin hem psikolojik hem de fiziksel sağlığını etkileyen karmaşık bir etkileşim ağı oluşturmakta, bu durumun sonuçları derin bir şekilde hissedilmektedir. Özellikle aşırı düzeydeki kortizol, bağışıklık sistemini zayıflatırken, enfeksiyonlara karşı direnci ciddi oranda düşürebilir; aynı zamanda insülin direncine yol açarak metabolik dengeleri etkileyebilir. Adrenal bezlerden salgılanan diğer hormonların dengesizliği ise, kalp-damar sağ-

lığından sindirim sistemine kadar geniş bir yelpazede olumsuz etkilere neden olabilir. Travmanın neden olduğu hormonal değişimler, yalnızca bireyin anlık stres tepkileri üzerinde değil, uzun vadede ruh hali bozuklukları, kaygı ve depresyon gibi psikolojik sorunların gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, travmanın bedensel ve ruhsal etkileri arasındaki ilişkiyi anlamak, hem klinik pratikte hem de bireylerin yaşam kalitesinin artırılmasında kritik bir öneme sahiptir.

TRAVMA NEDİR

Travma, bireylerin fiziksel ya da psikolojik düzeyde yaşadığı olumsuz etkilerin vücutta meydana getirdiği karmaşık bir fenomendir. Bu durum farklı şekillerde oluşabilir; fiziksel travmalar çoğunlukla kazalar, şiddet olayları veya doğal afetler sonucunda ortaya çıkarken, psikolojik travmalar ise duygusal yaralanmalar, istismar veya kayıplar gibi zorlayıcı yaşam olayları ile ilişkilidir. Her iki tür travmanın da bireyin genel sağlık durumu üzerinde derin ve kalıcı etkileri olabileceği bilinmektedir. Bu etkiler, kısa süreli olmanın yanı sıra, uzun vadede ruhsal ve fiziksel sağlık sorunlarının gelişimine zemin hazırlayabilir. Travmanın etkilerinin anlaşılması, özellikle endokrin sistem üzerindeki etkileri açısından büyük bir önem taşımaktadır. Travmada, adrenal bezlerden kortizol ve adrenalin gibi stres hormonları salgılayarak 'savaş ya da kaç' tepkisini devreye sokar. Bu hormonal yanıt, bireyin stresli durumlarla başa çıkmasını sağlarken, aynı zamanda bağışıklık sisteminin baskılanmasına, metabolik dengenin bozulmasına ve kronik hastalık riskinin artmasına yol açar. Stres hormonlarının sü-

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., bulent_atik@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6876-2963

aktivite düzenlemeleri, bireylerin endokrin dengesini sağlamalarına yardımcı olabilir. Bu bağlamda, travmanın tetiklediği fiziksel ve duygusal semptomların yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Plank LD, Hill GL. Şiddetli sepsis veya majör künt travması olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtın indüklenmesinden sonra sıralı metabolik değişiklikler. *World J Surg.* 2000;24:630–638.]
2. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Bebeklerde ve çocuklarda cerrahiye metabolik yanıt. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:275–285. 7.Cuthbertson DP. Kemikli ve kemiksiz yaralanmaların neden olduğu metabolizma bozukluğu, kemiğin belirli anormal durumlarına ilişkin notlarla. *Biochem J.* 1930;24:1244–1263.
3. Campbell RM, Cuthbertson DP. Çevresel sıcaklığın yaralanmaya karşı metabolik tepki üzerindeki etkisi. *QJ Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1967;52:114–129.
4. Jan BV, Lowry ST. Yaralanmaya karşı sistemik yanıt ve metabolik destek. İçinde: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editörler. *Schwartz'ın Cerrahi İlkeleri.* 9. baskı. New York: Mc Graw-Hill; 2010. s. 15–49.
5. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T. Epidural blokaj, protein katabolizmasını etkilemeden perioperatif glikoz üretimini değiştirir. *Anesteziyoloji.*
6. Carli F, Ramachandra V, Gandy J, Merritt H, Ford GC, Read M, et al. Elektif cerrahi geçiren hastalarda genel anestezinin tüm vücut protein dönüşümüne etkisi. *Br J Anesth.* 1990;65:373–379
7. 25.Hinton PS, Littlejohn SP, Allison SP, Lloyd J. Yanık hastalarında yaralanmaya karşı katabolik yanıtı azaltmak için insülin ve glikoz. *Lancet.* 1971;1:767–769.
8. Woolfson AM, Heatley RV, Allison SP. Yaralanmadan sonra protein katabolizmasını inhibe etmek için insülin. *N Engl J Med.* 1979;300:14–17.
9. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolik perioperatif yönetim: yeni kavramlar. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:295–299.
10. Marik PE, Raghavan M. Stres hiperglisemisi, insülin ve sepsis'te immünomodülasyon. *Yoğun Bakım Tıbbı.* 2004;30:748–756.
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 1979'dan 2000'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsis epidemiyolojisi. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–1554.

Bölüm 8

Mesleki ve Çevresel Endokrin Bozucular

Nergis KAYACAN¹

GİRİŞ

Endokrin sistem, insan vücudundaki hormonların üretim, salınım ve işlevlerinden sorumlu olan karmaşık yapı bir düzenleyici sistemdir. Bu sistem, büyüme, gelişme, metabolizma, üreme ve davranışlarımız gibi birçok fizyolojik süreci kontrol eder. Endokrin bozucular, endojen hormonlarla benzer yapıya sahip veya onların etkilerini değiştirebilecek şekilde davranabilen doğal veya sentetik kimyasallardır (1). Endokrin bozucu kimyasallar (EBK) olarak adlandırılan bu maddeler, endokrin sistemin doğal işleyişini taklit ederek, bloke ederek ya da bozarak ciddi sağlık sorunlarına neden olabilirler. EBK'lar hormon reseptörlerine bağlanarak ya da bu reseptörleri bloke ederek hormonal sinyalleşmeyi değiştirebilirler. Aynı zamanda hormonların üretimini, taşınmasını veya metabolizmasını da etkileyebilirler(2). Bu bileşiklere maruziyet çevresel ve mesleki etkilenimden kaynaklanabilir. Günümüzde bu kimyasallar çevrede, tüketim ürünlerinde ve işyerlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Özellikle mesleki maruziyetin yüksek olduğu sektörlerde çalışmakta olan bireyler için riskin çok daha büyük olduğu görülmektedir (3). Maruziyet sonucunda organizmanın hormonal dengesi bozulabilir, gelişimi, sinir sistemi, üreme ve bağışıklık sistemi gibi sistemler üzerinde kalıcı hasarlar oluşabilir ve ortaya çıkan etkileri bazen nesiller boyunca sürebilir. Özellikle gelişim çağındaki bireylerde ve fetüslerde bu tür etkiler geri dönüşü mümkün olmayan sonuçlara neden olabilir (1).

ENDOKRİN SİSTEMİN TEMEL YAPISI VE FONKSİYONU

Endokrin sistem; Adrenal bezler, tiroid, hipotalamus, hipofiz bezi, paratiroid, pankreas ve gonadları ve bu bezlerin salgıladığı hormonları içeren kompleks yapı bir sistemdir. Bu sistem hormonlar aracılığıyla vücut fonksiyonlarını düzenler ve organizmanın iç dengesini (homeostaz) sağlar. Hormonlar, kan yoluyla hedef dokulara taşınır ve burada çeşitli hücreler tepkileri başlatır. Endokrin bozucular, bu hormonların sentezini, salınımını, taşınmasını, bağlanmasını veya etkisini bozarak homeostazın bozulmasına neden olurlar (4). Bu maddeler genellikle hormonlara benzer yapıdadır. Örneğin, bazı endüstriyel kimyasallar östrojen reseptörlerine bağlanarak bu hormonu taklit ederler. Bu taklit, hücrelerin yanlış sinyaller almasına yol açar ve sonuçta biyolojik süreçler değişir (5).

ENDOKRİN BOZUCULARIN ETKİ MEKANİZMALARI

• Reseptör Düzeyinde Etkileşim

EBK'lar, steroid hormon reseptörleri (östrojen, androjen, tiroid vb.) ile etkileşerek hormonların doğal etkilerine benzer etkiler oluşturup onları taklit edebilir veya antagonistik etki göstererek sinyalleri engelleyebilir (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Halk Sağlığı AD., İş ve Meslek Hastalıkları Uzmanı, nkayacan@bandirma.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-1922-5835

tüketici tercihlerinin yönlendirilmesi ve alternatif ürünlerin teşvik edilmesi gibi önlemler de EBK'ların olumsuz etkilerinin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Rev.* 2009;30:293–342
2. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology.* 2012;153: 4097–4110.
3. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology,* 2015; 40(1): 241–258.
4. Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., ... & Zoeller, R. T. EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews,* 2015; 36(6), E1-E150.
5. SorianoS, Alonso-MagdalenaP, García-ArévaloM, et al. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor PLoS One. 2012;7:e31109.
6. Zoeller RT et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles. *Environmental Health,* 2014; 13: 103.
7. Setchell, K. D., Cassidy, A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *The journal of nutrition,* 1999;129(3), 758S-767S.
8. Patisaul, H. B., & Jefferson, W. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in neuroendocrinology,* 2010;31(4), 400-419.
9. Jefferson, W. N. Adult ovarian function can be affected by high levels of soy. *The Journal of nutrition,* 2010;140(12), 2322S-2325S.
10. Zinedine, A., Soriano, J.M., Moltó, J.C., & Mañes, J. (2007). Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalene. *Food and Chemical Toxicology,* 45(1), 1-18.
11. Etienne, M., & Dourmad, J.Y. Effects of zearalene-contaminated feed on reproductive performance of sows. *Livestock Production Science,*2001; 69(1), 91–102.
12. Rossini, G.P., & Bigiani, A. Palytoxin Action on the Ionic Conductance of Cell Membranes. *Toxins,*2011; 3(7), 527–539.
13. Bhat, K.P.L., Kosmeder, J.W., & Pezzuto, J.M. Biological effects of resveratrol. *Antioxidants & Redox Signaling,*2001; 3(6), 1041-1064.
14. Liu, J., et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for potential use in dietary supplements. *Food and Chemical Toxicology,*2004; 42(7), 985-991.
15. Safe, S. Endocrine disruptors and human health is there a problem? An update. *Environmental Health Perspectives,* 2004;112(9), 948–950.
16. Dolinoy, D.C., & Jirtle, R.L. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis,*2008; 49(1), 4-8.
17. Gore, A.C., et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews,* 2015; 36(6), E1–E150.
18. Safe, S.H. Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Environmental Impact, Biochemical and Toxic Responses, and Implications for Risk Assessment. *Critical Reviews in Toxicology,* 1994; 24(2), 87–149.
19. Grandjean, P., & Landrigan, P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet,* 2006; 368(9553), 2167–2178.
20. Vandenberg, L.N., et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology,* 2007; 24(2), 139–177.
21. Rochester, J.R. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology,* 2013; 42, 132–155.
22. Meeker, J.D., Sathyanarayana, S., & Swan, S.H. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B,* 2009; 364(1526), 2097–2113.
23. Swan, S.H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research,* 2008;108(2), 177–184.
24. Cohn, B.A., et al. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspectives,* 2003; 111(4), 376–382.
25. Hayes, T.B., et al. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 2002; 99(8), 5476–5480.
26. Costa, L.G., & Giordano, G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Neurotoxicology,* 2007; 28(6), 1047–1067.
27. Kodavanti, P.R. Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible mode(s) of action and further considerations. *Dose-Response,* 2005; 3(3), 273–305.
28. Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S., & Hass, U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology,* 2010; 30(2), 301–312.
29. Crofton, K.M., et al. Thyroid-hormone-disrupting chemicals: evidence for dose-dependent effects. *Trends in Endocrinology & Metabolism,* 2007; 18(5), 273–279.
30. Mnif, W. et al. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 2011;8(6), 2265–2303
31. Vandenberg, L. N. et al. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews,* 2010; 31(1), 75–95.
32. Daphedar, A., & Taranath, T. C. Characterization and cytotoxic effect of biogenic silver nanoparticles on mitotic chromosomes of *Drimia polyantha* (Blatt. & McCann) Stearn. *Toxicology Reports,* 2018; 5, 910-918.

33. Bergman, Åke, ed. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012: An assessment of the state of the science of endocrine disruptors. WHO, 2013.
34. Meeker, J. D., Hu, H., Cantonwine, D. E., Lamadrid-Figueroa, H., Calafat, A. M., Ettinger, A. S., & Téllez-Rojo, M. M. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexicocity. *Environmental health perspectives*, 2009; 117(10), 1587-1592.
35. Eskenazi, B. et al. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environmental Health Perspectives*, 1999; 107(Suppl 3), 409-419.
36. Darbre, P. D. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 2006;26(3), 191-197.
37. Dodson, R. E., Perovich, L. J., Covaci, A., Van den Eede, N., Ionas, A. C., Dirtu, A. C., ... & Rudel, R. A. After the PBDE phase-out: a broad suite of flame retardants in repeat house dust samples from California. *Environmental science & technology*, 2012; 46(24), 13056-13066.
38. Filby, A. L., Neuparth, T., Thorpe, K. L., Owen, R., Gallo-way, T. S., & Tyler, C. R. Health impacts of estrogens in the environment, considering complex mixture effects. *Environmental health perspectives*, 2007;115(12), 1704-1710.
39. Muczynski V, Lecureuil C, Messiaen S, et al. Cellular and molecular effect of MEHP involving LXR in human fetal testis and ovary. *PLoS One*. 2012;7:e48266
40. Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Calafat, A. M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K. N., & Lanphear, B. P. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, 2011, 128(5), 873-882.
41. Heindel, J. J., Skalla, L. A., Joubert, B. R., Dilworth, C. H., & Gray, K. A. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reproductive toxicology*, 2017; 68, 34-48.
42. Prins, G. S. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocrine-related cancer*, 2008;15(3), 649.
43. Bars, R., Fegert, I., Gross, M., Lewis, D., Weltje, L., Weyers, A., ... & Galay-Burgos, M. Risk assessment of endocrine active chemicals: Identifying chemicals of regulatory concern. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2012;64(1), 143-154.
44. Grandjean, P., & Landrigan, P. J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet*, 2006; 368(9553), 2167-2178.
45. European Chemicals Agency (ECHA). (2020). REACH Regulation. Available at: <https://echa.europa.eu/regulations/reach>
46. Flocks JD, et al. Community-based occupational health surveillance for farmworkers. *Int J Occup Environ Health*, 2007;13(3): 278-286.
47. Flocks JD, et al. Community-based occupational health surveillance for farmworkers. *Int J Occup Environ Health*, 2007;13(3): 278-286.
48. Schug TT, et al. Designing endocrine disruption out of the next generation of chemicals. *Green Chem*, 2011;15(1): 181-198.
49. Petrie B, et al. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res*, 2015; 72: 3-27.
50. European Chemicals Agency (ECHA). REACH Regulation (EC) No 1907/2006. <https://echa.europa.eu/regulations/reach>
51. MÜDÜRLÜĞÜ, Meteoroloji Genel. TC ÇEVRE, ŞEHİRCİLİK VE İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ BAKANLIĞI. TC, 2022, 1.2022.
52. Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik, 23.06.2027
53. T.C Sağlık Bakanlığı Ulusal Beslenme Konseyi Gıda ve Beslenme Kaynaklı Endokrin Bozucular ve Sağlık Et-kileri Bilim Komisyonu Raporu, ANKARA, 2024
54. Endokrin Bozucular ve Sağlık, Editörler: Şahin K, Keleştemur F, Türkiye Bilim Akademisi, Ankara, 2022

Bölüm 9

Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması ve Egzersiz

Derya AZİM¹

Ozan Bahadır TÜRKMEN²

GİRİŞ

Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı (NAYKH) %25’lik küresel bir yaygınlığa sahiptir ve siroz ve hepatosellüler karsinomun önde gelen bir nedenidir. Son kırk yılda, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı en yaygın kronik karaciğer rahatsızlığı haline gelmiştir. NAYKH ‘li kişilerin %10’undan azı karaciğerle ilgili komplikasyonlar geliştirse de, temel zorluk, NAYKH ‘den etkilenen birçok kişi arasında en yüksek risk altında olanları belirlemektir. Yüksek yaygınlığı nedeniyle, NAYKH artık dünya çapında karaciğerle ilgili ölümlerin en hızlı artan nedenidir (2) ve önemli bir sağlık ekonomik yükü olan son dönem karaciğer hastalığının (3), birincil karaciğer kanserinin ve karaciğer naklinin önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (4). Artan endişelere rağmen, NAYKH önemli bir kronik hastalık olarak yeterince kabul edilmemektedir ve NAYKH için çok az ulusal strateji veya politika bulunmaktadır (5). Sağlıklı yaşam tarzı, egzersiz ve kilo kaybı, NAYKH’nin önlenmesi ve tedavisi için hayati öneme sahiptir.

TANIM

NAYKH, metabolik disfonksiyonla ilişkili bir dizi durumun karaciğer bileşenidir. Bozukluk, hepatositlerde aşırı yağ birikimi (trigliserit formunda) ile karakterizedir (karaciğerde %5’ten fazla yağ içeriği; steatoz olarak adlandırılır). NAYKH ‘li hastalar insüline dirençlidir, genellikle obezdir ve aşırı alkol tüketmezler (6).

NAYKH, metabolik risk faktörleriyle (özellikle obezite ve tip 2 diyabet) ilişkili olarak hepatositlerin %5’inden fazlasında steatoz varlığı ve aşırı alkol tüketimi (erkekler için günde ≥ 30 g ve kadınlar için günde ≥ 20 g) veya diğer kronik karaciğer hastalıkları olmaması durumunda tanımlanır (7).

NAYKH, geniş bir klinikopatolojik bulgu yelpazesi için kullanılan bir şemsiye terimdir. Histolojik olarak NAYKH, hafif inflamasyonlu veya inflamasyonsuz steatozu (alkolsüz yağlı karaciğer) ve ayrıca hepatosellüler hasarın (hepatosit balonlaşması) varlığıyla karakterize edilen nekroinflamatuvar bir alt tipi içeren bir hastalık sürekliliğini kapsar (7).

Epidemiyoloji

NAYKH şu anda batı ülkelerinde anormal karaciğer fonksiyon testlerinin en yaygın nedenidir. Ultrasonografi veya BT görüntüleme kullanan nüfus çalışmalarına göre, NAYKH ‘nin yaygınlığı %20-50 aralığındadır (8). Amerika Birleşik Devletleri’nde proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak yapılan bir kentsel nüfus çalışması, hepatik steatozun yaygınlığının Hispaniklerde %45, beyazlarda %33 ve siyah popülasyonlarda %24 olduğunu göstermiştir (9). Bu farklılıklar yaşam tarzındaki farklılıklar, metabolik sendromun yaygınlığı ve yağ hücrelerinde triasilgliserol hidrolizini düzenleyen bir lipaz kodlayan patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren 3 (PNPLA3) geninin polimorfizmi gibi genetik özelliklerle açıklanabilir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Nörolojik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon AD., dazim@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5011-8723

² Araş. Gör. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Ortopedik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon AD., oturkman@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1799-3286

renç egzersizi programının etkisini değerlendirmiştir (81). Vücut ağırlığını yük olarak kullanan şınav ve squat, kas gücünü etkileyen basit direnç egzersizleridir. Yazarlar, şınav ve squat'ın etkilerini, haftada 3 kez 20-30 dakikalık bir süre boyunca, set başına 1 dakikalık aralıklarla 3 set 10 şınav ve 3 set 10 squat protokollüyle 12 hafta boyunca değerlendirmiştir. Kas kütlelerinde artış, ALT seviyesinde azalma ve ultrasonografi ile değerlendirilen hepatik steatozda azalma ile önemli bir etkileşim bulmuşlardır (81). Bu bulgular, hepatik steatozu direnç egzersiziyle iyileştirmek için özel ekipmana ihtiyaç duyulmadığını göstermektedir.

Ancak literatürde Slentz ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, direnç egzersiziyle hepatik steatozda herhangi bir iyileşme göstermediği bildirilmiştir (82). Direnç egzersizinin hepatik steatozu iyileştirmede neden başarısız olduğu henüz netleşmemiş olsa da, Slentz ve ark. tarafından uygulanan direnç egzersizi programı 32 hafta sürdü ve deneklerin vücut ağırlıklarında önemli bir artış görüldü. Öte yandan, literatürdeki diğer çalışmalar için medyan egzersiz süresi 12 haftaydı. Uzun vadeli direnç egzersizinin etkileri henüz netleşmemiş olsa da, 12 haftalık direnç egzersizinin NAYKH olan bireylerde steatozu iyileştirdiği açık olarak bildirilmektedir.

Genel olarak direnç egzersizleri haftada 3 kez, 8-12 tekrar yaptırılan 3 setten oluşur. Egzersiz enerji tüketimini artırmak için pektoralis major, latissimus dorsi, gluteus maximus, quadriceps femoris ve hamstring kasları dahil olmak üzere büyük kasları hedef alan 7 ile 8 farklı türde ağırlık antrenmanı egzersizi kullanılması önerilir (örneğin chest press, shoulder press, vertical traction, leg press, leg extension, leg curl, abdominal crunch, and bicep curl). Dahası, direnç egzersizinden sonra VKİ'deki değişikliklerin sadece -0,35 kg/ m² (aerobik rejimler için -0,7 kg/ m²'ye kıyasla) olduğunu ve vücut ağırlığındaki azalmadan bağımsız olarak steatozda bir iyileşme gösterdiğini fark edilmiştir olup NAYKH olan bireylerde direnç egzersizinin terapötik özelliklerinin aerobik egzersizden farklı olabileceğini gösterilmektedir (30).

Aerobik ve direnç egzersizlerinin her ikisi de karaciğer yağlanmasını azaltmada etkilidir; kombinasyonları ise en fazla faydayı sağlar. Egzersiz yoğunluğu ve süresi açısından, orta ve yüksek yoğunluklu egzersizler benzer derecede etkilidir (83). Diğer egzersiz modalitelerinin reçetesi ile ilgili net bir görüş birliği

olmamakla birlikte özetleyecek olursak haftada en az 150 dakika orta-yoğunlukta aerobik egzersiz (yürüyüş, koşu, bisiklet) yapmak, genel sağlık için önerilen bir hedef olarak belirlenmiştir (83). Ayrıca, haftada 2-3 gün direnç egzersizi (Örn:serbest ağırlık, vücut ağırlığı) uygulanması, kas gücünü artırmak ve metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratmak için önerilmektedir (83, 84)

SONUÇ

NAYKH ile mücadelede hareketsiz yaşam tarzından kaçınılmalı ve günlük hareket miktarı artırılmalıdır (85). Haftada en az 150 dakika orta-yoğunlukta aerobik egzersiz önerilmekle birlikte egzersiz programları bireye özel, sürdürülebilir ve düzenli olmalıdır, böylece uzun vadeli faydalar sağlanabilir ve kişinin yaşam kalitesi iyileştirilebilir (84).

KAYNAKLAR

1. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of internal medicine*. 2022;292(2):190-204.
2. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605-16.
3. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-33.
4. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US. *Hepatology*. 2014;59(6):2188-95.
5. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericás JM, et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *Journal of Hepatology*. 2020;72(1):14-24.
6. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(11):901-10.
7. European Association for the Study of the Liver EASL, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
8. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52.
9. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg

- P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
10. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2007;30(5):1212-8.
 11. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
 12. Brunt EM, Wong VW-S, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-22.
 13. Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA pediatrics*. 2015;169(2):170-6.
 14. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(3):829-38.
 15. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726-35.
 16. Li S, Brown MS, Goldstein JL. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2010;107(8):3441-6.
 17. Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike T, et al. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(5):1201-15.
 18. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1343-51.
 19. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
 20. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1513-24.
 21. Wehr A, Baeck C, Ulmer F, Gassler N, Hittatiya K, Luedde T, et al. Pharmacological inhibition of the chemokine CXCL16 diminishes liver macrophage infiltration and steatohepatitis in chronic hepatic injury. *PLoS One*. 2014;9(11):e112327.
 22. Wolf MJ, Adili A, Piotrowitz K, Abdullah Z, Boege Y, Stemmer K, et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8+ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes. *Cancer cell*. 2014;26(4):549-64.
 23. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
 24. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
 25. Zheng Q, Huang G, Cao W, Zhao Y. Comparative effectiveness of exercise interventions for primary dysmenorrhea: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Women's Health*. 2024;24(1):610.
 26. Xie J, Huang H, Liu Z, Li Y, Yu C, Xu L, et al. The associations between modifiable risk factors and nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2023;77(3):949-64.
 27. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *Aids*. 2017;31(11):1621-32.
 28. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes care*. 2008;31(4):661-6.
 29. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2006;29(11):2518-27.
 30. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsu-se H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):142-52.
 31. Sberna A, Bouillet B, Rouland A, Brindisi M, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2018;35(3):368-75.
 32. Xiong Y, Peng Q, Cao C, Xu Z, Zhang B. Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(6):3242.
 33. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity*. 2011;19(2):402-8.
 34. Gao Y, Lu J, Liu X, Liu J, Ma Q, Shi Y, et al. Effect of long-term exercise on liver lipid metabolism in Chinese patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in physiology*. 2021;12:748517.
 35. Zhu L, Liu J, Yu Y, Liu W. Effectiveness of high-intensity interval training on fat loss overweight and obese adolescent: a meta-analysis. *J Guang Sport Univ*. 2020;40:96-101.
 36. Kelley GA, Kelley KS. Efficacy of aerobic exercise on coronary heart disease risk factors. *Preventive cardiology*. 2008;11(2):71-5.

37. Haus JM, Solomon TP, Kelly KR, Fealy CE, Kullman EL, Scelsi AR, et al. Improved hepatic lipid composition following short-term exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(7):E1181-E8.
38. Orzi LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2016;14(10):1398-411.
39. Wei C, Penumetcha M, Santanam N, Liu Y-G, Garel-nabi M, Parthasarathy S. Exercise might favor reverse cholesterol transport and lipoprotein clearance: potential mechanism for its anti-atherosclerotic effects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2005;1723(1-3):124-7.
40. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature reviews rheumatology*. 2015;11(2):86-97.
41. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
42. Kim H-J, Lee H-J, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiological research*. 2016;65(2):271.
43. Young I, Stout R. Effects of insulin and glucose on the cells of the arterial wall: interaction of insulin with dibutyl cyclic AMP and low density lipoprotein in arterial cells. *Diabete & Metabolisme*. 1987;13(3 Pt 2):301-6.
44. Fu Y, Meng M, Rong N, Liu L, Zhang J, Chen S, et al. Effect of aerobic exercise and resistance exercise on patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Nanjing Med Univ(Nat Sci)*. 2018;38(04):528-31.
45. Huang M, Yang J, Wang Y, Wu J. Comparative efficacy of different exercise modalities on metabolic profiles and liver functions in non-alcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2024;15:1428723.
46. Wang S-t, Zheng J, Peng H-w, Cai X-l, Pan X-t, Li H-q, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC gastroenterology*. 2020;20:1-12.
47. Houltu V, Bouts J, Vali Y, Daams J, Grefhorst A, Nieuw-dorp M, et al. Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1032164.
48. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Suman A, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(4):1132-44.
49. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqah-tani BA, Soliman GS. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2019;98(12):e14918.
50. Cuthbertson DJ, Shojae-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, Richardson P, et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical science*. 2016;130(2):93-104.
51. Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, et al. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific reports*. 2017;7(1):43029.
52. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kana-ley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity—a randomized trial. *Metabolism*. 2018;78:128-40.
53. Kerr CJ, Waterworth SP, Brodie D, Sandercock GR, Ingle L. The associations between physical activity intensity, cardiorespiratory fitness, and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(12):3508-14.
54. Oh S, Oshida N, Someya N, Maruyama T, Isobe T, Okamoto Y, et al. Whole-body vibration for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a 6-month prospective study. *Physiological Reports*. 2019;7(9):e14062.
55. Salekzamani Y, Khoshbaten M, Farshbaf-Khalili A, Babaie S. Aerobic exercise combined with whole body vibration in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2024;12(1):39-.
56. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials on the effect of exercise on serum leptin and adiponectin in overweight and obese individuals. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(03):164-73.
57. Bianchi A, Marchetti L, Hall Z, Lemos H, Vacca M, Paish H, et al. Moderate exercise inhibits age-related inflammation, liver steatosis, senescence, and tumorigenesis. *The Journal of Immunology*. 2021;206(4):904-16.
58. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Epidemiologic evidence on serum adiponectin level and lipid profile. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(2):133.
59. Mascaró CM, Bouzas C, Montemayor S, Casares M, Gómez C, Ugarriza L, et al. Association between physical activity and non-alcoholic fatty liver disease in adults with metabolic syndrome: the FLIPAN study. *Nutrients*. 2022;14(5):1063.
60. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2016;9(3):392-407.

61. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(27):6318.
62. Johnson NA, Keating SE, George J, editors. Exercise and the liver: implications for therapy in fatty liver disorders. *Seminars in liver disease*; 2012: Thieme Medical Publishers.
63. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(2):319-34.
64. Smart N, King N, McFarlane J, Graham P, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018;52(13):834-43.
65. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(11):1224-9. e2.
66. Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2017;8(2):11.
67. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50(4):1105-12.
68. de Mello MT, de Piano A, Carnier J, Sanches PdL, Correa FA, Tock L, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the metabolic syndrome and adiponectinemia in obese adolescents. *The journal of clinical hypertension*. 2011;13(5):343-50.
69. de Piano A, de Mello MT, Sanches PdL, da Silva PL, Campos RM, Carnier J, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(11):1313-24.
70. Stich V, De Glisezinski I, Berlan M, Bulow J, Galitzky J, Harant I, et al. Adipose tissue lipolysis is increased during a repeated bout of aerobic exercise. *Journal of applied physiology*. 2000.
71. Sertie RA, Andreotti S, Proença AR, Campana AB, Lima-Salgado TM, Batista Jr ML, et al. Cessation of physical exercise changes metabolism and modifies the adipocyte cellularity of the periepididymal white adipose tissue in rats. *Journal of applied physiology*. 2013;115(3):394-402.
72. Ricquier D. Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2005;64(1):47-52.
73. Guo R, Liong EC, So KF, Fung M-L, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. 2015;14(2):139-44.
74. Ogasawara J, Sakurai T, Kizaki T, Ishibashi Y, Izawa T, Sumitani Y, et al. Higher levels of ATGL are associated with exercise-induced enhancement of lipolysis in rat epididymal adipocytes. *PloS one*. 2012;7(7):e40876.
75. Aghapour A, Farzanegi P. Effect of six-week aerobic exercise on Chemerin and Resistin concentration in hypertensive postmenopausal women. *Electronic physician*. 2013;5(1):623.
76. Nikseresht M, Sadeghifard N, Agha-Alinejad H, Ebrahim K. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2014;28(12):3399-410.
77. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott W, Zawadzki JK, et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(2):415-24.
78. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RA, Meijer K, Savelberg HH, Dendale P, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(3):332-9.
79. Gallagher PM, Touchberry CD, Teson K, McCabe E, Tehel M, Wacker MJ. Effects of an acute bout of resistance exercise on fiber-type specific GLUT4 and IGF-1R expression. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2013;38(5):581-6.
80. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clinical science*. 2015;129(12):1097-105.
81. Takahashi A, Abe K, Usami K, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, et al. Simple resistance exercise helps patients with non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of sports medicine*. 2015;94(10):848-52.
82. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301(5):E1033-E9.
83. Xue Y, Peng Y, Zhang L, Ba Y, Jin G, Liu G. Effect of different exercise modalities on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific reports*. 2024;14(1):6212.
84. Glass OK, Radia A, Kraus WE, Abdelmalek MF. Exercise training as treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2017;2(4):35.
85. Hao X, Song H, Su X, Li J, Ye Y, Wang C, et al. Prophylactic effects of nutrition, dietary strategies, exercise, lifestyle and environment on nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Medicine*. 2025;57(1):2464223.

Bölüm 10

Yoğun Bakımda Kan Şeker Yönetimi

Türkan PAŞALI KİLİT¹

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kritik hastanın yani hayatı tehlikesi yüksek olan hastanın takip edildiği yerdir. Yoğun bakım takibinde kan şekeri bozuklukları ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Hem kan şekeri yüksekliği hem kan şekeri düşüklüğü YBÜ’de yatan hastalarda önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Diyabet tanısı konmuş veya konmamış yatan hastalarda hipergliseminin, komplikasyon ve mortalite riskinde artış, hastanede daha uzun süre yatış, YBÜ’ye daha yüksek yatış oranı ve hastaneden taburculuk sonrası daha fazla bakım ihtiyacı duyulmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım hastasında ortaya çıkan hiperglisemi, kortizol, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu seviyelerinin artması ve glukoneogenez ve glikojenolizin artması gibi birçok faktörün bir sonucudur.⁽¹⁾ Erken standart doz beslenmenin sağlanmasına bağlı iatrojenik hiperglisemi ve insülin direnci de katkıda bulunan diğer faktörler olabilir.^(2, 3) Bu bölümde kritik hastalarda glisemik kontrol yöntemi tartışılacaktır.

HASTANEDE YATAN HASTALARDA DİYABET VE HİPERGLİSEMI PREVALANSI

Gözlemsel çalışmalar yatan hastalarda ve kritik bir hastalığı veya kalp ameliyatı geçiren diyabetlilerin %70-80’inde %38 ila %40 arasında değişen oranlarda bir hiperglisemi ve diyabet prevalansı bildirmiştir.⁽⁴⁾ Amerika Birleşik Devletleri’ndeki (ABD) 575 hasta-

nede yaklaşık 3,5 milyon kişide yapılan yatak başı kan glukoz test verilerini kullanan 2017 tarihli bir raporda yoğun bakım hastalarında %32,2’lik, yoğun bakım dışı hastalarda ise %32’lik bir hiperglisemi prevalansı bildirilmiştir.⁽⁴⁾ Fransa’daki 69 yoğun bakım ünitesinde 893 hastayı kapsayan bir çalışmada hiperglisemi (>180 mg/dl) prevalansının %45 olduğu bildirilmiştir.⁽⁵⁾

Diğer ABD verileri, 2000 ile 2018 yılları arasında yetişkin yatan hastalar arasında diyabet prevalansının yılda %2,5 artarak %17,1’den %27,3’e çıktığını ve 2020’de tüm hastane taburcularının %33’ünden fazlasında tanı olarak diyabetin listelendiğini göstermektedir.⁽⁶⁾

YOĞUN BAKIMDA KAN ŞEKERİ KONTROLÜNÜN ÖNEMİ

Hipergliseminin Olumsuz Etkilerinden Kaçınma

YBÜ’de yatan yetişkin hasta popülasyonundan elde edilen gözlemsel kanıtlar, hiperglisemiyle ilişkili olarak artan mortalite oranı, YBÜ kalış süresi ve olası hastane enfeksiyonu insidansı dahil olmak üzere zayıf klinik sonuçlar göstermiştir.⁽⁷⁻⁹⁾ Hiperglisemiyle ilişkili ölüm riski, YBÜ’de kalış süresinden ve bilinen bir diyabet tanısından bağımsız görünmektedir. Ancak bu kanıt, hipergliseminin zayıf klinik sonuçlara neden olduğunu kanıtlamaz, çünkü hiperglisemi yalnızca ciddi hastalığın bir belirtisi olabilir. Tıbbi ve/veya

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. turkandr@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1126-7336

KAYNAKLAR

- McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*, 2001; 17(1), 107-124. Doi: 10.1016/s0749-0704(05)70154-8
- Saberi F, Heyland D, Lam M, et al. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008; 32(3), 227-235. Doi: 10.1177/0148607108316195
- Reignier J, Plantevefe G, Mira JP, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *Lancet Respir Med*, 2023; 11(7), 602-612. Doi: 10.1016/S2213-2600(23)00092-9
- Swanson CM, Potter DJ, Kongable GL, et al. Update on inpatient glycaemic control in hospitals in the United States. *Endocr Pract*, 2011; 17(6), 853-861. Doi: 10.4158/EP11042.OR
- Desgrouas M, Demiselle J, Stiel L, et al. Insulin therapy and blood glucose management in critically ill patients: a 1-day cross-sectional observational study in 69 French intensive care units. *Ann Intensive Care*, 2023; 13(1), 53. Doi: 10.1186/s13613-023-01142-9
- Zhang Y, Bullard KM, Imperatore G, et al. Proportions and trends of adult hospitalizations with Diabetes, United States, 2000-2018. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022; 187, 109862. Doi: 10.1016/j.diabres.2022.109862
- Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*, 2003; 55(1), 33-38. Doi: 10.1097/01.TA.0000074434.39928.72
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*, 2009; 37(12), 3001-3009. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b083f7
- Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, et al. Hyperglycemia in Medically Critically Ill Patients: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Am J Med*, 2020; 133(10), e568-e574. Doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.012
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*, 2003; 78(12), 1471-1478. Doi: 10.4065/78.12.1471
- Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, et al. Percentage of Time in Range 70 to 139 mg/dL Is Associated With Reduced Mortality Among Critically Ill Patients Receiving IV Insulin Infusion. *Chest*, 2019; 156(5), 878-886. Doi: 10.1016/j.chest.2019.05.016
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006; 354(5), 449-461. Doi: 10.1056/NEJMoa052521
- Grey NJ, Perdizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract*, 2004; 10 Suppl 2, 46-52. Doi: 10.4158/EP.10.S2.46
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001; 345(19), 1359-1367. Doi: 10.1056/NEJMoa011300
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*, 2006; 55(11), 3151-3159. Doi: 10.2337/db06-0855
- Dowdy DW, Dinglas V, Mendez-Tellez PA, et al. Intensive care unit hypoglycemia predicts depression during early recovery from acute lung injury. *Crit Care Med*, 2008; 36(10), 2726-2733. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31818781f5
- Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, et al. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*, 2010; 38(6), 1430-1434. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de562c
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008; 358(2), 125-139. Doi: 10.1056/NEJMoa070716
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2012; 367(12), 1108-1118. Doi: 10.1056/NEJMoa1204942
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*, 2009; 35(10), 1738-1748. Doi: 10.1007/s00134-009-1585-2
- Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*, 2007; 35(10), 2262-2267. Doi: 10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B
- Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1469]. *N Engl J Med*, 2014; 370(2), 107-118. Doi: 10.1056/NEJMoa1302564
- Gunst J, Mebis L, Wouters PJ, et al. Impact of tight blood glucose control within normal fasting ranges with insulin titration prescribed by the Leuven algorithm in adult critically ill patients: the TGC-fast randomized controlled trial. *Trials*, 2022; 23(1), 788. Doi: 10.1186/s13063-022-06709-8
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 2009; 373(9677), 1798-1807. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97(1), 16-38. Doi: 10.1210/jc.2011-2098
- Kar P, Plummer MP, Ali Abdelhamid Y, et al. Incident Diabetes in Survivors of Critical Illness and Mechanisms Underlying Persistent Glucose Intolerance: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Med*, 2019; 47(2), e103-e111. Doi: 10.1097/CCM.0000000000003524
- Dhatariya K, James J, Kong MF, et al. Joint British Diabetes Society (JBDS) for Inpatient Care Group and guidelines writing group. Diabetes at the front door.

- A guideline for dealing with glucose related emergencies at the time of acute hospital admission from the Joint British Diabetes Society (JBDS) for Inpatient Care Group. *Diabet Med*, 2020; 37(9), 1578-1589. Doi: 10.1111/dme.14304
28. Gómez AM, Imitola Madero A, Henao Carrillo DC, et al. Hypoglycemia Incidence and Factors Associated in a Cohort of Patients With Type 2 Diabetes Hospitalized in General Ward Treated With Basal Bolus Insulin Regimen Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*, 2020; 14(2), 233-239. Doi: 10.1177/1932296818823720
 29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*, 2025; 48(Supplement_1), S321-S334. Doi: 10.2337/dc25-S016
 30. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83(4), 418-430. Doi: 10.4065/83.4.418
 31. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response!. *Crit Care*, 2013; 17(2), 305. Doi: 10.1186/cc12514
 32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*, 2024; 47(Suppl 1), S295-S306. Doi: 10.2337/dc24-S016
 33. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 2008; 57(12), 3169-3176. Doi:
 34. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2013; 36(5), 1384-1395. Doi: 10.2337/dc12-2480
 35. Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010; 13(2), 198-204. Doi: 10.1097/MCO.0b013e32833571db
 36. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):e18. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30139-1.]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019; 7(5), 385-396. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2
 37. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 2010; 33(6), 1389-1394. Doi: 10.2337/dc09-2082
 38. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*, 2009; 301(15), 1556-1564. Doi: 10.1001/jama.2009.496
 39. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med*, 2011; 124(11), 1028-1035. Doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.011
 40. Wu Z, Liu J, Zhang D, et al. Expert consensus on the glycemic management of critically ill patients. *J Intensive Med*, 2022; 2(3), 131-145. Doi: 10.1016/j.jointm.2022.06.001
 41. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual*, 2014; 29(2), 95-98. Doi: 10.1177/1062860613489339
 42. LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 2024; 331(8), 665-674. Doi: 10.1001/jama.2024.0179
 43. Poole AP, Finnis ME, Anstey J, et al. The Effect of a Liberal Approach to Glucose Control in Critically Ill Patients with Type 2 Diabetes: A Multicenter, Parallel-Group, Open-Label Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022; 206(7), 874-882. Doi: 10.1164/rccm.202202-0329OC
 44. Demidowich AP, Stanback C, Zilbermint M. Inpatient diabetes management. *Ann N Y Acad Sci*, 2024; 1538(1), 5-20. Doi: 10.1111/nyas.15190
 45. Ware LR, Gilmore JF, Szumita PM. Practical approach to clinical controversies in glycemic control for hospitalized surgical patients. *Nutr Clin Pract*, 2022; 37(3), 521-535. Doi: 10.1002/ncp.10858
 46. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetismellitus2024.pdf>, erişim tarihi 26.06.2024.
 47. Juneja D, Deepak D, Nasa P. What, why and how to monitor blood glucose in critically ill patients. *World J Diabetes*, 2023; 14(5), 528-538. Doi: 10.4239/wjd.v14.i5.528
 48. Salinas PD, Mendez CE. Glucose Management Technologies for the Critically Ill. *J Diabetes Sci Technol*, 2019; 13(4), 682-690. Doi: 10.1177/1932296818822838
 49. George S, Dale J, Stanistreet D; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care; JBDS Medical VRIII Writing Group. A guideline for the use of variable rate intravenous insulin infusion in medical inpatients. *Diabet Med*, 2015; 32(6), 706-713. Doi: 10.1111/dme.12756
 50. Ullal J, Aloï JA. Subcutaneous Insulin Dosing Calculators for Inpatient Glucose Control. *Curr Diab Rep*, 2019; 19(11), 120. Doi: 10.1007/s11892-019-1254-y
 51. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual*, 2014; 29(2): 95-98. Doi: 10.1177/106286061349339
 52. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022; 107(8), 2101-2128. Doi: 10.1210/clinem/dgac278
 53. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*, 2004;

- 27(2), 461-467. Doi: 10.2337/diacare.27.2.461
54. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucommander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care*, 2005; 28(10), 2418-2423. Doi: 10.2337/diacare.28.10.2418
 55. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 2014; 40(2): 171-181. Doi: 10.1007/s00134-013-3189-0
 56. Avari P, Lumb A, Flanagan D, et al. Insulin Pumps and Hybrid Close Loop Systems Within Hospital: A Scoping Review and Practical Guidance From the Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. *J Diabetes Sci Technol*, 2023; 17(3), 625-634. Doi: 10.1177/19322968221137335
 57. Pilackas K, El-Oshar S, Carter C. Clinical Reliability of Point-of-Care Glucose Testing in Critically Ill Patients. *J Diabetes Sci Technol*, 2020; 14(1), 65-69. Doi: 10.1177/1932296819858633
 58. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, et al. Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol*, 2020; 14(4), 822-832. Doi: 10.1177/1932296820932903
 59. Tsur A, Cahn A, Israel M, et al. Impact of flash glucose monitoring on glucose control and hospitalization in type 1 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021; 37(1), e3355. Doi: 10.1002/dmrr.3355
 60. Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, et al. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Administration in Hospitalized Patients With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2022; 45(10), 2369-2375. Doi: 10.2337/dc22-0716
 61. Davis GM, Galindo RJ, Migdal AL, et al. Diabetes Technology in the Inpatient Setting for Management of Hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020; 49(1), 79-93. Doi: 10.1016/j.ecl.2019.11.002
 62. Wang G, Liu X, Ying Z, et al. Optimized glycemic control of type 2 diabetes with reinforcement learning: a proof-of-concept trial. *Nat Med*, 2023; 29(10), 2633-2642. Doi: 10.1038/s41591-023-02552-9
 63. Avari P, Choudhary P, Lumb A, et al. Using technology to support diabetes care in hospital: Guidelines from the Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) group and Diabetes Technology Network (DTN) UK. *Diabet Med*, 2025; 42(3), e15452. Doi: 10.1111/dme.15452
 64. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*, 2009; 32(4), 594-596. Doi: 10.2337/dc08-1436
 65. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). *Curr Diab Rep*, 2017; 17(8), 59. Doi: 10.1007/s11892-017-0882-3

Bölüm 11

Tiroid Nodüllerine Multidisipliner Yaklaşım

Özlem KIZILTAŞ¹

GİRİŞ

Tiroid nodülleri, toplumda yaygın olarak görülen ve genellikle rastlantısal olarak tespit edilen tiroid bezindeki kitlelerdir. Klinik pratiğe yansıma oranı yüksek olan bu nodüller, çoğunlukla iyi huylu olmakla birlikte, belirli bir oranda malignite riski taşıyabilir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve artan taramalar sayesinde, tiroid nodüllerinin saptanma oranı giderek yükselmektedir. Bu durum, klinisyenler için nodüllerin doğru şekilde değerlendirilmesini ve gereksiz girişimlerin önlenmesini gerektiren önemli bir sorumluluk oluşturmaktadır.

Tiroid nodülüne yaklaşım anamnez, fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, risk sınıflama sistemleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve gerekirse moleküler testlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Ayrıca bu yaklaşım, tek bir disiplinin uzmanlık alanı ile sınırlı kalamayacak kadar kapsamlıdır. Hastaların değerlendirilmesi aile hekimleri, endokrinologlar, radyologlar, nükleer tıp uzmanları, patologlar, genel cerrahlar ve onkologların iş birliğini gerektirir. Nodüllerin iyi huylu(benign) veya kötü huylu(malign) olma ihtimalini belirlemek, uygun tanı testlerini seçmek, tedavi sürecini yönetmek ve hastaların uzun vadeli takibini sağlamak için multidisipliner bir yaklaşım esastır.

Bu bölümde, tiroid nodüllerine yaklaşım detaylandırılarak, güncel literatür ve kanıta dayalı tıp ışığında tanı, tedavi ve takip süreçleri ele alınacaktır. Nodüllerin etiopatogenezi, klinik değerlendirme yöntemleri, görüntüleme teknikleri, biyopsi endikasyonları ve tedavi seçenekleri kapsamlı bir çerçevede incelenecektir.

TIROID NODÜLLERİNİN ETYOLOJİSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Tiroid nodülleri, tiroid bezinin içinde yerleşen ve çevresindeki tiroid parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen yaygın lezyonlardır. Nodüller benign veya malign olabilir ve farklı klinik seyir gösterebilirler. Genellikle benign olan bu nodüller, yaş ilerledikçe daha sık görülür. Özellikle kadınlarda, iyot eksikliği olan bireylerde ve radyasyona maruz kalan kişilerde görülme sıklığı artar (1). Tiroid nodüllerinin gelişme riskini artıran bazı faktörler arasında sigara kullanımı, obezite, metabolik sendrom, alkol tüketimi, insülin benzeri büyüme faktörü-1'in yüksek seviyeleri ve rahim miyomları bulunur (1,2). Tiroid nodüllerinin etyolojik sınıflandırılması Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Öte yandan, oral kontraseptif kullanımı ve statinler, nodül gelişme riskini azaltabilecek faktörler arasında sayılmaktadır(2).

Nodüler tiroid hastalığının yaygınlığı, incelenen popülasyona ve kullanılan tespit yöntemine bağlı olarak değişir. Araştırmalar, elle muayene ile tiroid nodüllerinin %2-6 oranında tespit edildiğini gösterirken, ultrasonografi ile bu oran %19-35'e çıkmaktadır. Otopsi çalışmalarında ise %8-65 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (3). Ülkemizde, 18- 65 yaş arasındaki ultrasonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklık %37 olarak bulunmuştur (4). Ayrıca günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı sayesinde, birçok tiroid nodülü tesadüfen(insidental) tespit edilmektedir. İnsidental saptanan nodüllerin önemi malignite risklerinin olmasıdır. Toplum bazlı çalışmalarda insidental tiroid nodüllerine bağlı tiroid kanser sıklığı %1.6 olarak bulunmuştur (4).

¹ Uzm. Dr. Adana Seyhan İlçe Sağlık Müdürlüğü, ozlmkzlt@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-1687-2890

Radyonüklid taramanın kontrendikasyonu dışında, değerlendirme gebe olmayan hastalarla benzer olmalıdır. Eğer nodül için biyopsi endikasyonu varsa, fetüsün gestasyonel haftasından bağımsız olarak işlem için herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır (1). Gebeliğin sitolojik sonuçlar üzerine etkisi bulunmamaktadır (4). Gebelikte elde edilen indetermine sitoloji sonuçları durumunda, USG ile takibe devam edilmesi ve cerrahi kararının doğum sonrasına kaydırılması önerilir. Ancak birinci veya ikinci trimester içerisinde malign sitolojik sonuç elde edilmesi durumunda ikinci trimesterde cerrahi yapılması önerilir (4). Bir hastanın ilk trimesterden sonra serum TSH seviyelerinin kalıcı olarak baskılandığı bulunursa, radyonüklid tarama ve olası sonraki TİİAB, doğumdan ve emzirmenin kesilmesinden sonraya kadar güvenli bir şekilde ertelenebilir (28,52).

SONUÇ

Tiroid nodülleri, toplumda sık görülen ve multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi gereken klinik durumlardır. Hastaların değerlendirilmesi ve takibi aile hekimliği, endokrinoloji, radyoloji, patoloji, nükleer tıp ve cerrahi gibi birçok disiplinin iş birliğini gerektirir. Tanı sürecinde USG, tiroid fonksiyon testleri ve TİİAB temel araçlar olarak öne çıkmaktadır. Ancak, tanısal olmayan veya belirsiz sitolojik sonuçlar, yönetimde zorluklar yaratmakta ve ek görüntüleme, moleküler testler ya da cerrahi müdahale gereksinimini doğurabilmektedir.

Tiroid nodüllerinin çoğu iyi huylu olup, belirli büyüme kriterleri veya bası semptomları olmadıkça takip yeterli görülmektedir. Bununla birlikte, malignite şüphesi taşıyan nodüller erken tanı ve uygun tedavi gerektirir. Cerrahi müdahale, belirli durumlarda kaçınılmaz olup, özellikle şüpheli veya kanser tanısı almış nodüller için ilk tercihtir. Alternatif olarak, radyoaktif iyot tedavisi belirli hasta gruplarında kullanılabilir de, büyük nodüllerde ve bası semptomları olan hastalarda tercih edilmemektedir. Moleküler testlerin uzun vadeli sonuçlarının şu anda eksik olduğu ve bu nedenle rutin klinik uygulamada kullanımının genel olarak önemli bir fayda sağlayıp sağlamayacağı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, tiroid nodüllerinin yönetimi hasta bazında bireyselleştirilmeli ve en güncel bilimsel ve-

riler ışığında değerlendirilmelidir. Gereksiz cerrahilerin önlenmesi, uygun hastalarda takip süreçlerinin optimize edilmesi ve malign nodüllerin erken teşhis edilerek etkili tedavi edilmesi, multidisipliner yaklaşımın temel hedefleri arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Popoveniuc G, Jonklaas J. Tiroid nodülleri. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2): 329-349.
2. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *The oncologist*. 2008;13(2): 105-112
3. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6): 901-911.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). *Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu* 2025. (20.02.2025 tarihinde (https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/tiroid2025_11042025.pdf adresinden erişilmiştir).
5. Cibas ES, Ali S Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11): 1341-1346.
6. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008; 36(6): 425-437. <https://doi.org/10.1002/dc.20830>
7. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. 2015;314(23): 2544-2554. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
8. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?. *Thyroid*. 2017;27(6): 751-756. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0102>
9. Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Endocrine pathology*. 2016;27(3): 205-212. <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9445-4>
10. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6): 567-610.
11. Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(11): 644-660. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.76>
12. Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Current opinion in oncology*. 2010;22(1): 17-22. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283330848>

13. Soyly H. Tiroid nodüllü hastada anamnez ve fizik muayene. Tuzcu AK (ed). *Tiroid Nodüllerine Multidisipliner Yaklaşım* içinde. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.3-5.
14. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine reviews*. 2003;24(1): 102-132.
15. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22: 263-277.
16. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2): 229-238.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
18. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12): 1670-1751. doi:10.1089/thy.2014.0028
19. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6): 101367. doi:10.1016/j.beem.2019.101367
20. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2007;36(3): 707-735.
21. Gleich LL, Gluckman JL, Nemunaitis J, et al. Clinical experience with HLA-B7 plasmid DNA/lipid complex in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(7): 775-779.
22. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5): 1941-1946.
23. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *American journal of roentgenology*. 2002;178(3): 687-691.
24. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(5): 587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
25. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal*. 2017;6(5):225-237. <https://doi.org/10.1159/000478927>
26. Hegedüs L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95: 5213-5215
27. Cerit MN, Oktar SÖ. Lenf Bezleri, Tükürük Bezleri ve Boyun Kitlelerinde Elastografi. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2019;7: 38-49.
28. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16(3): 468-475.
29. Deniz MA, Taş Deniz Z. Tiroid nodüllerinde manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi. Tuzcu AK, editör. *Tiroid Nodüllerine Multidisipliner Yaklaşım*. 1. Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri; 2020. p.23-7
30. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *American journal of neuroradiology*. 1997;18(8): 1423-1428.
31. Intenzo CM, Dam HQ, Manzone TA, et al. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. *Seminars in nuclear medicine*. 2012;42(1): 49-61.
32. Gezici A. Tiroid nodülleri ve sintigrafi. Tuzcu AK (ed.), editör. *Tiroid Nodüllerine Multidisipliner Yaklaşım* içinde. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.18-22.
33. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231(2): 305-332.
34. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, et al. 18FDG-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Clinical endocrinology*. 2011;74(5): 644-648.
35. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(5): 770-775.
36. Wang j, Liu j, Liu Z. Impact of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for diagnosis of thyroid nodules. *Medicine*. 2019;98(38): e171 92.
37. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. In: *StatPearls* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/> (Erişim tarihi: 01.03.2025)
38. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11): 4924-4927.
39. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015;313(9): 926-935.
40. Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta cytologica*. 2011;55(6): 544-548.
41. Rajab M, Payne RJ, Forest VI, et al. Molecular Testing for Thyroid Nodules: The Experience at McGill

- University Teaching Hospitals in Canada. *Cancers*. 2022;14(17): 4140.
42. Eszlinger M, Hegedüs L, Paschke R. Ruling in or ruling out thyroid malignancy by molecular diagnostics of thyroid nodules. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(4): 545–557.
 43. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(6): 2092-2098.
 44. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, et al. Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9269): 1644-1650.
 45. Li H, Robinson KA, Anton B, et al. Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Nov;96(11): E1719-26.
 46. Ziemiańska K, Kopczyński J, Kowalska A. Repeated nondiagnostic result of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*. 2016;20(6):491-495.
 47. Woo SH, Kim KH, Kim RB. Thyroid nodules with repeat nondiagnostic cytologic results: the role of clinical and ultrasonographic findings. *World journal of surgery*. 2015;39(7): 1721-1727.
 48. Brauer VF, Eder P, Miehle K, et al. Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R. Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid*. 2005;15(10): 1169-75.
 49. Asanuma K, Kobayashi S, Shingu K, et al. The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2001;167(2): 102-105.
 50. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1): 313-319.
 51. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1996;156(20): 2317-20.
 52. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11): 1167-1214.

Bölüm 12

Birinci Basamakta Obezite ile Mücadele: Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Burak ALTINDAĞ¹

GİRİŞ

Obezite, 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmekte ve küresel ölçekte giderek artan bir prevalansa sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obeziteyi “sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamaktadır (1). Bu durum yalnızca bireylerin yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp; tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, bazı kanser türleri ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi birçok kronik hastalıkla da güçlü bir şekilde ilişkilidir (2).

Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek obezite prevalansına sahip ülkelerden biridir. Türkiye’de 2022 yılı verilerine göre erişkin bireylerin yaklaşık %34.4’ü obez sınıfında yer almaktadır (3). Bu oran, sağlık sistemine yük getirmesinin yanı sıra, toplumda iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde düşüş ve sosyal dışlanma gibi pek çok sorunu da beraberinde getirmektedir (2).

Birinci basamak sağlık hizmetleri, toplumla en sık temas edilen sağlık düzeyini oluşturduğundan, obeziteyle mücadelede kritik bir rol üstlenmektedir. Aile hekimliği uygulamaları, bireyin yaşam tarzı, sosyal çevresi ve sağlık geçmişi hakkında bilgiye dayalı kişiselleştirilmiş müdahalelerin uygulanabildiği eşsiz bir platform sunar. Obezitenin önlenmesi, erken tanı ve etkili tedavisinde birinci basamak sağlık hizmetlerinin rolü, yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda sosyokültürel ve davranışsal boyutları da kapsayan bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır (4).

Bu noktada, kanıta dayalı tıp uygulamaları, obeziteyle mücadelede güvenilir, etkin ve etik bir zemin sunmaktadır. Klinik rehberlere dayanan müdahaleler; bireyin tıbbi öyküsü, fiziksel bulguları ve sosyal koşullarıyla uyumlu olarak planlanmalı, etkinliği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış yöntemler tercih edilmelidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve European Association for the Study of Obesity (EASO) gibi kuruluşlarca yayımlanan güncel kılavuzlar; tanı, tedavi, farmakolojik seçenekler, davranış değişikliği teknikleri ve uzun dönem izlem stratejileri konusunda sağlık profesyonellerine yol göstermektedir.

OBEZİTENİN TANI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde obeziteyle etkili mücadele, doğru tanı ve kapsamlı bir değerlendirme süreciyle başlar. Tanı süreci sadece sayısal ölçümlerle sınırlı kalmamalı; bireyin yaşam tarzı, komorbid hastalıklar ve psikososyal faktörleri de dikkate alan bütüncül bir yaklaşımı içermelidir (5).

Beden Kitle İndeksi (BKİ), Bel Çevresi Ölçümü ve Vücut Kompozisyon Analizi

Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre $\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obeziteyi göstermektedir (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Aile Hekimliği AD., baltindag@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8565-5556

Kanıta dayalı yaklaşımlarla yapılandırılmış beslenme planları, uygun düzeyde egzersiz reçeteleri ve davranış değişikliği teknikleri, bireyin sadece kilo kaybı değil; kalıcı yaşam tarzı değişikliği geliştirmesine olanak tanır. Gerekli durumlarda farmakoterapi, multidisipliner takiple birlikte değerlendirilmeli; obeziteye bağlı hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi komplikasyonlar birinci basamakta sistematik olarak yönetilmelidir.

Takip ve sürdürülebilirlik, tedavinin başarısını belirleyen temel faktörlerdir. Dijital sağlık uygulamaları ve uzaktan takip modelleri, modern birinci basamak uygulamalarıyla bütünleştirilerek bu süreci kolaylaştırabilir.

Sonuç olarak, obezite ile mücadelede birinci basamak hekimlerinin donanımı, farkındalığı ve rehber temelli yaklaşımı toplum düzeyinde sağlıklı yaşamı teşvik etmenin temelidir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Obesity and overweight - Key facts [Internet]. 2025 [cited 2025 May 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):176–85.
3. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–50.
4. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40–66.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000. 1–253 p.
6. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and BI (NHLBI). Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res*. 1998;6(Suppl 2):51–209.
7. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;43(2):80–7.
8. Canbolat E. Biyoelektrik impedans analizi parametrelerinden faz açısının, tanısal kriter olarak olası rolü. *Ann Heal Sci Res*. 2018;7(1):58–65.
9. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline: Overweight and obesity management. 2025.
10. Kirk SFL, Ramos Salas X, Alberga AS RMS. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Reducing Weight Bias in Obesity Management, Practice and Policy [Internet]. [cited 2025 May 24]. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/weightbias>
11. Obezite Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği; 2024.
12. Mauro M, Taylor V, Wharton S, Sharma AM. Barriers to obesity treatment. *Eur J Intern Med*. 2008;19(3):173–80.
13. Mercanlıgil S. Kaybedilen ağırlığın korunması. *ournal Endocrinol Metab*. 2003;Suppl 2:39–43.
14. Dalton S. The Dietitians' Philosophy and Practice in Multidisciplinary Weight Management. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(10):S49–54.
15. Baysal Yusuf F. Diet Regulation in Obesity. *Klin Tıp Bilim*. 2017;5(5):1–4.
16. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 1918;4(12):370–3.
17. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(2):241–7.
18. WHO. Energy and protein requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva; 1985.
19. Katch F, McArdle W. Nutrition, weight control and exercise. Minneapolis; 1977.
20. McClave S, Snider H. Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. *Nutr Clin Pr*. 1992;7(5):207–221.
21. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342–62.

Bölüm 13

Aerobik Egzersizin Plazma Lipoproteinleri ve Lipit Metabolizma Belirteçleri Üzerindeki Tedavi Edici Etkisi

Büşra YILMAZ¹
Alparslan ÜNVEREN²
Aytül EYNUR³

GİRİŞ

Son zamanlarda bireylerdeki yoğun iş yükü ve hayata yetiştirilme güdüsü, sedanter bir yaşam tarzına sahip olmalarına ve beslenme alışkanlıklarında da olumsuz süreçlere maruz kalmalarına sebep olmaktadır. Hem hareketsiz bir yaşama maruz kalma, hem de kötü beslenme alışkanlıkları sebebi ile sağlıklı bir metabolizma meydana gelmekte ve bu durum karşısında çeşitli hastalıklara maruz kalındığı bilinen bir gerçektir.

Bu hastalıkların her aşamasında, kullanılan ilaçların yanı sıra, düzenli egzersiz yapmanın vücudumuzda meydana gelen birçok fizyolojik süreçte etkin bir şekilde tedavi edici faydalarının olduğu sayısız çalışma ile ortaya konulmuştur. Egzersizle aktive edilmiş bir kasın kasılması ile ortaya çıkan oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile kalp atım hızında artış olduğu ve bu süreçle ilgili olarak birçok metabolizma süreci maruz kalan vücudun bu olumlu strese yanıt vermek amacıyla özellikle biyokimyasal boyutta değişikliklere maruz kaldığını söylemek mümkündür.

Lipit metabolizma terimi biyokimyasal ürünlerin bir tanımı olup lipitlerin yani yağların hücre içerisinde sentezlenmesi ve parçalanması ile ilgili sürecin bir karşılığıdır. Temel aşamalarının öncelikle sindirim ile başladığı, bu aşamada yağların sindirim sistemindeki lipaz enzimi desteği ile trigliseritten daha küçük moleküllere ayrılması ile oluşan bir süreçtir ve ağızda başlayarak ince bağırsaklarda devam eden bir dizi fizyolojik olaylar bütünü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bir diğer aşama olan emilimde ise gliserol, yağ asitleri ve benzeri parçalanmış olarak bulunan yağlar, bağırsakta bulunan epitel hücreler tarafından emilir. Taşıma aşamasında ise epitel hücreler tarafından emilen yağ parçacıkları, proteinler ile birleşerek lipoproteinleri oluşturarak kan dolaşımı ve lenfatik sisteme geçişleri sağlanır. Enerji ihtiyacı olmadığı zamanlarda depolanırlar ve yağ dokusunda depo edilirler. Enerji ihtiyacı olduğu esnada da beta oksidasyon süreci ile mitokondri içerisinde bir dizi kimyasal reaksiyona maruz kalarak enerjiye dönüştürülürler.

Egzersiz bu süreçte enerji ihtiyacı oluşturarak yağların kullanımı ile ilgili sürece eşlik eder.

PLAZMA PROTEİNLERİ VE LİPİT METABOLİZMA

Trigliserit, kolesterol, serbest yağ asitleri ve fosfolipit gibi plazma lipit formunda olan belirteçler, lipoproteinlere (plazma proteinleri) bağlı olarak taşınmaktadır (1). Plazma proteini yapıları, lipid formun plazmada daha rahat dolaşmasını ve aynı zamanda kan dolaşımında yağların taşınmasını destekleyen yapılarıdır. Plazma proteinleri yüksek dansiteli (HDL), düşük dansiteli (LDL) ve çok düşük dansiteli plazma proteinleri (VLDL) olarak gruplandırılmaktadır. LDL lipoproteini VLDL'den oluşarak hücrelere kolesterol taşımak ile görevlidir. LDL damar çeperleri için risk faktörüdür ve kalp ile koroner damarlarda olumsuz etkiler bırakır.

¹ Dr., busra.yuce.87@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1160-2328

² Prof. Dr. Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi AD., alparslanunveren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5566-9965

³ Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Rekreatyon Bölümü, aytul.eynur@dpu.edu.tr, ORCID iD: 0009-0003-8279-4536

benzeri bazı özellikleri göz önünde bulundurularak uzmanı tarafından hazırlanmış bir egzersiz reçetelendirilmesi ile sedanter yaşam tarzından uzaklaşarak egzersizi öncelikli olarak bir yaşam tarzı haline getirmeleri gerektiğini, egzersiz alışkanlığı kazanmanın ilaç kullanımından önce ya da kullanım esnasında bireylere eşik etmesi gereken en önemli alternatif olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Kaestner L, Meyer T (2013). Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC Med*, 11, 1, 235.
2. Spina RJ, Chi MMY, Hopkins MG, Nemeth PM, Lowry OH, and Holloszy JO (1996). Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7–10 days of cycle exercise. *J Appl Physiol*.80: 2250–2254.
3. Holloszy JO, Oscai LB, Don JJ, and Mole PA (1970). Mitochondrial citric acid cycle and related enzymes: adaptive response to exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 40:1368–1373.
4. Hoppeler H, Baum O, Lurman G, Mueller M. (2011). Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise. *Compr Physiol*, 1, 3, 1383-412.
5. Keller C, Keller P, Marshal S and Pedersen BK (2003). IL-6 gene expression in human adipose tissue in response to exercise--effect of carbohydrate ingestion. *J Physiol*. 550: 927-931.
6. Terjung RL (1979). The turnover of cytochrome c in different skeletal muscle fiber types of the rat. *Biochem J*. 178:569–574.
7. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*, 103, 3, 1093-8.
8. Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., & Shapiro, M. D. (2019). The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocrine reviews*, 40(2), 537-557.
9. Bozbora, A. (2002). Lipid Metabolizması Ve Yağ Hücreleri. İçinde Obezite Ve Tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 69-74.
10. Semenkovich, C.F. (1999). Nutrient And Genetic Regulation Of Lipoprotein Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 1191-1197.
11. Sabet, N., Soltani, Z., Khaksari, M., Iranpour, M., Afshar, R. M., Mehdiabadi, F. M., & Raji-Amirhasani, A. (2022). The effect of two types of diet on apoptosis indexes, lipid profile and histopathological outcome in acute kidney injury during exercise. *BMC nephrology*, 23(1), 315.
12. Albitar, O., D'Souza, C. M., & Adeghate, E. A. (2024). Effects of lipoproteins on metabolic health. *Nutrients*, 16(13), 2156.
13. Sadjadian R, Seifi HA, Mohri M, Naserian AA, Farzaneh N (2013). Variations of energy biochemical metabolites in periparturient dairy Saanen goats. *Comparative Clinical Pathology*, 22, 449-456.
14. Öncü, B., & İriadam, M. (2017). Erkek ve bayan futbolcularda nar suyunun kan lipoproteinleri ile demir ve demir bağlama kapasitesi üzerine etkisi. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 648-663.
15. Halverstadt, A., Phares, D. A., Wilund, K. R., Goldberg, A. P., & Hagberg, J. M. (2007). Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism*, 56(4), 444-450.
16. Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., Shu, M., Sone, Y., Onitake, F., ... & Sone, H. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 167(10), 999-1008.
17. Başoğlu A, Sevinç M (2004). Hayvanlarda metabolik ve endokrin hastalıklar. Pozitif Matbaacılık, Konya.
18. Wang, Y., & Xu, D. (2017). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in health and disease*, 16, 1-8.
19. Goldberg AC, Hopkins PN, Toch PP, et al. (2011). Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 5:S1–8.
20. Kazeminasab F, Marandi M, Ghaedi K, et al. (2013). Endurance training enhances LXRα gene expression in Wistar male rats. *Eur J Appl Physiol*. 113(9):2285–90.
21. Chilliard Y, Ferlay A, Mansbridge RM, Doreau M (2000). Ruminant milk fat plasticity: nutritional control of saturated, polyunsaturated, trans and conjugated fatty acids. In *Annales de Zootechnie*, 3, 181-205.
22. Koçyiğit Y, Aksak C, Atamer Y, Aktaş A, Uysal E (2011). Antrene Sporcular da C Vitamin Yükleme sinin Demir Ve Demir Bağlama Kapasitesi Üzerine Etkileri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Klinik Ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2(2): 175-180
23. Özhan E, Hizmetli S, Özhan F, Bakır S. (2000). Erkek Sporcularda Egzersizin Kan Lipoproteinlerine Etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 22 (2): 88-92
24. Leon, A. S., and Sanchez, O. A. (2001). Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(6), S502-S515.
25. Thompson, P. D., Buchner, D., Piña, I. L., Balady, G. J., Williams, M. A., Marcus, B. H., ... & Wenger, N. K. (2003). Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical

- Activity). Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 23(8), e42-e49.
26. Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports medicine*, 44, 211-221.
 27. Alayash AI, El-Hassan AM, Omer R, Bonaventura J (1988). Glycosylated haemoglobin: an indicator of long-term blood glucose in domestic sheep and goats. *Comparative Biochemistry and Physiology. A, Comparative Physiology*, 2, 229-231.
 28. Atay E, Hekim M. (2013). Yetişkin bireylerde bedensel etkinliğin sağlık üzerine etkileri. *Uluslar Arası Hakemli Spor ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 3:113-22
 29. Durstine, J. L. (2002). Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil*, 22, 385-398.
 30. Kraus, W. E. (2002). Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni
 31. Earnest, C. P., Artero, E. G., & Sui, X. (2013). Lee DC, Church TS, Blair SN: Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobics center longitudinal study. In *Mayo Clin Proc* (Vol. 88, No. 3, pp. 259-270).
 32. Dunn A, Marcus B, Kampert J, et al (1997). Reduction in cardiovascular disease risk factors: 6-month results from project active. *Prev Med*. 26(6):883-92.
 33. Kraus W, Houmard J, Duscha B, et al. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 347(19):1483-92.
 34. O'Donovan G, Owen A, Bird S, et al. (2005). Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol*. 98(5):1619-25.

Bölüm 14

Endokrin Bozucu Kimyasallar

Zehra Tuba KARAMAN¹

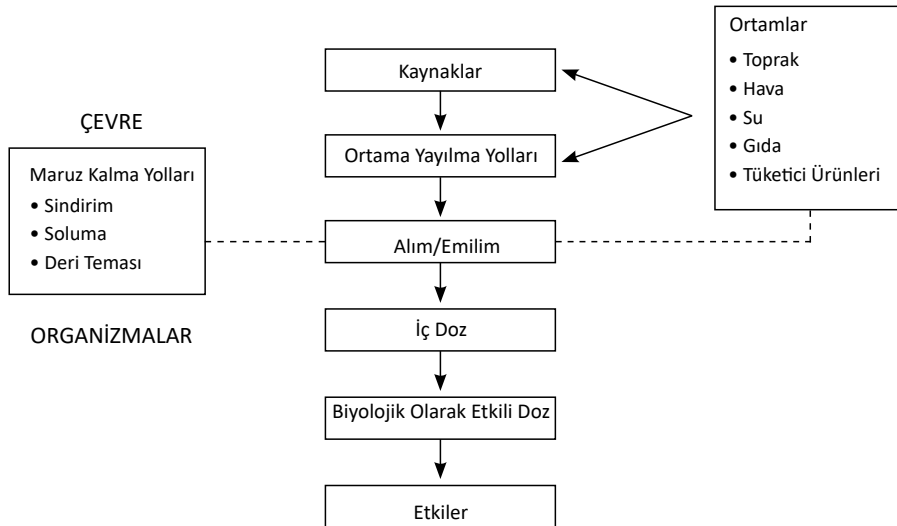
GİRİŞ

Endokrin bezler ve sistemin işlevini dolaylı veya doğrudan etkileyen, organizmaya veya alt soya geçerek olumsuz etkilere neden olan maddeler endokrin bozucular (EB) olarak tanımlanmıştır.^{1,2}

EB lar hayvansal veya bitkisel (fitoöstrojen) kaynaklı olabilmektedir. Bitkisel kaynaklıların yarı ömürleri kısa oldukları ve dokuda birikmeden vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etki oluşturmamaktadır. En iyi bilinen örnek fitoöstrojen olup zayıf östrojenik etki göstermektedir. Fakat daha yaygın olarak bilinenleri endokrin bozucu kimyasallardır (EBK). EBK çeşitli sektörlerde sık olarak kullanılabilirler (endüstri, sanayi, tarım, ilaç, ağır metal), so-

lunum, deri, kontamine gıda gibi yollarla maruziyet gösterebilmeleri^{3,4} ve adipoz dokuda uzun süre depolanabilmeleri^{5,6} nedeniyle insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler gösterebilmektedir. EBK küçük moleküler kütleli (<1000 Dalton) bileşikler olup yapılan çalışmalarda kan, idrar, semen, tükürük, süt, plasenta, amniyon sıvısında EBK 'lara rastlanılmıştır.

EBK'lar arasında endüstriyel olanlar [dioksinler, poliklorlu bifeniller (PKB'ler), polibromlu difenil eterler (PBDE) ve alkil fenoller], tarımsal olanlar (pestisitler, herbisitler, fungusitler ve insektisitler), ftalatlar, bisfenol A (BPA), ilaçlar (mitotan, ketokonazol, kardiyak glikozitler, nitrofuranlar, karbamazepin ve astazen) ve ağır metaller bulunur. Günümüzde, EBK'lerin sayısının 4000'in üzerinde olduğu tahmin



Şekil 1. Maruz kalma yolları^{3,4}

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., zkaraman@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6787-3752

KAYNAKLAR

- Kiess W, Haeussler G, Endocrine-disrupting chemicals - Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101566>
- 1994 Aug;102(8):676-679. doi: 10.1289/ehp.94102676
- E.R. Kabir, M.S. Rahman, I. Rahman, A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40, 241-258 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- P. Balaguer, V. Delfosse, M. Grimaldi, W. Bourguet, Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses. *Comptes Rendus Biologies* 340, 414-420 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2017.08.002>
- J.J. Heindel, R. Newbold, T.T. Schug, Endocrine disruptors and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 653-661 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.163>
- R.M. Sargis, Metabolic disruption in context: Clinical avenues for synergistic perturbations in energy homeostasis by endocrine disrupting chemicals. *Endocr. Disruptors* 3, e1080788 (2015). <https://doi.org/10.1080/23273747.2015.1080788>
- De Coster, S.; van Larebeke, N. Endocrine-disrupting chemicals: Associated disorders and mechanisms of action. *J. Environ. Public Health* 2012, 2012, 713696
- Russart, K.L.G.; Nelson, R.J. Light at night as an environmental endocrine disruptor. *Physiol. Behav.* 2018, 190, 82-89. [CrossRef]
- S.de Coster, N.van Larebeke,, Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J. Environ. Public Health* 2012, 1-52 (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/713696>
- T.T. Schug, A. Janesick, B. Blumberg, J.J. Heindel, Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J. Steroid Bio chem. Mol. Biol.* 127, 204-215 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2011.08.007>
- Diamanti-Kandarakis, E.; Bourguignon, J.P.; Giudice, L.C.; Hauser, R.; Prins, G.S.; Soto, A.M.; Zoeller, R.T.; Gore, A.C. Endocrine disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 2009, 30, 293-342.
- Diamanti-Kandarakis, E.; Palioura, E.; Kandarakis, S.A.; Koutsilieris, M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Horm. Metab. Res.* 2010, 42, 543-552.
- Fekete, C.; Lechan, R.M. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr. Rev.* 2014, 35, 159-194. [CrossRef] [PubMed]
- Triggiani, V.; Tafaro, E.; Giagulli, V.A.; Sabbà, C.; Resta, F.; Licchelli, B.; Guastamacchia, E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2009, 9, 277-294.
- Dumitrescu, A.M.; Refetoff, S. Inherited defects of thyroid hormone metabolism. *Ann. Endocrinol.* 2011, 72, 95-98.
- Council on Environmental Health; Rogan, W.J.; Paulson, J.A.; Baum, C.; Brock-Utne, A.C.; Brumberg, H.L.; Campbell, C.C.; Lanphear, B.P.; Lowry, J.A.; Osterhout, K.C.; et al. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: New information on an old problem. *Pediatrics* 2014, 133, 1163-1166.
- Montaño, M.; Cocco, E.; Guignard, C.; Marsh, G.; Hofmann, L.; Bergman, A.; Gutleb, A.C.; Murk, A.J. New approaches to assess the transthyretin binding capacity of bioactivated thyroid hormone disruptors. *Toxicol. Sci.* 2012, 130, 94-105.
- Ibhazehiebo, K.; Koibuchi, N. Thyroid hormone receptor-mediated transcription is suppressed by low dose phthalate. *Niger. J. Physiol. Sci.* 2011, 26, 143-149.
- J.D. Meeker, K.K. Ferguson, Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007-2008. *Environ. Health Perspect.* 119, 1396-1402 (2011). <https://doi.org/10.1289/ehp.1103582>
- International Agency for Research on Cancer Classifications. Available at <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>. [Accessed April 7, 2022].
- D. Cuomo, I. Porreca, G. Cobellis, R. Tarallo, G. Nassa, G. Falco, A. Nardone, F. Rizzo, M. Mallardo, C. Ambrosino, Car cinogenic risk and Bisphenol A exposure: A focus on molecular aspects in endoderm derived glands. *Mol. Cell. Endocrinol.* 457, 20-34 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.027>
- Hu, X.; Saunders, N.; Safley, S.; Smith, M.R.; Liang, Y.; Tran, V.; Sharma, J.; Jones, D.P.; Weber, C.J. Environmental chemicals and metabolic disruption in primary and secondary human parathyroid tumors. *Surgery* 2021, 169, 102-108.
- A.C. Pesatori, D. Consonni, M. Rubagotti, P. Grillo, P.A. Bertazzi, Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environ. Health* 8, 39 (2009). <https://doi.org/10.1186/1476069X-8-39>
- V.H. Dang, T.H. Nguyen, G.S. Lee, K.C. Choi, E.B. Jeung, In vitro exposure to xenoestrogens induces growth hormone transcription and release via estrogen receptor-dependent pathways in rat pituitary GH3 cells. *Steroids* 74, 707-714 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.03.002>
- J. Simard, J.-F. Hubert, T. Hosseinzadeh, F. Labrie, Stimulation of growth hormone release and synthesis by estrogens in rat anterior pituitary cells in culture. *Endocrinology* 119, 2004-2011 (1986). <https://doi.org/10.1210/endo-119-5-2004>
- A. Shah, C.G. Coburn, A. Watson-Siriboe, R. Whitley, A. Shahidzadeh, E.R. Gillard, R. Nichol, M. Leon-Olea, M. Gaertner, P.R.S. Kodavanti, M.C. Currás-Collazo, Altered cardiovascular reactivity and osmoregulation during hyperosmotic stress in adult rats developmentally exposed to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 256, 103-113 (2011).
- W. Brogan, Effects of carbon tetrachloride on adrenocortical structure and function in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 118-127 (1984). [https://doi.org/10.1016/0273-2745\(84\)90011-1](https://doi.org/10.1016/0273-2745(84)90011-1)

- g/10.1016/0041-008X (84)90082-6
28. Sargis, R.M. Metabolic disruption in context: Clinical avenues for synergistic perturbations in energy homeostasis by endocrine disrupting chemicals. *Endocr. Disruptors* 2015, 3, e1080788
 29. Hinson, J.P.; Raven, P.W. Effects of endocrine-disrupting chemicals on adrenal function. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 111–120.
 30. Foulds, C.E.; Trevino, L.S.; York, B.; Walker, C.L. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 445–457.
 31. R. Meli, A. Monnolo, C. Annunziata, C. Pirozzi, M.C. Ferrante, Oxidative stress and BPA toxicity: an antioxidant approach for male and female reproductive dysfunction. *Antioxidants* 9, 405 (2020). <https://doi.org/10.3390/antiox9050405>
 32. Quesada, I.; Fuentes, E.; Viso-Leon, M.C.; Soria, B.; Ripoll, C.; Nadal, A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17-beta estradiol rapidly activate transcription factor CREB1. *FASEB J.* 2002, 16, 1671–1673.
 33. Alonso-Magdalena, P.; Morimoto, S.; Ripoll, C.; Fuentes, E.; Nadal, A. The estrogenic effect of bisphenol-A disrupts-cell function in vivo and induces insulin-resistance. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114, 106–112.
 34. Alonso-Magdalena, P.; Laribi, O.; Roperio, A.B.; Fuentes, E.; Ripoll, C.; Soria, B.; Nadal, A. Low doses of bisphenol-A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic-cells through a non classical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ. Health Perspect.* 2005, 113, 969–977.
 35. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008, 51, 216–226.
 36. Cargnelutti, F.; Di Nisio, A.; Pallotti, F.; Sabovic, I.; Spaziani, M.; Tarsitano, M.G.; Paoli, D.; Foresta, C. Effects of endocrine disruptors on fetal testis development, male puberty, and transition age. *Endocrine* 2021, 72, 358–374.
 37. Gea, M.; Toso, A.; Bentivegna, G.N.; Buganza, R.; Ab-rigo, E.; De Sanctis, L.; Schilirò, T. Oestrogenic Activity in Girls with Signs of Precocious Puberty as Exposure Biomarker to Endocrine Disrupting Chemicals: A Pilot Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 14
 38. Polak, G.; Banaszewska, B.; Filip, M.; Radwan, M.; Wdowiak, A. Environmental Factors and Endometriosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 11025.
 39. Kawa, I.A.; Akbar, M.; Fatima, Q.; Mir, S.A.; Jeelani, H.; Manzoor, S.; Rashid, F. Endocrine disrupting chemical Bisphenol A and its potential effects on female health. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021, 15, 803–811.
 40. Rehman, S.; Usman, Z.; Rehman, S.; AlDraihem, M.; Rehman, N.; Rehman, I.; Ahmad, G. Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Transl. Androl. Urol.* 2018, 7, 490–503.]
 41. Fenichel, P.; Chevalier, N.; Lahlou, N.; Coquillard, P.; Wagner-Mahler, K.; Pugeat, M.; Panaia-Ferrari, P.; Brucker-Davis, F. Endocrine Disrupting Chemicals Interfere With Leydig Cell Hormone Pathways During Testicular Descent in Idiopathic Cryptorchidism. *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 786.
 42. Sharma, A.; Mollier, J.; Brocklesby, R.W.; Caves, C.; Jayasena, C.N.; Minhas, S. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod. Med. Biol.* 2020, 19, 243–253.
 43. Richter, C.A.; Birnbaum, L.S.; Farabollini, F.; Newbold, R.R.; Rubin, B.S.; Talsness, C.E.; Vandenberg, J.G.; Walser-Kuntz, D.R.; vomSaal, F.S. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol.* 2007, 24, 199–224.
 44. De Angelis, C.; Mazzella, M.; Pivonello, R. Interferenti endocrini e funzione gonadica: Focus su steroidogenesi testicolare e infertilità maschile. *L'Endocrinologo* 2022, 23, 52–60. [CrossRef]
 45. Fittipaldi, S.; Bimonte, V.M.; Soricelli, A.; Aversa, A.; Lenzi, A.; Greco, E.A.; Migliaccio, S. Cadmium exposure alters steroid receptors and proinflammatory cytokine levels in endothelial cells in vitro: A potential mechanism of endocrine disruptor atherogenic effect. *J. Endocrinol. Invest.* 2019, 42, 727–739.
 46. De Angelis, C.; Galdiero, M.; Pivonello, C.; Salzano, C.; Gianfrilli, D.; Piscitelli, P.; Lenzi, A.; Colao, A.; Pivonello, R. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod. Toxicol.* 2017, 73, 105–127.
 47. D. Cuomo, I. Porreca, G. Cobellis, R. Tarallo, G. Nassa, G. Falco, A. Nardone, F. Rizzo, M. Mallardo, C. Ambrosino, Carcinogenic risk and Bisphenol A exposure: A focus on molecular aspects in endoderm derived glands. *Mol. Cell. Endocrinol.* 457, 20–34 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.027>
 48. Sun W., Lei Y., Jiang Z., Wang K., Liu H., Xu T. (2024). BPA and low-Se exacerbate apoptosis and mitophagy in chicken pancreatic cells by regulating the PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway. *J. Adv. Res. PubMed PMID: 38311007. Epub 2024/02/05. eng. 10.1016/j.jare.2024.01.029*
 49. Ngalame N.N.O., Makia N.L., Waalkes M.P., Tokar E.J. Mitigation of Arsenic-Induced Acquired Cancer Phenotype in Prostate Cancer Stem Cells by miR-143 Restoration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2016;312:11–18. doi: 10.1016/j.taap.2015.12.013.
 50. Severson P.L., Tokar E.J., Vrba L., Waalkes M.P., Futscher B.W. Agglomerates of Aberrant DNA Methylation Are Associated with Toxicant-Induced Malignant Transformation. *Epigenetics.* 2012;7:1238–1248. doi: 10.4161/epi.22163.
 51. Kitamura M., Kasai A. Cigarette smoke as a trigger for the dioxin receptor-mediated signaling pathway. *Cancer Lett.* 2007;252:184–194. doi: 10.1016/j.canlet.2006.11.015.
 52. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.
 53. Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, Guasti L, Pampaloni B, Gronchi G, et al. Calcium intake in bone health: a focus on calcium-rich mineral waters. *Nutrients.* 2018;10:1930. doi: 10.3390/nu10121930.

54. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* 2016;4:16041. doi: 10.1038/boneres.2016.41
55. Suzuki N, Hattori A. Bisphenol A suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the cultured scales of goldfish. *Life Sci.* 2003;73:2237–47. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00603-9.
56. Shi X, Zhou B. The role of Nrf2 and MAPK pathways in PFOS-induced oxidative stress in zebrafish embryos. *Toxicol Sci.* 2010;115:391–400. doi: 10.1093/toxsci/kfq066.pkb
57. Alvarez-Lloret P, Lind PM, Nyberg I, Orberg J, Rodriguez-Navarro AB. Effects of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) on vertebral bone mineralization and on thyroxine and vitamin D levels in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett.* 2009;187:63–8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.01.030
58. Li L, Yang X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative Med Cell Longev.* (2018) 2018:7580707. doi: 10.1155/2018/7580707,

Bölüm 15

Diyabetli Evde Bakım Hastalarında Hemşirelik Bakımı

Şenay ÖZER¹

GİRİŞ

Diabetes Mellitus, insülinin salgılanmasındaki yetersizlik veya dokular tarafından kullanımındaki bozukluk sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (1). Patofizyolojik olarak insülin etkisinin azlığına bağlı olarak glukoz hücre içerisine alınamaz ve bu durum uzun vadede tüm organ sistemlerini etkileyen komplikasyonlarla sonuçlanabilir (2). Dünya genelinde prevalansı giderek artmakta olan diyabet, bireylerin yaşam kalitesini düşürmekte, komplikasyonlara neden olmakta ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 2030 yılına kadar diyabetin, tüm ölüm nedenleri arasında ilk 10 içerisinde yer alacağı öngörülmektedir (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayımlanan 2021 yılı raporuna göre, dünyada 20-79 yaş aralığında diyabetli birey sayısı 537 milyon olarak belirlenmiş olup, bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşması beklenmektedir (1,4).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması-II (TURDEP-II) verilerine göre ise ülkemizde diyabet sıklığı %13,5 olarak belirlenmiş ve bu oranın her yaş grubunda artış eğiliminde olduğu görülmüştür. Ayrıca, diyabetli bireylerin yaklaşık %45'inin tanı almamış olması, hastalığın sinsi seyri ve komplikasyonların geç dönemde fark edilmesine neden olmaktadır (5).

Diyabetin yönetiminde tedavi yalnızca medikal uygulamalarla sınırlı olmayıp; bireyin yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlaması, komplikasyonlardan korunması ve öz bakım becerilerini sürdürebilmesi

için sürekli hemşirelik desteğine ihtiyaç duyulmaktadır (6). Bu kapsam da hizmet veren evde sağlık hizmetleri, kronik hastalığı olan bireylerin düzenli takibini sağlamada ve bütüncül bakım sunmada önemli bir rol oynamaktadır (7). Evde bakım hizmetleri, bireyin sağlık durumunun hastane ortamına ihtiyaç duyulmadan evde sürdürülmesini ve geliştirilmesini amaçlayan sistematik, profesyonel ve bütüncül sağlık uygulamalarıdır. Bu hizmetlerin temel hedefi, bireyin bağımsızlık düzeyini artırmak, yaşam kalitesini korumak ve yeniden hastaneye yatış oranlarını azaltmaktır (8). Kronik hastalıklarda, özellikle diyabet gibi uzun süreli izlem gerektiren durumlarda, evde bakım hizmetleri bütüncül sağlık yaklaşımıyla ön plana çıkmaktadır (9).

Evde bakım hizmetleri, hemşirelik bilimi açısından temel sağlık hizmetlerinin birey merkezli, ulaşılabilir ve sürdürülebilir biçimde sunulmasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım hemşirelik mesleğinin koruyucu, iyileştirici ve rehabilite edici işlevleriyle doğrudan ilişkilidir. Özellikle kronik hastalıklarda, evde bakım hizmetleri hemşirenin sürekli izlem, danışmanlık, eğitim ve bireyselleştirilmiş bakım rollerini etkin bir şekilde uygulamasına olanak tanır. Hemşire, hastane dışı ortamlarda hastanın fizyolojik, psikolojik ve sosyal gereksinimlerini bütüncül olarak değerlendiren ilk sağlık profesyonelidir. Bu nedenle evde bakım, hemşireliğin uygulama alanlarını genişletmekte, otomizini güçlendirmekte ve multidisipliner ekip içinde koordinatör rolünü ön plana çıkarmaktadır (9,10). Hemşireler; sağlık değerlendirmesi, tedavi planının uygulanması, semptom yönetimi, hasta ve aile eğitimi gibi alanlarda aktif görev alırlar (11).

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık, Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, senay.ozer@ksbu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-5888-5815

- Sigara bırakma poliklinikleri ve psikosozal destek hizmetleri konusunda bireyi bilgilendirmek,
- İlaç veya nikotin replasman tedavisi gibi seçenekler için hekimle koordinasyon sağlamak (64).

Sigara kullanımı, makrovasküler komplikasyon riskini artırmakta, alkol kullanımı ise hipoglisemi riskini artırabilmektedir. Bu nedenle hemşireler, bireyleri bu alışkanlıkların zararları konusunda bilgilendirmeli, bırakma süreçlerinde danışmanlık hizmeti sunmalı ve gerekirse ilgili sağlık profesyonellerine yönlendirmelidir.

Diyabetli Evde Bakım Hastalarında Hemşirelik Bakımının Etkililiğinin Değerlendirilmesi

Diyabetes Mellituslu bireylerde evde sunulan hemşirelik hizmetlerinin etkililiği, hem klinik sonuçlar hem de hastaya özgü davranışsal ve psikosozal değişkenler üzerinden değerlendirilmelidir. Etkili bir hemşirelik bakımı, yalnızca glisemik kontrol sağlamaya yönelik teknik müdahalelerle sınırlı kalmayıp, bireyin yaşam tarzı değişikliklerini sürdürmesini kolaylaştıran, öz-yönetim kapasitesini artıran ve komplikasyon gelişimini önleyici bütüncül yaklaşımları kapsamalıdır (16; 65).

Etkililik değerlendirmesi yapılırken hem klinik göstergeler (örneğin HbA1c düzeyi, açlık ve tokluk kan şekeri, kan basıncı, vücut kitle indeksi), hem de öz-bakım davranışları, tedaviye uyum, hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi gibi göstergeler dikkate alınmalıdır (65). Bu kapsamda hemşirelerin düzenli izlem formları, bireyselleştirilmiş bakım planları ve eğitim müdahalelerinin etkinliğini belgeleyen yapılandırılmış değerlendirme araçları kullanmaları önerilmektedir.

Ayrıca, evde bakım hemşirelerinin müdahaleleriyle bireyin öz-etkililik düzeyinde, problem çözme yetisinde ve psikolojik uyumunda artış gözlenmesi, hemşirelik bakımının uzun vadeli başarısını destekleyen göstergelerdir (66,67). Hemşirelik müdahalelerinin ölçülebilir etkilerini değerlendirmek, yalnızca bireysel bakım kalitesini artırmakla kalmaz; aynı zamanda sağlık politikalarının yönlendirilmesi, kaynak tahsisi ve evde bakım modellerinin yeniden yapılandırılması açısından da önemlidir.

SONUÇ

Diyabetes Mellituslu bireylerde evde bakım hemşireliği, yalnızca glisemik kontrolün sağlanmasıyla sınırlı kalmayan; bireyin yaşam tarzı değişimlerini destekleyen, öz-yönetim kapasitesini geliştiren ve diyabete bağlı komplikasyonların önlenmesine katkı sunan bütüncül bir sağlık yaklaşımıdır. Bu bakım modeli; bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal yönlerden kapsamlı değerlendirilmesini, bireyselleştirilmiş hemşirelik planlarının uygulanmasını ve düzenli izlem süreçlerinin yapılandırılmasını gerektirmektedir. Evde bakım hizmetleri kapsamında hemşirelerin uyguladığı eğitim, danışmanlık ve klinik izlem stratejileri, diyabet yönetiminde bireylerin tedaviye uyumunu artırmakta, öz-etkililik düzeylerini güçlendirmekte ve yaşam kalitesine doğrudan katkı sağlamaktadır.

Etkililik değerlendirmelerinde yalnızca klinik göstergeler değil; aynı zamanda bireylerin öz-bakım davranışları, problem çözme becerileri, psikosozal uyum düzeyleri ve hasta memnuniyeti gibi parametrelerin de dikkate alınması önemlidir. Bu bağlamda hemşirelik bakımının izlenebilirliğini ve sürdürülebilirliğini artırmak amacıyla yapılandırılmış değerlendirme araçlarının kullanılması önerilmektedir.

Güncel kanıtlar göstermektedir ki, hemşire liderliğinde yürütülen evde bakım hizmetleri, diyabetli bireylerde komplikasyon risklerini azaltmakta, hastaneye yeniden yatış oranlarını düşürmekte ve maliyet etkin sağlık sonuçları yaratmaktadır. Bu nedenle evde bakım hemşirelerinin yetkinliklerinin güçlendirilmesi, multidisipliner ekip ile iş birliğinin artırılması ve politika düzeyinde desteklenmeleri, diyabetle mücadelede kalıcı başarıların sağlanabilmesi için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. (2024). *Standards of care in diabetes—2024*. *Diabetes Care*, 47(Suppl 1), S1–S306. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>
2. International Diabetes Federation. (2023). *IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care*. <https://www.idf.org>
3. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10. baskı). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition

- on_2021.pdf Shrivastava, S. R.,
4. World Health Organization. (2023). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
 5. Satman, İ., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincçag, N., ... & Karsidag, K. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169–180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>
 6. Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2013). Role of self-care in management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-14>
 7. Villar, M., Pérez-San-Gregorio, M. A., Martín-Rodríguez, A., & de los Ángeles Aguilera-Alcaraz, M. (2021). The impact of home care programs on quality of life and patient satisfaction in chronic diseases: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3430. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073430>
 8. World Health Organization. (2022). *Framework for countries to achieve an integrated continuum of long-term care*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062585>
 9. Aylaz, R., & Hacıhasanoğlu Aşlar, R. (Eds.). (2024). *Halk sağlığı hemşireliği ve uygulamaları*. Akademi Basın ve Yayıncılık
 10. Melnyk, B. M., & Fineout-Overholt, E. (2019). *Evidence-based practice in nursing & healthcare: A guide to best practice* (4th ed.). Wolters Kluwer.
 11. Yılmaz, M., & Çilingir, D. (2020). Hemşirelikte etik karar verme süreci ve klinik uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Ethics*, 2(1), 1–8. <https://doi.org/10.5336/nursethic.2020-75980>
 12. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2010). *Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge*. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Yonergeler/Saglik_Bakanliginca_Sunulan_Evde_Saglik_Hizmetlerinin_Uygulama_Usul_ve_Esasları_Hakkında_Yönerge.pdf
 13. Kıskaç, N., & Girgin, B. (2022). Evde sağlık hizmetlerinin dün, bugün ve hemşirelerin rolü. *Yüksek Bilim ve Hekim Dergisi*, 26(3), 119–123. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ybhd/issue/74820/1164742>
 14. Bayraktar, N., & Akyol, A. D. (2021). Evde sağlık hizmetlerinde hemşirelik uygulamaları. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 29(1), 65–74. <https://doi.org/10.26650/FNJD.2021.976946>
 15. Çelik, S., Akyüz, A., & Kardaş Özdemir, F. (2020). Kronik hastalıklarda evde bakım hizmetlerinde hemşirenin rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 184–192.
 16. Powers, M. A., Bardsley, J., Cypress, M., Funnell, M. M., Harms, D., Hess Fischl, A., ... & Vivian, E. (2020). Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: A consensus report. *The Diabetes Educator*, 46(4), 350–369. <https://doi.org/10.1177/0145721720930959>
 17. Rhee, M. K., Slocum, W., Ziemer, D. C., Culler, S. D., Cook, C. B., El-Kebbi, I. M., ... & Phillips, L. S. (2015). Patient adherence improves glycemic control. *The Diabetes Educator*, 41(5), 574–584. <https://doi.org/10.1177/0145721715584969>
 18. Haas, L., Maryniuk, M., Beck, J., Cox, C. E., Duker, P., Edwards, L., ... & Youssef, G. (2012). National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care*, 35(11), 2393–2401. <https://doi.org/10.2337/dc12-1707>
 19. Chan, J. C. N., Lim, L. L., Wareham, N. J., Shaw, J. E., Orchard, T. J., Zhang, P., & Lau, E. S. H. (2020). The Lancet Commission on diabetes: Using data to transform diabetes care and patient lives. *The Lancet*, 396(10267), 2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)
 20. Korytkowski, M. T., Munshi, M. N., & Umpierrez, G. E. (2020). Management of type 2 diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 43(12), 2809–2825. <https://doi.org/10.2337/dc20-1616>
 21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2022). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
 22. American Diabetes Association. (2024). 7. Diabetes technology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl 1), S126–S144. <https://doi.org/10.2337/dc24-S007>
 23. American Diabetes Association. (2024). 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl 1), S50–S64. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>
 24. Hortensius, J., Kleefstra, N., Slingerland, R. J., Logtenberg, S. J. J., Groenier, K. H., & Bilo, H. J. G. (2011). Self-monitoring of blood glucose: The use of the first or the second drop of blood. *Diabetes Care*, 34(3), 556–560. <https://doi.org/10.2337/dc10-1694>
 25. Funnell, M. M., Brown, T. L., Childs, B. P., Haas, L. B., Hoseney, G. M., Jensen, B., ... & Weiss, M. A. (2010). National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*, 33(Suppl 1), S89–S96. <https://doi.org/10.2337/dc10-S089>
 26. Kelly, A. M., McAlpine, R., Kyle, E., & Klim, S. (2018). Venous blood glucose testing and its relevance in primary care. *Primary Care Diabetes*, 12(6), 486–491. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.06.002>
 27. Miller, Virginia G. PhD, APRN, FNP-BC. Alternate site testing for diabetes self-care. *Nursing Made Incredibly Easy!* 19(5):p 6-10, September/October 2021. | DOI: 10.1097/01.NME.0000767272.59341.14
 28. Mansour, A., Mousa, M., Abdelmannan, D., Tay, G., Hassoun, A., & Alsafar, H. (2023). Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome-wide association analyses. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1143067. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143067>
 29. Huang, E. S., Basu, A., O'Grady, M., & Capretta, J. C. (2016). Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. *Diabetes Care*, 32(12), 2225–2229. <https://doi.org/10.2337/dc08-1725>

30. Rothman, R. L., Montori, V. M., Cherrington, A., & Pignone, M. P. (2020). Perspective: The role of numeracy in health care. *Journal of Health Communication*, 13(6), 583-595. <https://doi.org/10.1080/10810730802281791>
31. Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2018). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2237-2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
32. Singh, N., Armstrong, D. G., & Lipsky, B. A. (2020). Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 293(2), 217-228. <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.217>
33. Hingorani, A., LaMuraglia, G. M., Henke, P., Meissner, M. H., Loretz, L., Zinszer, K. M., ... & Society for Vascular Surgery. (2016). The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of Vascular Surgery*, 63(2 Suppl), 3S-21S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.003>
34. Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 49(2), 106-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2024). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>
36. Kim G., Mancin, S., Pantanetti, P., Nguyen, C. T. T., Morales Palomares, S., Biondini, F., Sguanci, M., & Petrelli, F. (2024). Lifestyle medicine case manager nurses for type two diabetes patients: An overview of a job description framework—A narrative review. *Diabetology*, 5(4), 375-388. <https://doi.org/10.3390/diabetology5040029>
37. American Diabetes Association. (2024). 13. Older adults: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S244-S257. <https://doi.org/10.2337/dc24-S013>
38. Kim, H. S., & Lee, K. H. (2021). Effects of an electronic medical records-linked diabetes self-management program on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 36(1), 106-114. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.36.1.106>
39. Murphy-Lavoie, H. M., Ramsey, A., Nguyen, M., & Singh, S. (2021). *Diabetic foot infections*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553110/>
40. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Promoting eye health: Clinical guidance for health care providers*. <https://www.cdc.gov/diabetes/hcp/clinical-guidance/promote-eye-health.html>
41. Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
42. American Diabetes Association. (2024). *Diabetes and your feet*. <https://diabetes.org/health-wellness/diabetes-and-your-feet/foot-care-tips>
43. Centers for Disease Control and Prevention. (2025, May 15). *Take care of your feet for a lifetime*. U.S. Department of Health & Human Services. <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/healthy-feet.html>
44. Kalaycı, Ö., & Arkadaşları. (2020). Diyabetli hastaların ayak bakımı ve diyabetik ayak hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Türk Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2(2), 98-107. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/812660>
45. Boulton, A. J., Armstrong, D. G., Kirsner, R. S., Attinnger, C. E., Lavery, L. A., Lipsky, B. A., ... & Wukich, D. K. (2018). Diagnosis and management of diabetic foot complications. *American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations*. <https://doi.org/10.2337/db20182>
46. Yolaçan İşeri, U. D. C. (2019). Tıbbi beslenme tedavisinde karbonhidrat sayımının yeri. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, 7(3), 28-31. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/776531>
47. Aktaş, Y., & Çoban, C. (2023). Diyabet ve Egzersiz. *Özgür Yayınları*. <https://www.ozguruyayinlari.com/site/catalog/download/635/3147/7146>
48. Sağlık Bakanlığı. (2014). *Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi*. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Fiziksel_Aktivite_Rehberi.pdf
49. Sağlık Bakanlığı. (2014). *Erişkin Diyabetli Bireyler İçin Eğitimci Rehberi*. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Diyabetli-Bireyler-Icin-Egitimci-Rehberi.pdf>
50. Yılmaz, M., & Yıldız, M. (2019). Tip 2 diyabet riski ve hastalık sürecinde uyku rolü. *DEÜHFED*, 12(3), 241-248. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/753220>
51. Kaya, A., & Yıldız, M. (2022). Tip 2 diyabetli bireylerde uyku kalitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3), 123-130. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gsbdb>
52. Sağlık Bakanlığı. (2023). *Uyku hijyeni bilgilendirme kılavuzu*. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. <https://hsgm.saglik.gov.tr>
53. Işıklı, H., Aştı, T., & Bayındır Çevik, A. (2023). Tip 2 Diyabetlilerde anksiyete durumu ve yeme davranışının uyku kalitesi üzerine etkisi: Kesitsel bir çalışma. *Turkish Journal of Diabetes Nursing*, 1(1), 45-52. <https://tjdn.org>
54. Kaya, A., & Yıldız, M. (2022). Tip 2 Diyabetli Bireylerde Uyku Kalitesi ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişki. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3), 123-130. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3794229>
55. Polonsky, W. H., Fisher, L., Hessler, D., & Edelman, S. V. (2022). Understanding and addressing diabetes distress: Practical strategies for clinicians. *Clinical Diabetes*, 40(1), 22-29. <https://doi.org/10.2337/cd20-0063>
56. Bahadır, G., & Eroğlu, K. (2020). Diyabetli bireylerde psikososyal durumun glisemik kontrol üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 12(2), 180-188. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-diyabetli-bireylerde-psikososyal-durumun-glise>

- mik-kontrol-uzerine-etkisi-91020.html
57. Miller, C. K., Weinhold, K. R., & Marrero, D. G. (2023). Addressing psychological distress in diabetes care. *Diabetes Spectrum*, 36(1), 22–30. <https://doi.org/10.2337/ds22-0015>
 58. Battezzati, A., Dall'Asta, M., Beneduce, A., & Leone, A. (2021). The interaction of sleep, stress, and diet in type 2 diabetes. *Nutrients*, 13(3), 984. <https://doi.org/10.3390/nu13030984>
 59. Altınok, H., & Kahraman, S. (2022). Diyabetli bireylerde sosyal destek ve öz-yönetim davranışları arasındaki ilişki. *Türk Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(1), 45–53. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tdod>
 60. World Health Organization. (WHO), (2022). *Global report on diabetes*. <https://www.who.int/publications/item/9789241565257>
 61. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Smoking and diabetes*. <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/diabetes.html>
 62. American Diabetes Association. (2024). 4. Lifestyle behavior: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S56–S62. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>
 63. Sattar, N., Preiss, D., & McMurray, J. J. V. (2021). Alcohol and type 2 diabetes: An evolving story. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(5), 280–292. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00032-7)
 64. Aydemir, Ö., & Demir, B. (2020). Hemşirelerin sigara bırakma danışmanlığına ilişkin bilgi ve tutumları. *Journal of Psychiatric Nursing*, 11(2), 107–115. <https://doi.org/10.14744/phd.2020.99092>
 65. Karaca, S. (2020). Diyabet eğitimi ve hemşirenin rolü. *Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 25–36. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2017208>
 66. Çağlar, S., Öztaş, D., & Ertem, M. (2024). Evde uygulanan sağlık inanç modeli temelli hemşirelik girişimlerinin diyabetlilerin sağlık inançları ve öz etkililiğine etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma. *Türk Diyabet Hemşireliği Dergisi*, 2(1), 25–36.
 67. Kang, J.-S., Park, J.-H., & Han, J.-W. (2020). Effect of psychological insulin resistance, diabetes distress, and diabetes self-efficacy on the insulin therapy adherence of patients with type 2 diabetes: An analysis based on the actor-partner interdependence model. *Korean Journal of Adult Nursing*, 32(2), 167–178. <https://doi.org/10.7475/kjan.2020.32.2.167>

Bölüm 16

Mikrobiyota İle Endokrin Sistem Arasındaki İlişki

Merih ŞİMŞEK¹
Hülya ŞİMŞEK²

GİRİŞ

İnsan vücudundaki en büyük ekosistem bağırsak mikrobiyotasıdır. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve miktarı insan sağlığını farklı yönlerden önemli ölçüde etkilemektedir. Bazı bilim otoriteleri bağırsak mikrobiyotasını “ayrı bir organ” hatta “ikinci beyin” olarak adlandırmaktadır. Böylece, bağırsak mikrobiyotası ve insan biyolojik mekanizmaları birbirini çift yönlü etkilediği fikri genel kabul görmüştür. Bağırsak mikrobiyotası insan vücudunda sindirim sistemi yanında endokrin sistem, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi gibi sistemleride büyük ölçüde etkilediği düşünülmektedir. Bu bilgilere göre bilim dünyasının, bağırsak mikrobiyomunu oluşturan tüm mikroorganizmaları yeniden dikkatle gözden geçirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudundaki gıdaların işlenmesi, sindirilmesi, vitamin sentezi ve patojen mikroorganizmaların gastrointestinal sisteme yerleşmesinin engellenmesi gibi insan sağlığı için büyük öneme sahip metabolik ve yapısal işlevleri yerine getirmektedir (1,2,3,4,5,6,7,8,9).

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistem dışında çeşitli organ ve sistemlerinde işlevlerini etkilemektedir. Bu noktadan bakıldığında bağırsak mikrobiyotasın tıpkı bir endokrin organ gibi görev üstlendiği, adeta hormonlar gibi işlev gören birçok biyolojik faktör ürettiği görülebilmektedir. Kan dolaşımına salınan bu biyokimyasal faktörler, beyin ve enterik sinir sistemi dahil bir çok organa ulaşabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, farklı sistemler üzerine etkili olan

bir çok humoral faktör üretir. Bunun yanında, dolaylı mekanizmalarla komplike endokrin sistem düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının, bir organ olarak kabul edilmesi gerektiği fikri kabul görmüştür (6,9,10).

Mikrobiyota androjen, progesteron, tetosteron, insülin ve östrojen gibi birçok hormonla etkileşime girerek endokrin sistemin regülasyonunu sağlamaktadır. Bağırsak mikrobiyomunda oluşacak bir disbiyozis sonucu hormonal dengenin bozulması ve buna bağlı olarak polikistik over sendromu, sorunlu gebelik komplikasyonları ve kansere kadar gidebilen çeşitli hastalıklara neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu hormonlar, mikroorganizmalar ile konak arasındaki etkileşime katılarak hücre çoğalması, apoptoz, inflamasyon ve beyin fonksiyonları gibi bir dizi önemli fizyolojik olayda rol alırlar. Böylece, insan mikrobiyomu döllenme ve doğum sırasında bile üreme sürecindeki tüm aşamaları etkiler (11,12,13,14,15).

Cinsiyet hormonları ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkinin daha fazla anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Şu ana kadar yapılmış olan mevcut çalışmalar da cinsiyete bağlı farklılıkların bağırsak mikrobiyomunda farklı etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Başka teorilere göre bağırsak mikrobiyotası cinsiyet hormonlarının seviyelerini, sinir-endokrin eksenini arasındaki etkileşimler vasıtasıyla regüle ettiği savunulmaktadır. Bu bilgilere göre, mikrobiyom ve hormonal sistem arasında dönüşülebilir çift yönlü bir etkileşim olduğu söylenebilmektedir (5).

¹ Doç. Dr. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., smerih16@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2484-5609

² Prof. Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., hsimsek_tr@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8636-9033

Yüksek lipopolisakkarit düzeyinin neden olduğu kronik inflamasyona yol açan PKOS'un temel belirtileri olan insülin direncini ve hiperandrojenizmi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (105,106,107,108,109,110).

SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotası son zamanlarda ikinci beyin olarak nitelendirilmektedir. Bu flora bakteri kompozisyonunun bozulması ve denge için de olması yani disbiyoz durumunun bir çok hastalıkla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Fekal transplantasyon dahil olmak üzere mikrobiyotaya kompozisyonunun düzenlenmesi ile ilişkili probiyotik formülasyonları bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Sağlıklı ve çeşitli hastalığı olan insanlarda mikrobiyotaya kompozisyon farklılıklarının daha iyi anlaşılması ve hastalık gelişimi ile ilişkisinin bilimsel verilerle ortaya çıkarılmasının ileride birçok hastalığın daha etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlayabilir. Bu tedavi süreçlerinin insan sağlığına daha az olumsuz etkileri olacağı da bilinmektedir. Ayrıca, mikrobiyotanın insan sağlığı içinde olumlu bir denge içinde olması için yeni davranış ve beslenme alışkanlıklarının öğrenilmesi ve uygulamaya konulması insanların ileride daha az hastalanması ve daha sağlıklı yaşamalarını da sağlayabilir.

Bugüne kadar yapılmış ve hala yapılmaya devam eden mikrobiyotaya araştırmaları bağırsak mikrobiyotası ve endokrin sistemi arasındaki ilişkiyi açıklamaya devam etmektedir. Mikrobiyotanın tam olarak anlaşılması derinleştikçe hormonlar üzerindeki etkileri de tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş olacaktır.

Bakterilerin hormonları bağışıklık sistemi aracılığıyla etkileyerek dolaylı ya da doğrudan yollarla etkileyebileceği açıklanmıştır. Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların özellikle ürettikleri metabolikler insan hormon seviyeleri üzerinde düzenleyici bir görevi olması kuvvette muhtemeldir. Bu bulgular endokrin ile ilişkili hastalıklar ve hormonal aktivite ile ortaya çıkan otoimmün hastalıklar gibi durumlar için yeni tedavilerin geliştirilmesinde kullanılabilecektir.

Bu bilgiler ışığında, insan sağlığını iyileştirmek için mikrobiyotanın düzenlenmesi açısından ve dolayısıyla hormonların düzenlenmesini sağlamak açısından hastaların eğitimi ve beslenme alışkanlıklarındaki

değişikliklerin önemini vurgulamak gerekmektedir. Bu bağlamda, özellikle mikrobiyotaya ve endokrin arasındaki ilişkiyi kullanarak insanların yaşam kalitesini arttırmaya ve kişiselleştirilmiş çözümler sunmaya yönelik sağlık politikaları geliştirilmesi insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Blumberg R, Powrie F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey. *Sci Transl Med*. 2012; 6:4(137): 137rv7. doi: 10.1126/scitranslmed.3004184.
2. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, et al. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(1): 9-16. doi:10.1016/j.bbi.2009.05.058
3. Neish AS. Mucosal immunity and the microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(1): 28-32. doi:10.1513/AnnalsATS.201306-161MG
4. Grenham S, Clarke G, Cryan J, et al. Brain-gut-Microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011; 2: 94. doi:10.3389/fphys.2011.00094
5. He S, Li H, Yu Z, et al. The Gut Microbiome and Sex Hormone-Related Diseases. *Front. Microbiol*. 2021; 12: 711137. doi: 10.3389/fmicb.2021.711137
6. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol*. 2013; 218: 37-47. doi:10.1530/JOE-13-0131
7. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2004; 12: 14-20. doi:10.1016/j.tim.2003.11.004
8. Freestone PP, Sandrini SM, Haigh RD, et al. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol*. 2008; 16: 55-64. doi:10.1016/j.tim.2007.11.005
9. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology*. 2014; 28: 1221-1238. doi:10.1210/me.2014-1108
10. Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Med Hypotheses*. 2010; 74: 634-638. doi:10.1016/j.mehy.2009.10.025
11. Flak MB, Neves JF, Blumberg RS. Immunology. Welcome to the microgenderome. *Science*. 2013; 339(6123): 1044-5. doi: 10.1126/science.1236226.
12. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533
13. Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol*. 2005; 67(1): 335-376. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120151
14. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285): 59-65. doi:10.1038/nature08821
15. Franasiak JM, Scott RT. Introduction: microbiome in human reproduction. *Fertil Steril*. 2015; 104(6): 1341-

1343. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.021
16. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Rubio-Zarapuz A, et al. Microbiota Implications in Endocrine-Related Diseases: From Development to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2024; 12(1): 221. doi: 10.3390/biomedicines12010221.
17. Gibbons SM, Gilbert JA. Microbial Diversity-Exploration of Natural Ecosystems and Microbiomes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2015; 35: 66–72. 18. Clapp M, Aurora N, Herrera L, et al. Gut Microbiota's Effect on Mental Health: The Gut-Brain Axis. *Clin. Pract.* 2017; 7: 987. doi:10.4081/cp.2017.987
19. Thursby, E.; Juge, N. Introduction to the Human Gut Microbiota. *Biochem. J.* 2017; 474: 1823–1836. doi:10.1042/BCJ20160510
20. Ecklu-Mensah G, Gilbert J, Devkota S. Dietary Selection Pressures and Their Impact on the Gut Microbiome. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 13: 7–18. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.07.009
21. Degroot AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22: 1137–1150. doi:10.1097/MIB.0000000000000750
22. Conlon MA, Bird AR. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*. 2015; 7: 17–44. doi:10.3390/nu7010017
23. Suzuki TA, Ley RE. The Role of the Microbiota in Human Genetic Adaptation. *Science*. 2020; 370: 1180. doi:10.1126/science.aaz6827
24. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500(7464): 585–588. doi:10.1038/nature12480
25. Wu Z, Tian E, Chen Y, et al. Gut microbiota and its roles in the pathogenesis and therapy of endocrine system diseases. *Microbiol Res.* 2023; 268: 127291. doi: 10.1016/j.micres.2022.127291.
26. Gwak MG, Chang SY. Gut-Brain Connection: Microbiome, Gut Barrier, and Environmental Sensors. *Immune Netw.* 2021; 16;21(3): e20. doi: 10.4110/in.2021.21.e20.
27. Uzbay T. Germ-free animal experiments in the gut microbiota studies. *Curr Opin Pharmacol.* 2019; 49: 6–10. doi:10.1016/j.coph.2019.03.016
28. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28(2): 203–209. PMID: 25830558
29. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *J Infect.* 2015; 71(1): 112–20. doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.027.
30. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr. Med.* 2018; 17: 28–32. PMID: 31043907
31. Gao X, Lin SH, Ren F, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat Commun.* 2016; 7(1): 11960. doi:10.1038/ncomms11960
32. Chao J, Coleman RA, Keating DJ, et al. Gut Microbiome Regulation of Gut Hormone Secretion. *Endocrinology*. 2025; 166(4): bqaf004. doi: 10.1210/endo/bqaf004.
33. Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(2): 121–131. doi:10.1038/nrmicro1817
34. Demigne C, Morand C, Levrat MA, et al. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br J Nutr.* 1995; 74(2): 209–219. doi:10.1079/bjn19950124
35. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(1): 67–72. doi:10.1079/PNS2002207
36. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011; 13(5): 517–526.31. doi:10.1016/j.cmet.2011.02.018
37. Wang GY, Qin SL, Zheng YN, et al. Propionate promotes gluconeogenesis by regulating mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway in calf hepatocytes. *Anim Nutr.* 2023; 15: 88–98. doi:10.1016/j.aninu.2023.07.001
38. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Res.* 2017; 1(1): 3–9. doi:10.1016/j.livres.2017.05.001
39. Staels B, Fonseca VA. Bile acids and metabolic regulation: mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care.* 2009; 32(2): 237–245. doi:10.2337/dc09-S355
40. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014; 41(2): 296–310. doi:10.1016/j.immuni.2014.06.014
41. Ye L, Bae M, Cassilly CD, et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(2): 179–196. doi:10.1016/j.chom.2020.11.011
42. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013; 39(2): 372–385. doi:10.1016/j.immuni.2013.08.003
43. Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev.* 2010; 34(4): 426–444. doi:10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x
44. Zhou Y, Chen Y, He H, et al. The role of the indoles in microbiota-gut-brain axis and potential therapeutic targets: A focus on human neurological and neuropsychiatric diseases. *Neuropharmacology*. 2023; 15;239:109690. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109690.
45. Smith T. A modification of the method for determining the production of indol by bacteria. *J Exp Med.* 1897; 2(5): 543–7. doi: 10.1084/jem.2.5.543.
46. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018; 61 (3): 357–371. https://doi.org/10.1007/s 12020-018-1605-5.
47. Garrett W. Immune recognition of microbial metabolites. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(2): 91–92. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0252-2.
48. Chen Q, Ren R, Zhang Q, et al. Coptis chinensis Franch polysaccharides provide a dynamically regulation on intestinal microenvironment, based on the intestinal flora and mucosal immunity. *J Ethnopharmacol.* 2021; 1;267:113542. doi: 10.1016/j.jep.2020.113542.
49. Obata Y, Castañó Á, Boeing S, et al. Neuronal prog-

- ramming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature*. 2020;578(7794):284-289. doi:10.1038/s41586-020-1975-8
50. Su Y, Li J, Wu L, Kuang H. Polysaccharides from TCM herbs exhibit potent anti-obesity effect by mediating the community structure of gut microbiota. *Pharmazie*. 2021; 76(10):473-479. doi:10.1691/ph.2021.1463
 51. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(12):2824-2827. doi:10.1007/s00125-006-0465-3
 52. Gao Y, Davis B, Zhu W, et al. Short-chain fatty acid butyrate, a breast milk metabolite, enhances immature intestinal barrier function genes in response to inflammation in vitro and in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021; 320(4): 521-530. doi:10.1152/ajpgi.00279.2020
 53. Sorini C, Cosorich I, Lo Conte M, et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(30): 15140-15149. doi:10.1073/pnas.1814558116
 54. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013; 504(7480): 451-455. doi:10.1038/nature12726
 55. Tong Y, Tang J. *Candida albicans* infection and intestinal immunity. *Microbiol Res*. 2017;198:27-35. doi:10.1016/j.micres.2017.02.002
 56. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017; 26(1): 110-130. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.008
 57. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35240. doi:10.1371/journal.pone.0035240
 58. Mariño E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2017; 18(11): 1271. doi: 10.1038/ni117-1271c.].
 59. Pitocco D, Di Leo M, Tartaglione L, et al. The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(3): 1548-1562. doi:10.26355/eurrev_202002_20213
 60. Liu J, Li Y, Sun C, et al. Geniposide reduces cholesterol accumulation and increases its excretion by regulating the FXR-mediated liver-gut crosstalk of bile acids. *Pharmacol Res*. 2020;152:104631. doi:10.1016/j.phrs.2020.104631
 61. Kurita N, Yamashiro K, Kuroki T, et al. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(12):2505-2520. doi:10.1177/0271678X19899577
 62. Gangi E, Kapatral V, El-Azami El-Idrissi M, et al. Characterization of a recombinant *Yersinia enterocolitica* lipoprotein; implications for its role in autoimmune response against thyrotropin receptor. *Autoimmunity*. 2004; 37(6-7): 515-520. doi:10.1080/08916930410001728074
 63. Zhang J, Zhang F, Zhao C, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine*. 2019; 64(3): 564-574. doi:10.1007/s12020-018-1831-x
 64. Zhou L, Li X, Ahmed A, et al. Gut microbe analysis between hyperthyroid and healthy individuals. *Curr Microbiol*. 2014; 69(5): 675-680. doi:10.1007/s00284-014-0640-6
 65. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016; 7:185. doi:10.3389/fmicb.2016.00185
 66. Su X, Zhao Y, Li Y, et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(12): 1521-1535. doi:10.1042/CS20200475
 67. Çatak J, Yıldırım Servi E, Memiş N. Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2021; (31): 275-291. doi.org/10.31590/ejosat.935513
 68. Breton J, Tannoune N, Lucas N, et al. Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab*. 2016; 23(2): 324-334. doi:10.1016/j.cmet.2015.10.017
 69. Crunkhorn S. Metabolic disorders: Safe cannabinoid receptor modulators in sight?. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(10): 749. doi:10.1038/nrd3851
 70. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*. 2016; 22(10): 1079. doi:10.1038/nm.4185
 71. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012; 336(6086): 1268-73. doi:10.1126/science.1223490
 72. Hasani-Ranjbar S, Larijani B. Human Microbiome as an approach to personalized medicine. *Altern Ther Health Med*. 2017; 23(6): 8-9. PMID: 28987073
 73. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(12): 6578-83. doi:10.1073/pnas.95.12.6578
 74. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*. 2012; 336(6086): 1255-62. doi:10.1126/science.1224203
 75. Kuntz TM, Gilbert JA. Introducing the microbiome into precision medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2017; 38(1): 81-91. doi:10.1016/j.tips.2016.10.001
 76. Mallick H, Ma S, Franzosa EA, et al. Experimental design and quantitative analysis of microbial community multiomics. *Genome Biol*. 2017; 18(1): 228. doi:10.1186/s13059-017-1359-z
 77. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307(5717): 1915-20. doi:10.1126/science.1104816
 78. Shirvani Rad S, Nikkhah A, Orvatinia M, et al. Gut microbiota: a perspective of precision medicine in endocrine disorders. *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19(2): 1827-1834. doi:10.1007/s40200-020-00593-2
 79. Riscuta G, Xi D, Pierre-Victor D, et al. Diet, Microbiome, and Epigenetics in the Era of Precision Medicine. *Methods Mol Biol*. 2018; 1856: 141-156.

- doi:10.1007/978-1-4939-8751-1_8
80. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009; 324(5931): 1190–2. doi:10.1126/science.1171700
 81. Jiang W, Lu G, Gao D, et al. The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 943408. doi:10.3389/fendo.2022.943408
 82. Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep*. 2016; 6: 20602. doi:10.1038/srep20602
 83. Tong S, Zhang P, Cheng Q, et al. The role of gut microbiota in gout: Is gut microbiota a potential target for gout treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1051682. doi:10.3389/fcimb.2022.1051682
 84. Raftogianis R, Creveling C, Weinshilboum R, et al. Estrogen metabolism by conjugation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000; (27): 113–124. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024234
 85. Shen RL, Dang XY, Dong JL, et al. Effects of oat β -glucan and barley β -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats. *J Agric Food Chem*. 2012; 60(45): 11301–11308. doi:10.1021/jf302824h
 86. Flores R, Shi J, Fuhrman B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med*. 2012; 10: 253. doi:10.1186/1479-5876-10-253
 87. Secky L, Svoboda M, Klameth L, et al. The sulfatase pathway for estrogen formation: targets for the treatment and diagnosis of hormone-associated tumors. *J Drug Deliv*. 2013; 2013: 957605. doi:10.1155/2013/957605
 88. Chase D, Goulder A, Zenhausem F, et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(1): 190–200. doi:10.1016/j.ygyno.2015.04.036
 89. Laviolette LA, Garson K, Macdonald EA, et al. 17 β -estradiol accelerates tumor onset and decreases survival in a transgenic mouse model of ovarian cancer. *Endocrinology*. 2010; 151(3): 929–938. doi:10.1210/en.2009-0602
 90. Van Eldere J, Robben J, De Pauw G, et al. Isolation and identification of intestinal steroid-desulfating bacteria from rats and humans. *Appl Environ Microbiol*. 1988; 54(8): 2112–2117. doi:10.1128/aem.54.8.2112-2117.1988
 91. Kodama S, Hosseinpour F, Goldstein JA, et al. Liganded pregnane X receptor represses the human sulfotransferase SULT1E1 promoter through disrupting its chromatin structure. *Nucleic Acids Res*. 2011; 39(19): 8392–8403. doi:10.1093/nar/gkr458
 92. Purohit A, Woo LW, Potter BV. Steroid sulfatase: a pivotal player in estrogen synthesis and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 340(2): 154–160. doi:10.1016/j.mce.2011.06.012
 93. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(4):415–425. doi:10.1007/s00223-017-0331-y
 94. De Martinis M, Ginaldi L, Allegra A, et al. The Osteoporosis/Microbiota Linkage: The Role of miRNA. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(23): 8887. doi:10.3390/ijms21238887
 95. Li L, Rao S, Cheng Y, et al. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. *Microbiologyopen*. 2019; 8(8): e00810. doi:10.1002/mbo3.810
 96. Ohlsson C, Sjögren K. Osteomicrobiology: A New Cross-Disciplinary Research Field. *Calcif Tissue Int*. 2018; 102(4): 426–432. doi:10.1007/s00223-017-0336-7
 97. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017; 5(4): e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208
 98. Waterhouse M, Hope B, Krause L, et al. Vitamin D and the gut microbiome: a systematic review of in vivo studies. *Eur J Nutr*. 2019; 58(7): 2895–2910. doi:10.1007/s00394-018-1842-7
 99. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016; 126(6): 2049–2063. doi:10.1172/JCI86062
 100. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535(7610): 65–74. doi:10.1038/nature18847
 101. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, et al. Food Allergy Insights: A Changing Landscape. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020; 68(2): 8. doi:10.1007/s00005-020-00574-6
 102. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, et al. Food Allergies and Ageing. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(22): 5580. doi:10.3390/ijms2022558
 103. Ellur G, Sukhdeo SV, Khan MT, et al. Maternal high protein-diet programs impairment of offspring's bone mass through miR-24-1-5p mediated targeting of SMAD5 in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78(4): 1729–1744. doi:10.1007/s00018-020-03608-6
 104. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, et al. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1474. doi:10.3390/ijms21041474
 105. Neuman H, Debelius JW, Knight R, et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev*. 2015; 39(4): 509–521. doi:10.1093/femsre/fuu010
 106. Mayorga-Ramos A, Barba-Ostria C, Simancas-Racines D, et al. Protective role of butyrate in obesity and diabetes: New insights. *Front Nutr*. 2022; 9: 1067647. doi:10.3389/fnut.2022.1067647
 107. Petrillo T, Semprini E, Tomatis V, et al. Putative Complementary Compounds to Counteract Insulin-Resistance in PCOS Patients. *Biomedicines*. 2022; 10(8): 1924. doi:10.3390/biomedicines10081924
 108. Sun Y, Gao S, Ye C, et al. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1142041. doi:10.3389/fcimb.2023.1142041
 109. Amisi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes*. 2022; 13(3): 129–149. doi:10.4239/wjd.v13.i3.129
 110. Martínez-Montoro JI, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, et al. Role of the Gut Microbiome in Beta Cell and Adipose Tissue Crosstalk: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 869951. doi:10.3389/fendo.2022.869951

Bölüm 17

Özellikli Gruplarda Fiziksel Aktivite Miktarı Konusunda Kanıta Dayalı Halk Sağlığı Önerileri

Ramazan SAĞLAN¹

GİRİŞ

Aerobik fiziksel aktivite: Vücudun büyük kaslarının uzun bir süre boyunca ritmik bir şekilde hareket ettiği aktivitedir. Aerobik aktivite, dayanıklılık aktivitesi olarak da adlandırılır ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirir. Aerobik fiziksel aktivite örnekleri arasında yürüme, koşma, yüzme ve bisiklete binme sayılabilir.

Metabolic equivalent of task (MET): Fiziksel aktivitelerin yoğunluğunu ifade eden fizyolojik bir ölçüdür. Bir MET, bir bireyin dinlenme halindeyken harcadığı enerji eşdeğeridir.

Hafif yoğunluklu fiziksel aktivite: 1,5 ile 3 MET arasındadır, yani enerji maliyeti o kişi için dinlenme halindeki enerji harcamasının 3 katından daha az olan

aktivitelerdir. Buna yavaş yürüme, banyo yapma veya kalp atış hızında veya solunum hızında önemli bir artışa neden olmayan diğer aktiviteler dahil olabilir.

Orta yoğunlukta fiziksel aktivite: Mutlak bir ölçekte, orta yoğunluk, dinlenme yoğunluğunun 3 ile 6 katı arasında gerçekleştirilen fiziksel aktiviteyi ifade eder. Bireyin kişisel kapasitesine göre, orta yoğunluklu fiziksel aktivite genellikle 0-10 arasında bir ölçekte 5 veya 6'dır.

Yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite: Mutlak bir ölçekte, şiddetli yoğunluk, 6.0 veya daha fazla MET'te gerçekleştirilen fiziksel aktiviteyi ifade eder. Bir bireyin kişisel kapasitesine göre, şiddetli yoğunluklu fiziksel aktivite genellikle 0-10 arasında bir ölçekte 7 veya 8'dir (1).

Önemli Bilgiler	
Fiziksel Aktivitenin Önemi	Düzenli fiziksel aktivite, önemli fiziksel ve zihinsel sağlık yararları sağlar.
Yetişkinlerde Sağlık Faydaları	Kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesine ve yönetimine katkıda bulunurken, depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltır. Beyin sağlığını iyileştirir ve genel iyilik haline olumlu yönde katkıda bulunur.
Çocuklar ve Ergenlerde Faydalar	Kemik sağlığını destekler. Kasların sağlıklı büyümesini ve gelişimini desteklerken, motor ve bilişsel gelişimi iyileştirir.
Fiziksel Aktivite Düzeyleri	Yetişkinlerin %31'i ve ergenlerin %80'i önerilen fiziksel aktivite düzeylerine ulaşamamaktadır.
Küresel Hedefler	2010 yılına kıyasla, 2030'a kadar %15 fiziksel hareketsizlikte azalma hedeflenmektedir.
Ekonomik Maliyet	Fiziksel hareketsizlik düzeyleri azaltılmazsa, 2020-2030 yılları arasında fiziksel hareketsizliğin sağlık sistemlerine maliyetinin yaklaşık 300 milyar ABD doları (yılda yaklaşık 27 milyar ABD doları) olacağı tahmin edilmektedir.

¹ Uzm. Dr., Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü, dr.ramazansaglan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9865-7729

Kas Güçlendirici Aktivite:	Tüm ana kas gruplarını içeren, orta ya da daha yüksek yoğunlukta egzersizler haftada en az 2 gün yapılmalı.	Güçlü öneri, Orta düzey kanıt
Yaşlı Bireyler için Fonksiyonel Egzersiz:	Haftada en az 3 gün, denge ve kuvveti geliştiren çeşitli bileşenlerden oluşan egzersizler yapılmalı (düşmeleri önlemek ve işlevsel kapasiteyi artırmak için).	Güçlü öneri, Orta düzey kanıt
Ek Sağlık Yararları için Aktivite Artışı:	Orta yoğunluklu aktivite 300 dakikadan fazla, ya da yüksek yoğunluklu aktivite 150 dakikadan fazla, veya eşdeğer kombinasyonu yapılabilir.	Koşullu öneri, Orta düzey kanıt

Engelli Yetişkinlere Özel Sedanter Davranış Önerileri		
Öneri Başlığı	Açıklama	Kanıt Düzeyi
Sedanter Zamanın Azaltılması	Engelli bireyler, sedanter zamanlarını sınırlamalıdır. Düşük yoğunluklu dahi olsa fiziksel aktivite ile değiştirilmesi sağlık yararı sağlar.	Güçlü öneri Düşük kanıt
Aktivite Düzeyinin Artırılması	Sedanterliğin zararlı etkilerini azaltmak için, engelli bireyler orta-yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite düzeylerini önerilenin üzerine çıkarmaya çalışmalıdır.	Güçlü öneri Düşük kanıt

- Kardiyovasküler hastalık gelişimi
- Kanser gelişimi
- Tip 2 diyabet gelişimi

Engelli yetişkinler için biraz fiziksel aktivite yapmak hiç yapmamaktan iyidir. Engelli yetişkinler, küçük miktarlarda fiziksel aktivite yaparak başlamalıdır. Zamanla sıklığını, yoğunluğunu ve süresini kademeli olarak artırmalıdır. Engelli yetişkinlerin, kendileri için uygun aktivite türünü ve miktarını belirlemeye yardımcı olması için bir sağlık uzmanına danışması gerekebilir (1).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. (2020). ISBN: 9789240015128. p. 47-73.
2. World Health Organization. Physical Activity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
3. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. World Health Organization, 2019.
4. World Health Organization. Physical Activity. <https://www.who.int/multi-media/details/who-guidelines-on-physical-activity-and-sedentary-behaviour>
5. Sternfeld, B. Physical Activity and Pregnancy Outcome. *Sports Med.* 23, 33-47 (1997). <https://doi.org/10.2165/00007256-199723010-00004>.
6. Yalçın, Hatice, and Murat Tekin. Assessing the knowledge level of pregnant about the exercises during pregnancy. *Journal of Human Sciences* 10.1 (2013): 24-33.
7. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2018.
8. Du MC, Ouyang YQ, Nie XF, Huang Y, Redding SR. Effects of physical exercise during pregnancy on maternal and infant outcomes in overweight and obese pregnant women: a meta-analysis. *Birth.* 2019;46(2):211-21.
9. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(21):1367-75.
10. Davenport MH, Ruchat SM, Sobierajski F, Poitras VJ, Gray CE, Yoo C, et al. Impact of prenatal exercise on maternal harms, labour and delivery outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2019;53(2):99-107.
11. Beetham KS, Giles C, Noetel M, Clifton V, Jones JC, Naughton G. The effects of vigorous intensity exercise in the third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019/08/09 ed2019. p.281.
12. Davenport MH, McCurdy AP, Mottola MF, Skow RJ, Meah VL, Poitras VJ, et al. Impact of prenatal exercise on both prenatal and postnatal anxiety and depressive

- symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(21):1376–85.
13. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, et al. Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer. *Ca-Cancer J Clin.* 2019;69(6):468–84.
 14. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065–79.
 15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DEJ, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Pregnancy.* 2018;71:e13–e115.
 16. Professional Associations for Physical Activity. Physical activity in the prevention and treatment of disease. Swedish National Institute of Public Health; 2010.
 17. World Health Organization. Implementation tools: package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2013.
 18. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical activity and mortality in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI Cancer Spectrum,* 2019.
 19. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Borenskie KF, Arora RC, Umpierre D, et al. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2018/06/28 ed2018. p.2127–42.
 20. Cao M, Quan M, Zhuang J. Effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardiorespiratory fitness in children and adolescents: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019/05/06 ed2019.
 21. Liu Y, Ye W, Chen Q, Zhang Y, Kuo CH, Korivi M. Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA1c and insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(1).
 22. Heissel A, Zech P, Rapp MA, Schuch FB, Lawrence JB, Kangas M, et al. Effects of exercise on depression and anxiety in persons living with HIV: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2019;126:109823.
 23. O'Brien KK, Tynan AM, Nixon SA, Glazier RH. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC Infect Dis.* 2016;16.
 24. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:940, Ankara 2014
 25. Centers for Disease Control. Disability and Health. <https://www.cdc.gov/disability-and-health/conditions/physical-activity.html>
 26. Şenlik, Muhammed Kurban, and Esra Atılğan. “Hafif zihinsel engelli adölesanlarda düzenli egzersiz programının motor beceriler üzerine etkisi.” *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation* 6.3 (2019): 140-148.
 27. Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R, Carvalho AF, Hallgren M, Koyanagi A, et al. Exercise as medicine for mental and substance use disorders: a meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med.* 2019/09/22 ed2019.
 28. Centers for Disease Control. Disability and Health. <https://www.cdc.gov/disability-and-health/articles-documents/physical-activity-for-people-with-disability.html>
 29. Morris, Patrick J.. Physical Activity Recommendations for Children and Adolescents with Chronic Disease. *Current Sports Medicine Reports* 7(6):p 353-358, November 2008. | DOI:10.1249/JSR.0b013e31818f0795.
 30. Centers for Disease Control. Disability and Health. <https://www.cdc.gov/disability-and-health/about/index.html>
 31. Campbell E, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018/06/25 ed2018. p.55–63.
 32. Manca A, Dvir Z, Deriu F. Meta-analytic and scoping study on strength training in people with multiple sclerosis. *J Strength Cond Res.* 2018/09/08 ed2019. p.874–89.
 33. Patterson KK, Wong JS, Prout EC, Brooks D. Dance for the rehabilitation of balance and gait in adults with neurological conditions other than Parkinson's disease: a systematic review. *Heliyon.* 2018/06/05 ed2018. p.e00584.
 34. Dos Santos Delabary M, Komeroski IG, Monteiro EP, Costa RR, Haas AN. Effects of dance practice on functional mobility, motor symptoms and quality of life in people with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2017/10/06 ed2018. p. 727-35.
 35. Cugusi L, Manca A, Dragone D, Deriu F, Solla P, Secci C, et al. Nordic walking for the management of people with Parkinson disease: a systematic review. *Pm R.* 2017/07/12 ed2017. p.1157–66.
 36. Stuckenschneider T, Askew CD, Meneses AL, Baake R, Weber J, Schneider S. The effect of different exercise modes on domain-specific cognitive function in patients suffering from Parkinson's Disease: a systematic review of randomized controlled trials. *J Parkinsons Dis.* 2019/02/12 ed2019. p. 73-95.
 37. Alphonsus KB, Su Y, D'Arcy C. The effect of exercise, yoga and physiotherapy on the quality of life of people with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019/04/03 ed2019. p.188–95.
 38. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in

- Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018/09/28 ed2018. p.124–44.
39. Krogh J, Hjorthoj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open*. 2017/09/21 ed2017. p.e014820.
40. Maiano C, Hue O, Morin AJS, Lepage G, Tracey D, Moullec G. Exercise interventions to improve balance for young people with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018/09/20 ed2018. p.406–18.
41. Maiano C, Hue O, Lepage G, Morin AJS, Tracey D, Moullec G. Do exercise interventions improve balance for children and adolescents with Down Syndrome? A systematic review. *Phys Ther*. 2019/05/16 ed2019. p.507–18.

Bölüm 18

Hormonal Tedavilerde İlaç Taşıyıcısı Olarak Nanopartiküllerin Kullanımı

Saadet ÇELİKÖZLÜ¹

NANOTEKNOLOJİ

Nanoteknoloji, maddenin atom ve moleköl ölçeğinde, yani 1 ila 100 nanometre (nm) aralığında incelenmesi, tasarlanması ve kullanılmasıyla ilgilenen bir bilim ve mühendislik dalıdır. Nanoteknolojinin temel amacı, malzemelerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini nano ölçekte değiştirerek yeni işlevler kazandırmak ve daha etkili, hafif, güçlü, iletken veya biyouyumlu materyaller geliştirmektir. Bu amaçlar doğrultusunda, tıp ve biyoteknoloji (ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği, kanser tedavisi, yara iyileştirici nanofiberler, vb.), elektronik (daha küçük ve hızlı transistörler, enerji tasarruflu ekranlar, vb.), malzeme bilimi (süper hafif ve dayanıklı malzemeler, nano-kaplamalar, vb.), enerji (güneş panelleri, hidrojen depolama, batarya geliştirme, vb.), ve çevre teknolojileri (su arıtma, hava filtreleme, kirleticilerin tespiti, vb.) alanlarında nanoteknolojinin geniş kullanım alanları bulunmaktadır (1).

Nanomalzemeler, yüzey etkileri ve kuantum fenomenleri nedeniyle farklı davranırlar. Termal, mekanik, manyetik, elektronik, katalitik ve optik özellikler açısından üstün özelliklere sahiptirler. Küçük boyutlarından dolayı geniş yüzey alanına, kütle birimi başına yüksek parçacık sayısına sahiptirler. Bu sayede nanomalzemeler daha hızlı kimyasal tepkimeye girerler. Ayrıca nanomalzemelerin optik, manyetik ve elektriksel özellikleri genellikle makroskobik hallerinden farklıdır. Bu sayede yenilikçi çözümler üretilmesinde sıklıkla kullanılırlar. Özellikle, ilaç dağıtımı, görüntüleme, teşhis ve hedefli terapi dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için tıbbi araştırmalarda kullanılmaktadırlar (2).

İLAÇ TAŞINIMINDA NANO BOYUTLU TAŞIYICILARIN KULLANIMI

Nanoteknoloji alanı, bilimsel araştırma ve ürün geliştirme açısından hızla ilerlemekte ve çeşitli uygulamalarda önemli ilerlemelere yol açmaktadır. Nanoteknolojinin hassas ilaç iletimindeki potansiyel uygulamaları ile nanopartiküller taşıyıcı olarak hareket ettirilerek ilaçları vücuttaki hedeflenen hücrelere veya dokulara taşırlar. Yüzey özelliklerinin değiştirilmesi, nanopartiküllerin sağlıklı hücreler üzerindeki etkilerini sınırlarken anormal hücreleri seçici olarak hedeflemesini sağlar. Rejeneratif tıpta, nanopartiküller potansiyel olarak doku mühendisliğinde kullanılan iskeleler olarak hizmet edebilir veya yaralı dokuların onarımını ve yenilenmesini kolaylaştırmak için sinyal molekülleri için taşıyıcı olarak hareket edebilir (3).

Nanopartikül aracılı ilaç taşıma sistemleri, ilaç tedavilerinin etkinliğini ve özgüllüğünü artırma potansiyelleri nedeniyle önemli ilgi görmektedir. Bu sistem ilaçların iletimini ve biyoyararlanımını iyileştirmek için umut verici bir yaklaşım sunar (4).

Nano boyutlu ilaç taşıyıcılarının diğer ilaç sistemlerine göre birçok avantajları bulunmaktadır (5);

- Nanotaşıyıcıların kullanımı, istenmeyen ilaç reaksiyonlarını azaltır ve terapötik sonuçları geliştirir.
- Nano boyutlu taşıyıcılar, ilaçları kapsülleyerek çözünürlüklerini iyileştirir ve vücutta daha iyi emilimlerine olanak tanır.
- Kapsüllenmiş ilaçları vücudun zorlu ortamında bozulmaktan ve metabolizma etkilerinden korur. Bu koruma, ilacın daha fazlasının hedef bölgeye sağlam ve aktif bir formda ulaşmasını ve ilacın biyoyararlanımının artmasını sağlar.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Gıda İşleme Bölümü, saadet.celikozlu@dpu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9825-6458

lasyon ve NP'lerden salınımı sırasında stabil kaldığı belirlenmiştir (164).

SOMATOSTATİNİN NANO TAŞIYICILAR İLE TAŞINMASI

Somatostatin, çeşitli endokrin sistemlere karşı inhibitör etki gösteren bir nöropeptittir. Merkezi büyüme hormonu salınımını inhibe edici etkisine ek olarak, birçok endokrin ve ekzokrin salgıyı (insülin, glukagon, pankreas polipeptidi, pankreas enzimi ve bikarbonat), kolesistokinin ve sekretin yanıtlarını baskılar ve gastrointestinal hareketliliği ve kan akışını azaltır. Somatostatin, salgılama, hücre bölünmesi, çoğalma ve apoptoz gibi temel süreçleri düzenleme yeteneğine sahip bir hormon olarak kabul edilir. Kan dolaşımındaki kısa yarı ömürleri (1–3 dakika) nedeniyle doğal olarak oluşan somatostatinlerin sentetik türevleri tasarlanmıştır. Bu bağlamda, oktreotid, vapreotid ve lanreotid gibi klinik olarak mevcut oktapeptit analogları, kanser hücrelerindeki spesifik somatostatin reseptörlerine bağlanarak hücre çoğalmasını engelleyebilmektedirler. Somatostatin analog tedavisinin hedefi tümör hücrelerini öldürmek veya büyümesini engellemektir (165).

Yapılan bir çalışmada, oktreotid yüklü PCL/PEG NP'leri hazırlandı. Oktreotid NP'leri BON-1 hücrelerinin çoğalması üzerinde negatif etkiye sahip olmuştur. *In vivo* biyodağılım çalışmaları, tümörde serbest oktreotide kıyasla önemli miktarda oktreotid NP birikimi olduğunu göstermiştir. Oktreotid NP'leri, serbest oktreotide göre tümör büyümesini daha etkili bir şekilde engellemiştir. MTT sitotoksisite testi, oktreotid NP'lerinin, birlikte kültürlenmiş normal hücrelere zarar vermeden oktreotidi BON-1 hücrelerine spesifik olarak iletebildiği gözlemlenmiştir. Oktreotidin yüklü PCL/PEG nanoformülasyonunun, artırılmış geçirgenlik ve tutulma (EPR) etkisi nedeniyle yüksek tümör tutulumu gösterdiği ve daha sonra peptit ligandının sst2 reseptörüne hedeflenebildiği ve böylece tümör büyüme inhibisyonunu artırdığı sonucuna varılmıştır. NP'lerin tümöre seçici girişi, hem *in vivo* hem de *in vitro* yan etkilerin azaltılmasını da sağlamıştır (165).

KAYNAKLAR

1. Yusuf A, Almotaury ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Al-dughaim MS. Nanoparticles as drug delivery systems: a review of the implication of nanoparticles' physicochemical properties on responses in biological systems. *Polymers (Basel)*; 2023;15: 1596. doi: 10.3390/polym15071596.
2. Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Chaudhry QA. Complementary definition of nanomaterial. *Nano Today*; 2010;5: 165–168. doi: 10.1016/j.nantod.2010.03.004.
3. van Staden D, Gerber M, Lemmer HJR. The application of nano drug delivery systems in female upper genital tract disorders. *Pharmaceutics*; 2024;16: 1475. doi: 10.3390/pharmaceutics16111475.
4. Chandrakala V, Aruna V, Angajala G. Review on metal nanoparticles as nanocarriers: current challenges and perspectives in drug delivery systems. *Emergent Mater*; 2022;5: 1593–1615. doi: 10.1007/s42247-021-00335-x.
5. Sim S, Wong N. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomed. Reports*; 2021;14: 42. doi: 10.3892/br.2021.1418.
6. Choi YH, Han HK. Nanomedicines: Current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics. *J. Pharm. Investig*; 2018;48: 43–60. doi: 10.1007/s40005-017-0370-4.
7. Afsharzadeh M, Hashemi M, Mokhtarzadeh A, Abnous K, Ramezani M. Recent advances in co-delivery systems based on polymeric nanoparticle for cancer treatment. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol*; 2018;46: 1095–1110. doi: 10.1080/21691401.2017.1376675.
8. Elumalai K, Srinivasan S, Shanmugam A. Review of the efficacy of nanoparticle-based drug delivery systems for cancer treatment. *Biomed. Technol*; 2024; 5: 109–122. doi: 10.1016/j.bmt.2023.09.001.
9. Visan AI, Popescu-Pelin G, Socol G. Degradation behavior of polymers used as coating materials for drug delivery—a basic review. *Polymers (Basel)*; 2021;13: 1272. doi: 10.3390/polym13081272.
10. Karimi M, Eslami M, Sahandi-Zangabad P, Mirab F, Farajisafiloo N, Shafaei Z, Ghosh D, Bozorgomid M, Dashkhaneh F, Hamblin MR. pH sensitive stimulus-responsive nanocarriers for targeted delivery of therapeutic agents. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*; 2016;8: 696–716. doi: 10.1002/wnan.1389.
11. Li J, Wang Q, Xia G, Adilijiang N, Li Y, Hou Z, Fan Z, Li J. Recent advances in targeted drug delivery strategy for enhancing oncotherapy. *Pharmaceutics*; 2023;15: 2233. doi: 10.3390/pharmaceutics15092233.
12. Salih ARC, Farooqi HMU, Amin H, Karn PR, Meghani N, Nagendran S. Hyaluronic acid: comprehensive review of a multifunctional biopolymer. *Futur. J. Pharm. Sci*; 2024;10: 63. doi: 10.1186/s43094-024-00636-y.
13. Sonam Dongsar T, Tsering Dongsar T, Molugulu N, Annadurai S, Wahab S, Gupta N, Kesharwani P. Targeted therapy of breast tumor by PLGA-Based nanostructures: The versatile function in doxorubicin delivery. *Environ. Res*; 2023;233: 116455. doi: 10.1016/j.envres.2023.116455.

14. Kudelkina VV, Gerasimov AD, Kosyreva AM, Alekseeva AI, Makarova OV. PLGA polymers and doxorubicin for the treatment of malignant gliomas in adults: An overview. *Open Med. Chem. J.*; 2025;19. doi: 10.2174/0118741045346445250111104531.
15. Fan CY, Wang SW, Chung C, Chen JY, Chang CY, Chen YC, Hsu TL, Cheng TJR, Wong CH. Synthesis of a dendritic cell-targeted self-assembled polymeric nanoparticle for selective delivery of mRNA vaccines to elicit enhanced immune responses. *Chem. Sci.*; 2024;15: 11626–11632. doi: 10.1039/D3SC06575H.
16. Nouruzi E, Hosseini SM, Asghari B, Mahjoub R, Zare EN, Shahbazi MA, Kalhori F, Arabestani MR. Effect of poly (lactic-co-glycolic acid) polymer nanoparticles loaded with vancomycin against staphylococcus aureus biofilm. *BMC Biotechnol.*; 2023;23: 39. doi: 10.1186/s12896-023-00811-8.
17. Song YH, De R, Lee KT. Emerging strategies to fabricate polymeric nanocarriers for enhanced drug delivery across blood-brain barrier: An overview. *Adv. Colloid Interface Sci.*; 2023;320: 103008. doi: 10.1016/j.cis.2023.103008.
18. Kosksi T, Bustos-Salgado P, Rejeb M, Selmi A, Debbabi N, Espinoza LC, Sosa L, Silva-Abreu M, Calpena AC, Chekir-Ghedira L. Development of Polymeric nanoparticles loaded with phlomis crinita extract: A promising approach for enhanced wound healing. *Int. J. Mol. Sci.*; 2025;26: 2124. doi: 10.3390/ijms26052124.
19. Wang J, Li B, Qiu L, Qiao X, Yang H. Dendrimer-based drug delivery systems: History, challenges, and latest developments. *J. Biol. Eng.*; 2022;16: 18. doi: 10.1186/s13036-022-00298-5.
20. Santos A, Veiga F, Figueiras A. Dendrimers as pharmaceutical excipients: Synthesis, properties, toxicity and biomedical applications. *Materials (Basel)*; 2019;13: 65. doi: 10.3390/ma13010065.
21. Rahdari T, Mahdavi-mehr M, Ghafouri H, Ramezanpour S, Ehtesham S, Asghari SM. Advancing triple-negative breast cancer treatment through peptide decorated solid lipid nanoparticles for paclitaxel delivery. *Sci. Rep.*; 2025;15: 6043. doi: 10.1038/s41598-025-90107-y.
22. Omidian H, Gill EJ, Cubeddu LX. Lipid nanoparticles in lung cancer therapy. *Pharmaceutics*; 2024;16: 644. doi: 10.3390/pharmaceutics16050644.
23. Wilson B, Geetha KM. Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*; 2022;74: 103553. doi: 10.1016/j.jddst.2022.103553.
24. Kon E, Elia U, Peer D. Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine. *Curr. Opin. Biotechnol.*; 2022;73: 329–336. doi: 10.1016/j.copbio.2021.09.016.
25. Mistry N, Bandyopadhyaya R, Mehra S. Enhancement of antimycobacterial activity of rifampicin using mannose-anchored lipid nanoparticles against intramacrophage mycobacteria. *ACS Appl. Bio Mater.*; 2022;5: 5779–5789. doi: 10.1021/acsabm.2c00796.
26. Singh CP, Rai PK, Kumar M, Tiwari V, Tiwari A, Sharma A, Sharma K. Emphasis on Nanostructured lipid carriers in the ocular delivery of antibiotics. *Pharm. Nanotechnol.*; 2024;12: 126–142. doi: 10.2174/2211738511666230727102213.
27. Sandhu SK, Kumar S, Raut J, Singh M, Kaur S, Sharma G, Roldan TL, Trehan S, Holloway J, Wahler, G, et al. Systematic development and characterization of novel, high drug-loaded, photostable, curcumin solid lipid nanoparticle hydrogel for wound healing. *Antioxidants*; 2021;10: 725. doi: 10.3390/antiox10050725.
28. Miao L, Daozhou L, Ying C, Qibing M, Siyuan Z. A resveratrol-loaded nanostructured lipid carrier hydrogel to enhance the anti-UV irradiation and anti-oxidant efficacy. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*; 2021;204: 111786. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111786.
29. Mehta M, Bui TA, Yang X, Aksoy Y, Goldys EM, Deng W. Lipid-based nanoparticles for drug/gene delivery: An overview of the production techniques and difficulties encountered in their industrial development. *ACS Mater.*; 2023;3: 600–619. doi: 10.1021/acsmaterialsau.3c00032.
30. Xu L, Wang X, Liu Y, Yang G, Falconer RJ, Zhao CX. Lipid nanoparticles for drug delivery. *Adv. NanoBiomed Res.*; 2022;2. doi: 10.1002/anbr.202100109.
31. De Leo V, Maurelli AM, Giotta L, Catucci L. Liposomes containing nanoparticles: preparation and applications. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*; 2022;218: 112737. doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112737.
32. Chen J, Hu S, Sun M, Shi J, Zhang H, Yu H, Yang Z. Recent Advances and clinical translation of liposomal delivery systems in cancer therapy. *Eur. J. Pharm. Sci.*; 2024;193: 106688. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106688.
33. Hussein HA, Abdullah MA. Novel drug delivery systems based on silver nanoparticles, hyaluronic acid, lipid nanoparticles and liposomes for cancer treatment. *Appl. Nanosci.*; 2022;12: 3071–3096. doi: 10.1007/s13204-021-02018-9.
34. Wan R, Liu S, Feng X, Luo W, Zhang H, Wu Y, Chen S, Shang X. The revolution of exosomes: From biological functions to therapeutic applications in skeletal muscle diseases. *J. Orthop. Transl.*; 2024;45: 132–139. doi: 10.1016/j.jot.2024.01.001.
35. Dilsiz N. Exosomes as new generation vehicles for drug delivery systems. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*; 2024;95: 105562. doi: 10.1016/j.jddst.2024.105562.
36. Zeng H, Guo S, Ren X, Wu Z, Liu S, Yao X. Current strategies for exosome cargo loading and targeting delivery. *Cells*; 2023;12: 1416. doi: 10.3390/cells12101416.
37. Gao J, Li A, Hu J, Feng L, Liu L, Shen Z. Recent Developments in isolating methods for exosomes. *Front. Bioeng. Biotechnol.*; 2023;10. doi: 10.3389/fbioe.2022.1100892.
38. Basyoni AE, Atta A, Salem MM, Mohamed TM. Harnessing exosomes for targeted drug delivery systems to combat brain cancer. *Cancer Cell Int.*; 2025;25: 150. doi: 10.1186/s12935-025-03731-z.
39. Geng JX, Lu YF, Zhou JN, Huang B, Qin Y. Exosome technology: A novel and effective drug delivery system in the field of cancer therapy. *World J. Gastrointest. Oncol.*; 2025;17. doi: 10.4251/wjgo.v17.i3.101857.
40. Kandimalla R, Saeed M, Tyagi N, Gupta RC, Aqil F.

- Exosome-based approaches in the management of Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 2023;144: 104974. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104974.
41. Jiang M, Zhang K, Meng J, Xu L, Liu Y, Wei R. Engineered exosomes in service of tumor immunotherapy: From optimizing tumor-derived exosomes to delivering CRISPR/Cas9 system. *Int. J. Cancer*; 2025;156: 898–913. doi: 10.1002/ijc.35241.
 42. Chen L, Zhang J, Huang Y, Zhang X, Zhang G, Kong S, Gao J, Zhang X, Ding B. Drug delivery systems based on dendritic-cell-derived exosomes. *Pharmaceutics*; 2025;17: 326. doi: 10.3390/pharmaceutics17030326.
 43. Sun D, Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, Miller D, Zhang HG. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol. Ther.*; 2010;18: 1606–1614.
 44. Xiang X, Chen J, Jiang T, Yan C, Kang Y, Zhang M, Xiang K, Guo J, Jiang G, Wang C, et al. Milk-derived exosomes carrying siRNA-keap1 promote diabetic wound healing by improving oxidative stress. *Drug Deliv. Transl. Res.*; 2023;13: 2286–2296. doi: 10.1007/s13346-023-01306-x.
 45. Kaltbeitzel J, Wich PR. Protein-based nanoparticles: from drug delivery to imaging, nanocatalysis and protein therapy. *Angew. Chemie Int. Ed*; 2023;62. doi: 10.1002/anie.202216097.
 46. Sadeghi S, Lee WK, Kong SN, Shetty A, Drum CL. Oral administration of protein nanoparticles: An emerging route to disease treatment. *Pharmacol. Res.*; 2020;158: 104685. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104685.
 47. Miele E, Spinelli GP, Ermanno M, Federica T, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane® Abi-007) in the treatment of breast cancer. *Int. J. Nanomedicine*; 2009;4: 99–105.
 48. Newaj SM, Kashem TB, Ferdous J, Jahan I, Rawshan H, Prionty NJ, Rakib R, Sadman MA, Faruk F, Bin, Reza HM, et al. Skin Cancer treatment with subcutaneous delivery of doxorubicin-loaded gelatin nanoparticles and NIR activation. *ACS Appl. Bio Mater*; 2024;7: 6313–6324. doi: 10.1021/acsabm.4c01129.
 49. Galiyeva A, Daribay A, Zhumagaliyeva T, Zhaparova L, Sadyrbekov D, Tazhbayev Y. Human serum albumin nanoparticles: synthesis, optimization and immobilization with antituberculosis drugs. *Polymers (Basel)*; 2023; 15: 2774. doi: 10.3390/polym15132774.
 50. Paulpandi M, Rajaganesh R, Kavithaa K, Kalaiarasi G, Arul N. Curcumin-loaded α -lactalbumin nanoparticles neuroprotective effects against permethrine-induced neurotoxicity. *Inorg. Chem. Commun*; 2023;158: 111586. doi: 10.1016/j.inoche.2023.111586.
 51. Shamsi A, Mohammad T, Anwar S, Alajmi MF, Hussain A, Hassan MI, Ahmad F, Islam A. Probing the interaction of rivastigmine tartrate, an important Alzheimer's drug, with serum albumin: Attempting treatment of Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Macromol*; 2020;148: 533–542. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.134.
 52. Abolmaali SS, Tamaddon AM, Dinarvand R. A review of therapeutic challenges and achievements of methotrexate delivery systems for treatment of cancer and rheumatoid arthritis. *Cancer Chemother. Pharmacol*; 2013;71: 1115–1130. doi: 10.1007/s00280-012-2062-0.
 53. Song Y, Su Y, Hussain SA, Tang C. Resveratrol and prednisolone loaded into human serum albumin nanoparticles for the alleviation of rheumatoid arthritis symptoms: An in vitro and in vivo study. *Mater. Sci*; 2024;42: 16–25. doi: 10.2478/msp-2024-0005.
 54. Qi H, Wang K, Li M, Zhang Y, Dong K, Heise S, Boccacini AR, Lu T. Co-culture of BMSCs and HUVECs with simvastatin-loaded gelatin nanosphere/chitosan coating on mg alloy for osteogenic differentiation and vasculogenesis. *Int. J. Biol. Macromol*; 2021;193: 2021–2028. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.032.
 55. Debnath SK, Srivastava R. Drug delivery with carbon-based nanomaterials as versatile nanocarriers: Progress and prospects. *Front. Nanotechnol*; 2021;3. doi: 10.3389/fnano.2021.644564.
 56. Murjani BO, Kadu PS, Bansod M, Vaidya SS, Yadav MD. Carbon nanotubes in biomedical applications: Current status, promises, and challenges. *Carbon Lett*; 2022;32: 1207–1226. doi: 10.1007/s42823-022-00364-4.
 57. Elgamal HA, Mohamed SA, Farghali AA, Hassan AME. PEG@ carbon nanotubes composite as an effective nanocarrier of ixazomib for myeloma cancer therapy. *Nanoscale Res. Lett*; 2022;17: 72. doi: 10.1186/s11671-022-03707-2.
 58. Xiong S, Luo J, Wang Q, Li Z, Li J, Liu Q, Gao L, Fang S, Li Y, Pan H, et al. Targeted graphene oxide for drug delivery as a therapeutic nanoplatform against Parkinson's disease. *Biomater. Sci*; 2021;9: 1705–1715. doi: 10.1039/D0BM01765E.
 59. Sudewi S, Sai Sashank PV, Kamaraj R, Zulfajri M, Huang GG. Understanding antibiotic detection with fluorescence quantum dots: A review. *J. Fluoresc*; 2024;35: 2527–2551. doi: 10.1007/s10895-024-03743-4.
 60. Abdelhamid HN, Badr G. Nanobiotechnology as a platform for the diagnosis of COVID-19: A review. *Nanotechnol. Environ. Eng*; 2021;6: 19. doi: 10.1007/s41204-021-00109-0.
 61. Moztaazadeh O, Jamshidi M, Taherpour AA, Babuska V. Molecular modelling of fullerene c60 functionalized by nitric oxide for use in biological environment. *Sci. Rep*; 2024;14: 2565. doi: 10.1038/s41598-024-53050-y.
 62. Yahyazadeh A, Nanda S, Dalai AK. Carbon nanotubes: A review of synthesis methods and applications. *Reactions*; 2024;5: 429–451. doi: 10.3390/reactions5030022.
 63. Zare H, Ahmadi S, Ghasemi A, Ghanbari M, Rabiee N, Bagherzadeh M, Karimi M, Webster TJ, Hamblin MR, Mostafavi E. Carbon nanotubes: Smart drug/gene delivery carriers. *Int. J. Nanomedicine*; 2021;16: 1681–1706. doi: 10.2147/IJN.S299448.
 64. Rezazade M, Ketabi S, Qomi M. Effect of functionalization on the adsorption performance of carbon nanotube as a drug delivery system for imatinib: Molecular simulation study. *BMC Chem*; 2024;18: 85. doi: 10.1186/s13065-024-01197-0.
 65. Seifalian A, Stanciu PI, Digesu A, Khullar V. Graphene-based nanocomposite materials to provide a surgical solution for the condition of pelvic organ prolapse.

- Med. Hypotheses*; 2024;189: 111398. doi: 10.1016/j.mehy.2024.111398.
66. Magne TM, de Oliveira Vieira T, Alencar LMR, Junior FFM, Gemini-Piperni S, Carneiro SV, Fechine LMUD, Freire RM, Golokhvast K, Metrangolo P, et al. Graphene and its derivatives: Understanding the main chemical and medicinal chemistry roles for biomedical applications. *J. Nanostructure Chem*; 2022;12: 693–727. doi: 10.1007/s40097-021-00444-3.
 67. Gu M, Toh TB, Hooi L, Lim JJ, Zhang X, Chow EKH. Nanodiamond-mediated delivery of a G9a inhibitor for hepatocellular carcinoma therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*; 2019;11: 45427–45441. doi: 10.1021/acsami.9b16323.
 68. Priyadarshni N, Singh R, Mishra MK. Nanodiamonds: Next generation nano-theranostics for cancer therapy. *Cancer Lett*; 2024;587: 216710. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216710.
 69. Pan F, Khan M, Ragab AH, Javed E, Alsalmah HA, Khan I, Lei T, Hussain A, Mohamed A, Zada A., et al. Recent advances in the structure and biomedical applications of nanodiamonds and their future perspectives. *Mater. Des*; 2023;233: 112179. doi: 10.1016/j.matdes.2023.112179.
 70. Fernandes NB, Shenoy RUK, Kajampady MK, DCruz CEM, Shirodkar RK, Kumar L, Verma R. Fullerenes for the treatment of cancer: An Emerging tool. *Environ. Sci. Pollut. Res*; 2022;29: 58607–58627. doi: 10.1007/s11356-022-21449-7.
 71. Radivoievykh A, Kolp B, Grebinyk S, Prylutska S, Ritter U, Zolk O, Glöckler J, Frohme M, Grebinyk A. Silent death by sound: C60 Fullerene sonodynamic treatment of cancer cells. *Int. J. Mol. Sci*; 2023;24: 1020. doi: 10.3390/ijms24021020.
 72. Mehdi-pour-Ataei S, Aram E. Mesoporous carbon-based materials: A review of synthesis, modification, and applications. *Catalysts*; 2022;13: 2. doi: 10.3390/catal13010002.
 73. Zhou Y, Liu M, Liu X, Jiang R, He Y, Yao Q, Chen H, Fu C. Rapid and sensitive fluorescence determination of oxytocin using nitrogen-doped carbon dots as fluorophores. *J. Pharm. Biomed. Anal*; 2023;229: 115344. doi: 10.1016/j.jpba.2023.115344.
 74. Jana P, Dev A. Carbon quantum dots: A promising nanocarrier for bioimaging and drug delivery in cancer. *Mater. Today Commun*; 2022;32: 104068. doi: 10.1016/j.mtcomm.2022.104068.
 75. Pang X, Li L, Wang P, Zhang Y, Dong W, Mei Q. Adenine-Derived carbon dots for the chemosensing of hypochlorite based on fluorescence enhancement. *Microchem. J*; 2021;168: 106400. doi: 10.1016/j.microc.2021.106400.
 76. Liu L, Qian M, Sun H, Yang Z, Xiao L, Gong X, Hu Q. A highly sensitive fluorescence probe for methyl parathion detection in vegetable and fruit samples based on N and S co-doped carbon dots. *J. Food Compos. Anal*; 2022;107: 104374. doi: 10.1016/j.jfca.2021.104374.
 77. Alshammari BH, Lashin MMA, Mahmood MA, Al-Mubaddel FS, Ilyas N, Rahman N, Sohail M, Khan A, Abdullaev SS, Khan R. Organic and inorganic nanomaterials: Fabrication, properties and applications. *RSC Adv*; 2023;13: 13735–13785. doi: 10.1039/D3RA01421E.
 78. Tomoaia G, Horovitz O, Mocanu A, Nita A, Avram A, Racz CP, Soritau O, Cenariu M, Tomoaia-Cotisel M. Effects of doxorubicin mediated by gold nanoparticles and resveratrol in two human cervical tumor cell lines. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*; 2015;135: 726–734. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.08.036.
 79. Zou Z, Wen S, Li Y, An J, Wu Q, Tong L, Mei X, Tian H, Wu C. Novel lactoferrin-functionalized manganese-doped silica hollow mesoporous nanoparticles loaded with resveratrol for the treatment of ischemic stroke. *Mater. Today Adv*; 2022;15: 100262. doi: 10.1016/j.mtadv.2022.100262.
 80. Malawong S, Thammawithan S, Sirithongsuk P, Dauduang S, Klaynongsruang S, Wong PT, Patramanon R. Silver nanoparticles enhance antimicrobial efficacy of antibiotics and restore that efficacy against the melioidosis pathogen. *Antibiotics*; 2021;10: 839. doi: 10.3390/antibiotics10070839.
 81. Sadalage PS, Patil RV, Havaladar DV, Gavade SS, Santos AC, Pawar KD. Optimally biosynthesized, PEGylated gold nanoparticles functionalized with quercetin and camptothecin enhance potential anti-inflammatory, anti-cancer and anti-angiogenic activities. *J. Nanobiotechnology*; 2021;19: 84. doi: 10.1186/s12951-021-00836-1.
 82. Pham LM, Kim EC, Ou W, Phung CD, Nguyen TT, Pham TT, Poudel K, Gautam M, Nguyen HT, Jeong JH, et al. Targeting and clearance of senescent foamy macrophages and senescent endothelial cells by antibody-functionalized mesoporous silica nanoparticles for alleviating aorta atherosclerosis. *Biomaterials*; 2021;269: 120677. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120677.
 83. Yokchom R, Laiwejpithaya S, Maneepakorn W, Tapaneeyakorn S, Rabablert J, Dharakul T. Paper-based immunosensor with signal amplification by enzyme-labeled anti-p16ink4a multifunctionalized gold nanoparticles for cervical cancer screening. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med*; 2018;14: 1051–1058. doi: 10.1016/j.nano.2018.01.016.
 84. Wang J, Potocny AM, Rosenthal J, Day ES. Gold nanoshell-linear tetrapyrrole conjugates for near infrared-activated dual photodynamic and photothermal therapies. *ACS Omega*; 2020;5: 926–940. doi: 10.1021/acsomega.9b04150.
 85. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci*; 2016;17: 1534. doi: 10.3390/ijms17091534.
 86. Hussein HA, Mohamad H, Mohd Ghazaly M, Laith AA, Abdullah MA. Anticancer and antioxidant activities of nannochloropsis Oculata and Chlorella Sp. extracts in co-application with silver nanoparticle. *J. King Saud Univ. - Sci*; 2020;32: 3486–3494. doi: 10.1016/j.jksus.2020.10.011.
 87. Hussein HA, Syamsumir DF, Radzi SAM, Siong JYF, Zin NAM, Abdullah MA. Phytochemical screening,

- metabolite profiling and enhanced antimicrobial activities of microalgal crude extracts in co-application with silver nanoparticle. *Bioresour. Bioprocess*; 2020;7: 39. doi: 10.1186/s40643-020-00322-w.
88. Ivanova N, Gugleva V, Dobрева M, Pehlivanov I, Stefanov S, Andonova V. Silver nanoparticles as multi-functional drug delivery systems. In *Nanomedicines, IntechOpen*, 2019. doi: 10.5772/intechopen.80238
 89. Mazzotta E, De Santo M, Lombardo D, Leggio A, Pasqua L. Mesoporous silicas in materials engineering: Nanodevices for bionanotechnologies. *Mater. Today Bio*; 2022;17: 100472. doi: 10.1016/j.mt-bio.2022.100472.
 90. Ghaffari A, Abazari M, Moghimi HR. Wound healing and nanotechnology: Opportunities and Challenges. In *Bioengineered Nanomaterials for Wound Healing and Infection Control, Elsevier*, 2023: 115–174. doi: 10.1016/B978-0-323-95376-4.00014-9Get rights and content
 91. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-based medicines: A review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharm. Res*; 2016;33: 2373–2387. doi: 10.1007/s11095-016-1958-5.
 92. Arias LS, Pessan JP, Vieira APM, Lima TMT, de Delbem ACB, Monteiro DR. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: A perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. *Antibiotics*; 2018;7: 46. doi: 10.3390/antibiotics7020046.
 93. Akintelu SA, Folorunso AS. A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles using plant extracts and its biomedical applications. *Bionanoscience*; 2020;10: 848–863. doi: 10.1007/s12668-020-00774-6.
 94. Anjum S, Hashim M, Malik SA, Khan M, Lorenzo JM, Abbasi BH, Hano C. Recent advances in zinc oxide nanoparticles (zno nps) for cancer diagnosis, target drug delivery, and treatment. *Cancers (Basel)*; 2021;13: 4570. doi: 10.3390/cancers13184570.
 95. Ziental D, Czarczynska-Goslinska B, Mlynarczyk DT, Glowacka-Sobotta A, Stanis B, Goslinski T, Sobotta L. Titanium dioxide nanoparticles: Prospects and applications in medicine. *Nanomaterials*; 2020;10: 387. doi: 10.3390/nano10020387.
 96. Nations S, Long M, Wages M, Maul JD, Theodorakis CW, Cobb GP. Subchronic and Chronic developmental effects of copper oxide (CuO) nanoparticles on *Xenopus laevis*. *Chemosphere*; 2015;135: 166–174. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.03.078.
 97. Ostaszewska T, Chojnacki M, Kamaszewski M, Sawosz-Chwalibóg E. Histopathological effects of silver and copper nanoparticles on the epidermis, gills, and liver of siberian sturgeon. *Environ. Sci. Pollut. Res*; 2016;23: 1621–1633. doi: 10.1007/s11356-015-5391-9.
 98. Hu CMJ, Zhang L, Aryal S, Cheung C, Fang RH, Zhang L. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proc. Natl. Acad. Sci*; 2011;108: 10980–10985. doi: 10.1073/pnas.1106634108.
 99. Fang RH, Hu CMJ, Luk BT, Gao W, Copp JA, Tai Y, O'Connor DE, Zhang L. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery. *Nano Lett*; 2014;14: 2181–2188. doi: 10.1021/nl500618u.
 100. Vieira R, Souto SB, Sánchez-López E, López Machado A, Severino P, Jose S, Santini A, Silva AM, Fortuna A, García ML, et al. Sugar-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome—strategies for in vivo administration: Part-II. *J. Clin. Med*; 2019;8: 1332. doi: 10.3390/jcm8091332.
 101. Meng Q, Hu H, Zhou L, Zhang Y, Yu B, Shen Y, Cong H. Logical design and application of prodrug platforms. *Polym. Chem*; 2019;10: 306–324. doi: 10.1039/C8PY01160E.
 102. Rai VK, Mishra N, Agrawal AK, Jain S, Yadav NP. Novel drug delivery system: An immense hope for diabetics. *Drug Deliv*; 2016;23: 2371–2390. doi: 10.3109/10717544.2014.991001.
 103. Zhao R, Lu Z, Yang J, Zhang L, Li Y, Zhang X. Drug delivery system in the treatment of diabetes mellitus. *Front. Bioeng. Biotechnol*; 2020;8. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880.
 104. Wang A, Yang T, Fan W, Yang Y, Zhu Q, Guo S, Zhu C, Yuan Y, Zhang T, Gan Y. Protein corona liposomes achieve efficient oral insulin delivery by overcoming mucus and epithelial barriers. *Adv. Healthc. Mater*; 2019;8. doi: 10.1002/adhm.201801123.
 105. Gu Z, Aimetti AA, Wang Q, Dang TT, Zhang Y, Veisheh O, Cheng H, Langer RS, Anderson DG. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery. *ACS Nano*; 2013;7: 4194–4201. doi: 10.1021/nn400630x.
 106. Wu L, Liu M, Shan W, Zhu X, Li L, Zhang Z, Huang Y. Bioinspired butyrate-functionalized nanovehicles for targeted oral delivery of biomacromolecular drugs. *J. Control. Release*; 2017;262: 273–283. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.07.045.
 107. Sheng J, Han L, Qin J, Ru G, Li R, Wu L, Cui D, Yang P, He Y, Wang J. N-trimethyl chitosan chloride-coated PLGA nanoparticles overcoming multiple barriers to oral insulin absorption. *ACS Appl. Mater. Interfaces*; 2015;7: 15430–15441. doi: 10.1021/acsami.5b03555.
 108. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *J. Control. Release*; 2017;264: 247–275. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.09.003.
 109. Zhang Y, Jiang G, Hong W, Gao M, Xu B, Zhu J, Song G, Liu T. Polymeric microneedles integrated with metformin-loaded and PDA/LA-Coated hollow mesoporous SiO₂ for NIR-triggered transdermal delivery on diabetic rats. *ACS Appl. Bio Mater*; 2018;1: 1906–1917. doi: 10.1021/acsabm.8b00470.
 110. Kesharwani P, Gorain B, Low SY, Tan SA, Ling ECS, Lim YK, Chin CM, Lee PY, Lee CM, Ooi CH, et al. Nanotechnology based approaches for anti-diabetic drugs delivery. *Diabetes Res. Clin. Pract*; 2018;136: 52–77. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.018.
 111. Yu J, Qian C, Zhang Y, Cui Z, Zhu Y, Shen Q, Ligler FS, Buse JB, Gu Z. Hypoxia and H₂O₂ dual-sensitive vesicles for enhanced glucose-responsive insulin delivery. *Nano Lett*; 2017;17: 733–739. doi: 10.1021/acs.nanolett.6b03848.
 112. Rather MA, Sharma R, Gupta S, Ferosekhan S, Ram-

- ya VL, Jadhao SB. Chitosan-nanoconjugated hormone nanoparticles for sustained surge of gonadotropins and enhanced reproductive output in female fish. *PLoS One*; 2013;8: e57094. doi: 10.1371/journal.pone.0057094.
113. Ghaly HSA, Varamini P. New drug delivery strategies targeting the GnRH receptor in breast and other cancers. *Endocr. Relat. Cance*; 2021;28: R251–R269. doi: 10.1530/ERC-20-0442.
 114. Dharap S. Molecular targeting of drug delivery systems to ovarian cancer by BH3 and LHRH peptides. *J. Control. Release*; 2003;91: 61–73. doi: 10.1016/S0168-3659(03)00209-8.
 115. Khandare JJ, Chandna P, Wang Y, Pozharov VP, Minko T. Novel Polymeric prodrug with multivalent components for cancer therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther*; 2006;317: 929–937. doi: 10.1124/jpet.105.098855.
 116. Chandna P, Khandare JJ, Ber E, Rodriguez-Rodriguez L, Minko T. Multifunctional tumor-targeted polymer-peptide-drug delivery system for treatment of primary and metastatic cancers. *Pharm. Res*; 2010;27: 2296–2306. doi: 10.1007/s11095-010-0235-2.
 117. Saad M, Garbuzenko OB, Ber E, Chandna P, Khandare JJ, Pozharov VP, Minko T. Receptor targeted polymers, dendrimers, liposomes: Which nanocarrier is the most efficient for tumor-specific treatment and imaging? *J. Control. Release*; 2008;130: 107–114. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.05.024.
 118. Li M, Tang Z, Zhang Y, Lv S, Li Q, Chen X. Targeted delivery of cisplatin by LHRH-peptide conjugated dextran nanoparticles suppresses breast cancer growth and metastasis. *Acta Biomater*; 2015;18: 132–143. doi: 10.1016/j.actbio.2015.02.022.
 119. Taheri A, Dinarvand R, Atyabi F, Ahadi F, Nouri FS, Ghahremani MH, Ostad SN, Boroujeni AT, Mansoori P. Enhanced anti-tumoral activity of methotrexate-human serum albumin conjugated nanoparticles by targeting with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) peptide. *Int. J. Mol. Sci*; 2011;12: 4591–4608. doi: 10.3390/ijms12074591.
 120. Ghanghoria R, Tekade RK, Mishra AK, Chuttani K, Jain NK. Luteinizing hormone-releasing hormone peptide tethered nanoparticulate system for enhanced antitumoral efficacy of paclitaxel. *Nanomedicine*; 2016;11: 797–816. doi: 10.2217/nnm.16.19.
 121. Zhang L, Ren Y, Wang Y, He Y, Feng W, Song C. Pharmacokinetics, distribution and anti-tumor efficacy of liposomal mitoxantrone modified with a luteinizing hormone-releasing hormone receptor-specific peptide. *Int. J. Nanomedicine*; 2018;13: 1097–1105. doi: 10.2147/IJN.S150512.
 122. Hu J, Obayemi JD, Malatesta K, Košmrlj A, Soboyejo WO. Enhanced cellular uptake of LHRH-conjugated PEG-coated magnetite nanoparticles for specific targeting of triple negative breast cancer cells. *Mater. Sci. Eng. C*; 2018;88: 32–45. doi: 10.1016/j.msec.2018.02.017.
 123. Taratula O, Garbuzenko OB, Chen AM, Minko T. Innovative strategy for treatment of lung cancer: Targeted nanotechnology-based inhalation co-delivery of anticancer drugs and siRNA. *J. Drug Target*; 2011;19: 900–914. doi: 10.3109/1061186X.2011.622404.
 124. Hariharan S, Bhardwaj V, Bala I, Sitterberg J, Bakowsky U, Ravi Kumar MNV. Design of estradiol loaded PLGA nanoparticulate formulations: A potential oral delivery system for hormone therapy. *Pharm. Res*; 2006;23: 184–195. doi: 10.1007/s11095-005-8418-y.
 125. Wang X, Chi N, Tang X. Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting. *Eur. J. Pharm. Biopharm*; 2008;70: 735–740. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.07.005.
 126. Mittal G, Carswell H, Brett R, Currie S, Kumar MNVR. Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology. *J. Control. Release*; 2011;150: 220–228. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.11.013.
 127. Gholami Farashah MS, Javadi M, Soleimani Rad J, Shakhouri SK, Asnaashari S, Dastmalchi S, Nikzad S, Roshangar L. 17 β -estradiol-loaded exosomes for targeted drug delivery in osteoporosis: A comparative study of two loading methods. *Adv. Pharm. Bull*; 2023;13: 736–746. doi: 10.34172/apb.2023.072.
 128. Takeuchi I, Kobayashi S, Hida Y, Makino K. Estradiol-loaded PLGA nanoparticles for improving low bone mineral density of cancellous bone caused by osteoporosis: Application of enhanced charged nanoparticles with iontophoresis. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*; 2017;155: 35–40. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.047.
 129. Jain S, Spandana G, Agrawal AK, Kushwah V, Thanki K. Enhanced antitumor efficacy and reduced toxicity of docetaxel loaded estradiol functionalized stealth polymeric nanoparticles. *Mol. Pharm*; 2015;12: 3871–3884. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00281.
 130. Hu Y, Li J, Zhu X, Li Y, Zhang S, Chen X, Gao Y, Li F. 17 β -estradiol-loaded PEGylated upconversion nanoparticles as a bone-targeted drug nanocarrier. *ACS Appl. Mater. Interfaces*; 2015;7: 15803–15811. doi: 10.1021/acsami.5b02831.
 131. Sakurai R, Takeuchi I, Makino K, Itoh F, Saitoh A. Usefulness of percutaneous estradiol-loaded PLGA-PEG-PLGA nanoparticles for the treatment of osteoporosis. *Results Mater*; 2024;22: 100577. doi: 10.1016/j.rinma.2024.100577.
 132. Guo Y, Liu Y, Shi C, Wu T, Cui Y, Wang S, Liu P, Feng X, He Y, Fu D. Remote-controllable bone-targeted delivery of estradiol for the treatment of ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *J. Nanobiotechnology*; 2021;19: 248. doi: 10.1186/s12951-021-00976-4.
 133. Wang Y, Zhang S, Ma X, Hu D, Wei L, Hu Y, Liu J, Lei X, Li F, Gao Y. Alendronic acid modified PLGA drug delivery system loaded with 17 β -estradiol and vitamin D3 has anti-osteoporotic effect. *Material Today Bio*; 2025. doi: 10.2139/ssrn.5253301.
 134. Alhakamy NA, Al-Rabia MW, Asfour HZ, Alshehri S, Alharbi WS, Halawani A, Alamoudi AJ, Noor AO, Bannan DF, Fahmy UA, et al. 2-Methoxy-estradiol loaded alpha lipoic acid nanoparticles augment cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells. *Dose-Response*; 2021;19. doi: 10.1177/15593258211055023.
 135. Xie B, Liu Y, Guo Y, Zhang E, Pu C, He H, Yin T, Tang X. Progesterone PLGA/MPEG-PLGA hybrid nanoparticle sustained-release system by intramuscular injecti-

- on. *Pharm. Res*; 2018;35: 62. doi: 10.1007/s11095-018-2357-x.
136. Fogolari O, Leimann FV, Ineu RP, Rudy M, Ludwig AF, Salles FM, de Arruda Amorim JP, Franci CR, Sagae SC, Sayer C, et al. Progesterone-loaded solid lipid nanoparticles for use in the regulation of the estrous cycle in female rats. *J. Drug Deliv. Sci. Technol*; 2023;88: 104954. doi: 10.1016/j.jddst.2023.104954.
 137. Bhowmik BB, Sa B, Mukherjee A. Preparation and in vitro characterization of slow release testosterone nanocapsules in alginates. *Acta Pharm*; 2006;56: 417–429.
 138. Noori T, Kashanian S, Rafipour R, Mansouri K, Nazari M. Dual-targeted drug delivery system based on dopamine functionalized human serum albumin nanoparticles as a carrier for methyltestosterone drug. *Nanomed. J*; 2021;8: 147–155. doi: 10.22038/nmj.2021.08.008.
 139. Tajbakhsh M, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Nokhodchi A, Hedayatizadeh-Omran A. An investigation on parameters affecting the optimization of testosterone enanthate loaded solid nanoparticles for enhanced transdermal delivery. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp*; 2020;589: 124437. doi: 10.1016/j.colsurfa.2020.124437.
 140. Quiñones JP, Jokinen J, Keinänen S, Covas CP, Brüggemann O, Ossipov D. Self-assembled hyaluronic acid-testosterone nanocarriers for delivery of anti-cancer drugs. *Eur. Polym. J*; 2018;99: 384–393. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2017.12.043.
 141. Quiñones JP, Gothelf KV, Kjems J, Heras A, Schmidt C, Peniche C. Novel self-assembled nanoparticles of testosterone-modified glycol chitosan and fructose chitosan for controlled release. *J. Biomater. Tissue Eng*; 2013;3: 164–172. doi: 10.1166/jbt.2013.1071.
 142. Chauhan SB, Naved T, Parvez N. Formulation and development of transdermal drug delivery system of ethinylestradiol and testosterone: In vitro evaluation. *Int. J. Appl. Pharm*; 2019;11: 55. doi: 10.22159/ijap.2019v11i1.28564.
 143. Kashanian S, Rostami E. PEG-stearate coated solid lipid nanoparticles as levothyroxine carriers for oral administration. *J. Nanoparticle Res*; 2014;16: 2293. doi: 10.1007/s11051-014-2293-6.
 144. Rostami E, Kashanian S, Azandaryani AH. Preparation of solid lipid nanoparticles as drug carriers for levothyroxine sodium with in vitro drug delivery kinetic characterization. *Mol. Biol. Rep*; 2014;41: 3521–3527. doi: 10.1007/s11033-014-3216-4.
 145. Rostami E, Kashanian S, Askari M. The effect of ultrasound wave on levothyroxine release from chitosan nanoparticles. *Adv. Mater. Res*; 2013; 829: 284–288. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.829.284.
 146. Kamali H, Khodaverdi E, Kaffash E, Saffari AS, Shiadeh SNR, Nokhodchi A, Hadizadeh F. Optimization and in vitro evaluation of injectable sustained-release of levothyroxine using PLGA-PEG-PLGA. *J. Pharm. Innov*; 2021;16: 688–698. doi: 10.1007/s12247-020-09480-y.
 147. Kaur S, Bhararia A, Sharma KK, Mittal S, Jain R, Wangoo N, Sharma RK. Thyrotropin-releasing hormone loaded and chitosan engineered polymeric nanoparticles: Towards effective delivery of neuropeptides. *J. Nanosci. Nanotechnol*; 2016;16: 5324–5332. doi: 10.1166/jnn.2016.12431.
 148. Paolino D, Cosco D, Gaspari M, Celano M, Wolfram J, Voce P, Puxeddu E, Filetti S, Celia C, Ferrari M, et al. Targeting the Thyroid gland with thyroid-stimulating hormone (TSH)-nanoliposomes. *Biomaterials*; 2014;35: 7101–7109. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.088.
 149. Mdznarishvili A, Sutariya V, Talasila PK, Geldenhuys WJ, Sadana P. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug Deliv. Transl. Res*; 2013;3: 309–317. doi: 10.1007/s13346-012-0117-8.
 150. Liu J, Zhou X, Feng C, Zheng W, Chen P, Zhang X, Hou P. Glucagon-modified liposomes delivering thyroid hormone for anti-obesity therapy. *Arch. Med. Res*; 2023;54: 287–298. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.04.001.
 151. Gao X, Li A, Zhang X, Liu P, Wang JR, Cai X. Thyroid-stimulating hormone (TSH)-armed polymer-lipid nanoparticles for the targeted delivery of cisplatin in thyroid cancers: Therapeutic efficacy evaluation. *RSC Adv*; 2015;5: 106413–106420. doi: 10.1039/C5RA12588J.
 152. Tessier B, Tsapis N, Fattal E, Moine L. Emerging Nanoparticle platforms to improve the administration of glucocorticoids. *J. Control. Release*; 2023;358: 273–292. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.04.039.
 153. Katas H, Hussain Z, Ling TC. Chitosan nanoparticles as a percutaneous drug delivery system for hydrocortisone. *J. Nanomater*; 2012. doi:10.1155/2012/372725.
 154. Siddique MI, Katas H, Amin MCIM, Ng SF, Zulfakar MH, Jamil A. In-vivo dermal pharmacokinetics, efficacy, and safety of skin targeting nanoparticles for corticosteroid treatment of atopic dermatitis. *Int. J. Pharm*; 2016;507: 72–82. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.005.
 155. Alsaidan OA, Elmowafy M, Shalaby K, Alzarea SI, Masoud D, Kassem AM, Ibrahim MF. Hydrocortisone-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for controlled topical delivery: Formulation design optimization and in vitro and in vivo appraisal. *ACS Omega*; 2023;8: 18714–18725. doi: 10.1021/acsomega.3c00638.
 156. Hudan-Tsilo I, Tokarsky O, Shevchuk O, Korda M. Chitosan self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous delivery of betamethasone in contact dermatitis. *Drug Dev. Ind. Pharm*; 2021;47: 1310–1317. doi: 10.1080/03639045.2021.1989457.
 157. Álvarez-Álvarez L, Barral L, Bouza R, Farrag Y, Otero-Espinar F, Feijóo-Bandín S, Lago F. Hydrocortisone loaded poly-(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) nanoparticles for topical ophthalmic administration: Preparation, characterization and evaluation of ophthalmic toxicity. *Int. J. Pharm*; 2019;568: 118519. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118519.
 158. Alkholief M, Kalam MA, Raish M, Ansari MA, Alsaleh NB, Almomen A, Ali R, Alshamsan A. Topical sustained-release dexamethasone-loaded chitosan nanoparticles: Assessment of drug delivery efficiency in a rabbit model of endotoxin-induced uveitis. *Pharmaceutics*; 2023;15: 2273. doi: 10.3390/pharmaceutics15092273.

159. Chouhan P, Bhardwaj A, Jatale A, Ahlawat P, Chakraborty T, Shrivastava D, Khan S. Formulation and evaluation of coated chitosan microspheres of prednisolone for colon-targeted drug delivery. *Cuest. Fisioter*; 2025;54. doi: 10.48047/krdbbh71.
160. Cervantes B, Arana L, Murillo-Cuesta S, Bruno M, Alkorta I, Varela-Nieto I. Solid lipid nanoparticles loaded with glucocorticoids protect auditory cells from cisplatin-induced ototoxicity. *J. Clin. Med*; 2019;8: 1464. doi: 10.3390/jcm8091464.
161. Liu L, Yang H, Lou Y, Wu JY, Miao J, Lu XY, Gao JQ. Enhancement of oral bioavailability of salmon calcitonin through chitosan-modified, dual drug-loaded nanoparticles. *Int. J. Pharm*; 2019;557: 170–177. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.053.
162. Pinto Reis C, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanocapsulation II. biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2006, 2, 53–65, doi:10.1016/j.nano.2006.04.009.
163. Cao S, Liu Y, Shang H, Li S, Jiang J, Zhu X, Zhang P, Wang X, Li J. Supramolecular nanoparticles of calcitonin and dipeptide for long-term controlled release. *J. Control. Release*; 2017; 256: 182–192. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.04.014.
164. Ghasemi R, Abdollahi M, Emamgholi Zadeh E, Khodabakhshi K, Badeli A, Bagheri H, Hosseinkhani S. MPEG-PLA and PLA-PEG-PLA nanoparticles as new carriers for delivery of recombinant human growth hormone (RhGH). *Sci. Rep*; 2018;8: 9854. doi: 10.1038/s41598-018-28092-8.
165. Dubey N, Varshney R, Shukla J, Ganeshpurkar A, Hazari PP, Bandopadhyaya GP, Mishra AK, Trivedi P. Synthesis and evaluation of biodegradable PCL/PEG nanoparticles for neuroendocrine tumor targeted delivery of somatostatin analog. *Drug Deliv*; 2012;19: 132–142. doi: 10.3109/10717544.2012.657718.

Bölüm 19

Vitaminlere Yönelik Pazarlama Stratejilerinde Etik Sorunlar

Nuriye DEĞİRMEN¹
Bahar ÇELİK²

GİRİŞ

Pazarlama, hemen her sektörün var olan veya potansiyel müşterileriyle iletişim kurmak için başvurduğu bir alandır. Uzun yıllardan bu yana tüketiciyi anlamaya çalışan, kendi markasını veya ürününü tüketiciye anlatmaya çalışan sektörler pek çok farklı pazarlama stratejileri geliştirmektedir. 2000'li yıllardan sonra dijital pazarlama ve sosyal medya araçlarının yüksek bir ivme ile yaygınlaşması ve milyarlarca kişinin dijital ortama adapte olması sonucu fiziksel ortamda yapılan pazarlama stratejileri dijital dünyaya taşınmıştır. Yapay zeka teknikleri ile tüketicinin ve hatta çevresinin profilinin veya davranış haritasının anlık olarak çıkarılabilmesi, kişiye özgü pazarlama stratejilerinin anlık ve etkili olarak geliştirilebilmesi ve tüketicinin pazarlama stratejilerine yönelik tepkilerinin anlık olarak anlaşılabilmesi, bu taşınma sürecini hızlandırmıştır. Üstelik daha önce rol modeller, pazarlama stratejilerini geliştiren uzmanlar tarafından belirlenirken bugün tüketiciler kendi rol modellerine kendi karar vermekte ve sosyal medya sayesinde her an yeni bir rol model doğabilmektedir.

Son derece geniş ve karmaşık bir yapıya sahip olan sağlık sektöründe yıllarca pazarlama stratejilerinin kullanılmasından kaçınılmasına rağmen bugün sağlığın hemen her alanında çok çeşitli pazarlama stratejileri uygulanmaktadır. Çünkü artık sağlık sektörü yalnızca hasta olup tedaviye ihtiyaç duyan hastalarla değil aynı zamanda sağlıklı olup da öyle kalmak isteyen bireylerle de iletişim kurma arzusundadır (Crié ve Chebat, 2013). 1980'li yıllardan sonra kadınların da aktif bir şekilde ekonomiye dahil olmasıyla birlikte

aile içi dinamikler değişmiş ve özellikle kadınların birden fazla toplumsal rol üstlenmesi gerekmiştir. Hem anne hem ev hanımı hem iş kadını hem de eş gibi birden fazla rolü üstlenen kadınların yoğun tempoya yetişmeleri giderek zorlaşmıştır. Bağımsız bir gelire sahip olup da dinamik yaşam döngüsü içerisinde sağlıklı ve enerjik durumunu devam ettirmek isteyen bu bireylerin vitamin gibi gıda takviyelerine ihtiyaç duyması, yeni bir pazarın doğmasına yol açmıştır. Düzenli ve dengeli beslenmede zorluk yaşayan hemen her kesimdeki bireylere yönelik geliştirilen Multivitamin, Vitamin A, B, C, D, E ve K vitaminleri, dünya genelinde artan bir rekabete sahiptir. Glanbia plc, Pfizer Inc, Bayer AG, Amway Corp, GlaxoSmithKline plc, Good Health New Zealand, The Nature's Bounty Co, NOW Foods, Abbott, Herbalife Nutrition, Nature's Sunshine Products, Inc, NU SKIN, RBK Nutraceuticals Pty Ltd, American Health, Inc, Pharmavite gibi firmalar tarafından üretilen vitaminler 2023 yılında 51,90 milyar dolarlık bir pazar payına ulaşmışken bu payın 2030 yılında 84,95 milyar dolara ulaşması beklenmektedir (Grand View Research, 2023). Bu kadar büyük bir pazardan pay elde edebilmek için pazarlama stratejilerinin geliştirilmesi kaçınılmaz bir hal almıştır. Ancak süpermarketten eczanelere pek çok yerde reçetesiz olarak satılan bu ürünlerin çeşitli tutundurma stratejileriyle hayatın bir parçası haline getirilmesi, vitaminlerin çeşitli kombinasyonlarla üretilip satılması beraberinde toplum tarafından kontrol dışı kullanılan, zarar verebilecek etkilerinin göz ardı edildiği ve bazı etik unsurların ihlal edildiği bir durum haline gelmesine neden olmuştur (Altuntaş, 2020).

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7278-978X

² Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, bahar.celik@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2494-5343

preparatları kullanabilir. Günümüz özelinde popülerlik kazanmış olan; obezite veya diyabet tedavileri ile birlikte yapılan sindirim-sistemi cerrahilerinde doktor tarafınca önerilen multivitamin, mineraller kullanılabilir. Çok az kalori ve çok sınırlayan diyetlerin uygulanması süreçlerinde, doktor önerisiyle multivitaminler kullanılabilir. Kalbin kapakçığı ameliyatları sonrası, kalp-beyin damarları sorunları, toplar-damar tıkanıklıkları ya da emboliler nedenleriyle, bazı pıhtılaşmayı engelleyen ilaçları kullanan hastaların, vitamin preparatlarını hem de K vitamin kullanımını içeren yanlış uygulamalar, hayati tehlikeler oluşturacak düzeyde risklidirler. Literatürde gebelik sürecinde fazla oranda C vitamin kullanılması, fetüste kalıcılık arz eden sorunlar oluşturabilir denilerek, kesin kaçınılmasının önerildiği vurgulanmaktadır. (<https://konya.baskenthastaneleri.com/tr/saglik-rehberi/vitamin-kullanilmali-mi>).

SONUÇ

Vitamin pazarında etik duruşu doğru tutmak adına; üretici ve pazarlamacılar ile hekimler imajlarını korumak istiyor ise, vitamin ve mineral ürünlerinin güvenilirliğini yüksek seviyede tutmalı, hasta/talep eden memnuniyetini ön-planda tutmalı, hem karlılık hedefi güdülürken, hem de halkın da faydası gözetilmelidir. Ayrıca, hasta kitlesine yönelik duyarlılık niteliği olan eylemlerde bulunulmalıdır. Muhtemel sorunlar ya da şikayetlerde bireylere destek olunmalı, yönlendirme ve bilgilendirme konusunda yardımcı olunmalıdır. Haksız rekabete yönelik eylemlerde bulunmamalıdır. Saygıyla, ahlaki kurallar çerçevesiyle harekette bulunulmalıdır. Ayrıca, adaletle hareket edilmelidir (<https://markamutfagi.co/pazarlama-etigi/erişim-tarihi>).

Tıp etiği ilkeleri olan; hastaya zarar vermeme, yarar sağlama, hasta özerkliğine saygı duyulması, hasta mahremiyeti ve adaletli yaklaşımlar uygulamaları bağlamında, hekimlerce vitamin pazarı sorunlarına el atılması, sağlık bilgisi otoritesi olarak hekimlerin aktif katılımlarının medya ve kitle iletişim araçlarında artırılması literatürde önerilmektedir. Yararlı etik yaklaşımlar bağlamında, toplumun faydasına olacak vitamin takviyesi uygulamalarının göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir. Kantiyen etik üzerinden bir bakışa göre ise, herkesin iyiliğine ola-

cak eylemlerin tercih edilmesi, hastaların araç olarak değil, amaç olarak görülmesi, evrensel iyi ve doğrular çerçevesinin dışına çıkılmadan vitamin takviyesi girişimlerinde dikkatli olunması önemlidir. Değerler etiği gözünden konu incelemeye tabi tutulur ise, “sağlık” paradigması ile “insan” kavramı odak merkezde olacak vaziyetteki eylemlerin, vitamin takviyelerinin pazarlaması ve reçete edilmesi ile kullanımı süreçlerinde önemli değerler olduğu göz önünde bulundurulması önerilmektedir (Demirhan Erdemir vd., 2019 vd., 2019).

Sonuç olarak, bu derleme ile vitaminlerle minerallerin kullanımı bağlamında toplumun bilinçlendirilmesi, çeşitli eğitim ve bilgilendirme programları ile vitamin ve minerallerin kullanımı konusunda farkındalığın artırılması, etik unsurlara dayalı olmayan tanıtım ve reklam faaliyetlerine karşı toplumu koruyacak mekanizmaların geliştirilmesi, sağlığı destekleyici unsurlar olan vitamin ve minerallerin sağlık konusundan uzaklaştırılarak bir tüketim ögesi haline getirilmesini önleyecek planların geliştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, bu konuda disiplinlerarası çalışmaların artırılarak farklı bakış açılarının sentezlenmesi desteklenmektedir. Böylece, literatürdeki farklı boşlukların doldurulmasına katkı sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abe R. A. M., Masroor, A., Khorochkov, A., Prieto, J., Singh, K. B., Nnadozie, M. C., et al. (2021). The role of vitamins in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Cureus*, 13(8), e16855-e16855.
2. Altuntaş, Y. (2020). COVID-19 sürecinde vitamin ve gıda takviyesi kullanımı. Sağlık Duşuncesi ve Tıp Kültürü Platformu. Retrieved on, 24, 2020.
3. AMA. (2025). Marketing definition, Erişim tarihi: 28.03.2025, <https://www.ama.org/the-definition-of-marketing-what-is-marketing/>.
4. Anderson, S., Rayburn, S. W., & Sierra, J. J. (2019). Future thinking: the role of marketing in healthcare. *European Journal of Marketing*, 53(8), 1521-1545.
5. Apple, R. D. (1996). *Vitamina: Vitamins in American culture*. Rutgers University Press.
6. Asymmetric. (23 Eylül 2024). Top Insights: Average Marketing Budget by Industry, Erişim tarihi: 01.03.2025, <https://asymmetric.pro/top-insights-average-marketing-budget-by-industry/>.
7. Başkent Üniversitesi Konya Hastanesi, Vitamin Kullanımı mı?, Erişim tarihi: 02.05.2025 <https://konya.baskenthastaneleri.com/tr/saglik-rehberi/vitamin-kullanilmali-mi>.

8. Crié, D., & Chebat, J. C. (2013). Health marketing: Toward an integrative perspective. *Journal of Business Research*, 66(1), 123-126.
9. Das, A. V., & Viswanathan, M. (2023). Ownership, privacy, and value of health-care data: Perspectives and future direction. *IHOPE J. Ophthalmol*, 2, 41.
10. Değirmencioglu, B. (2024). Uluslararası insan hakları metinleri ışığında çocukların yeterli gıdaya erişim hakkı. *Ankara Barosu Dergisi*, 82(1), 41-79.
11. Demirhan Erdemir, A., Sezgin, G., Keskinbora, K., Usmanbaş, Ö., Şaylıgil, Ö. (2019). Çağdaş klinik etik: 21. yüzyılda olgu örnekleriyle kitabı, Nobel Tıp Kitabevi,, ISBN 9786053354529, 1. Cilt, 576 syf.
12. Djaoudene, O., Romano, A., Bradai, Y. D., Zebiri, F., Ouchene, A., Yousfi, Y., Amrane-Abider, M., Sahraoui-Remini, Y., & Madani, K. (2023). A global overview of dietary supplements: regulation, market trends, usage during the COVID-19 pandemic, and health effects. *Nutrients*, 15(15), 3320.
13. Eroğlu Samur G. (2012). Vitaminler mineraller ve sağlığımız, Sağlık Bakanlığı, Yayın No: 727, Ankara, Erişim tarihi: 27.05.2025, <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Kitaplar/Vitamin-Mineral-Sagligimiz.pdf>.
14. Ganji, S. H., Kashyap, M. L. & Kamanna, V. S. (2015). Niacin inhibits fat accumulation, oxidative stress, and inflammatory cytokine IL-8 in cultured hepatocytes: Impact on non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 64(9), 982-990.
15. Gartner. (t.y.). Healthcare Marketing: 2024 Benchmarks for CMOs, Erişim tarihi: 28.03.2025, <https://www.gartner.com/en/marketing/research/healthcare-marketing-budget-benchmark>.
16. Health-union (12 Şubat 2025). Why pharma and healthcare advertising spending continues to rise, Erişim tarihi: 25.02.2025, <https://health-union.com/blog/digital-ad-spend-increasing-in-healthcare/>.
17. Hinrichfoundation. (11 Mart 2025). The age of data - Data-driven perspectives on the world's most abundant and critical resource, Erişim tarihi: 25.03.2025, [https://research.hinrichfoundation.com/hubfs/White%20Paper%20PDFs/%5BInfographic%5D%20The%20Age%20of%20Data%20\(Visual%20Capitalist\)/20250225%20-%20STI%202024%20-%20Deep%20Dive%20-%20The%20Age%20of%20Data.pdf?__hstc=251652889.20904f59bbca2b7b92b101e54efe534a.1743609334214.1743609334214.1743609334214.1&__hssc=251652889.2.1743609334214&__hsfp=4071961124ç](https://research.hinrichfoundation.com/hubfs/White%20Paper%20PDFs/%5BInfographic%5D%20The%20Age%20of%20Data%20(Visual%20Capitalist)/20250225%20-%20STI%202024%20-%20Deep%20Dive%20-%20The%20Age%20of%20Data.pdf?__hstc=251652889.20904f59bbca2b7b92b101e54efe534a.1743609334214.1743609334214.1743609334214.1&__hssc=251652889.2.1743609334214&__hsfp=4071961124ç).
18. Kalyesubula, M., Mopuri, R., Asiku, J., Rosov, A., Yosefi, S., Edery, N., et al. (2021). High-dose vitamin B1 therapy prevents the development of experimental fatty liver driven by overnutrition. *Dis Model Mech*, 14(3), dmm048355.
19. Kılınç A., & Akdevelioğlu Y. (2022). Vitaminler ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 6(2); 383-393.
20. Kobayashi, T., Kessoku, T., Ozaki, A., Iwaki, M., Honda, Y., Ogawa, Y., et al. (2021). Vitamin B6 efficacy in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, single-arm, single-center trial. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 68(2), 181-186.
21. Kotler, P., Keller, K. L., Brady, M., Goodman, M. R. V., & Hansen, T. (2009). *Marketing management*. Prentice-Hall.
22. Kutlu, H., A. (2017). *Meslek etiği*, Nobel, 5. Basım, Ankara.
23. Marka Mutfağı, Erişim tarihi: 02.05.2025, <https://markamutfagi.co/pazarlama-etigi/>.
24. Market Analysis Report (2023). Vitamin Supplements Market Size, Share & Trends Analysis Report By Type (Multivitamin, Vitamin A To K), By Form (Powder, Tablets, Capsules), By Distribution Channel (Offline, Online), By Region, And Segment Forecasts, 2023-2030. Erişim tarihi: 20.03.2024, <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/vitamin-supplements-market-report>.
25. Mymarketing. (t.y.). Marketing spending infographic, Erişim tarihi: 24.03.2025, <https://mymarketing.io/marketing-spending-infographic/>.
26. Polyzos, S. A., Kountouras, J., Patsiaouros, K., Katsiki, E., Zafeiriadou, E., Deretzi, G., et al. (2012). Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*, 11(1), 68-76.
27. Promodo. (11 Aralık 2024). 2025 HealthCare digital marketing benchmarks, Erişim tarihi: 07.03.2025, <https://www.promodo.com/blog/healthcare-digital-marketing-benchmarks-2024>.
28. Sarı E., Bülbül L. Benzer M, ve aerk. (2014). Yüksek Doz D vitamini alımı sonucu hiperkalsemi gelişen olguda pamidronat tedavisi, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 48(4).
29. Supplementfactory. (19 Eylül 2024). The History of Vitamins, Erişim tarihi: 01.02.2025, <https://supplementfactoryuk.com/blog/2018/05/the-history-of-vitamins/>.

Bölüm 20

Cinsiyet Hormonlarının İlaç Farmakolojisi Üzerine Etkileri

Mahmut ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

İlaçların etkisini değiştiren birçok faktör vardır. Bu faktörlerden bazıları ilaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirerek dolaylı olarak etkiyi değiştirirken, bazıları da direkt olarak farmakodinamik özelliklerini değiştirebilirler. Bu faktörler arasında vücut ağırlığı ve bileşimi, yaş, genetik farklılıklar, önceden var olan hastalık durumları, ilacın verilmiş yolu ve zamanı, çevresel faktörler ve biyolojik farklılıklar ile cinsiyet farklılıkları bulunur.

Kadın ve erkeklerde bazı ilaçların farmakokinetik özelliklerinin değiştiği gösterilmiştir. Dolayısı ile ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve ıtrahının değişmesi etki yerindeki ilaç konsantrasyonunun değişmesine neden olabilir. İlacın farmakokinetik özellikleri benzer olmasına karşın farmakolojik etkileri ve yan tesirleri kadın ve erkeklerde farklı olabilir. Bu farklılık organ ve dokuların ilaca karşı olan duyarlılığındaki değişmelerden ya da reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişmelerden kaynaklanabilir.

İlk farkına varıldığı 1932 yılından bu yana cinsiyet farklılığının ilaçların farmakolojisi üzerindeki etkileri ile ilgili olarak birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların çoğu cinsiyetin ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkilerine yoğunlaşmıştır. Ancak, ilaçların etki yerindeki konsantrasyonlarından bağımsız olarak farmakodinamik etkilerindeki değişimler yeterince incelenmemiştir. İlaçların etkisi yanında yan tesirleri de cinsiyet farklılığı gösterebilir.

Yeni ilaç geliştirilmesi sırasındaki klinik araştırma protokollerinde kadın ve çocuklar ile ilgili veriler oldukça azdır. Bu nedenle ilaç geliştirme aşamalarında

cinsiyet farklılıklarına göre araştırma protokollerinin yapılması önemlidir.

Kitabın bu bölümünde cinsiyet farklılıklarının ve cinsiyet hormonlarının ilaçların farmakolojisi üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

CİNSİYETİN İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİĞİNE ETKİLERİ

Cinsiyet, ilaçların farmakokinetik parametreleri olan absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve ıtrahını değiştirebilir. İlaçların terapötik etkinliğinde cinsiyet farklılıkları konusunda birçok rapor yayınlanmıştır. FDA tarafından 2000-2002 yılları arasında onaylanan yeni moleküllerin en az üçte birinin farmakokinetik, etkinlik ve yan tesirler açısından cinsiyet farklılıkları olduğu bulunmuştur (1). İlaçların farmakolojisindeki bu değişiklikler ilaçların fizikokimyasal özellikleri, bireyin genetik yapısı ve hastalık durumu yanında cinsiyet farklılığından da kaynaklanabilir. Kardiyovasküler sistem ilaçları, antidepresanlar, analjezikler ve antihistaminik ilaçların farmakolojisinde cinsiyet farklılıkları olduğu gösterilmiştir (2-5).

Bu farklılıklar östrojen ve projesterondan kaynaklanabilir ve kadınların bulunduğu puberte öncesi, puberte dönemi, premenopoz ve menopoz döneminde değişiklik gösterebilir. Hatta farmakokinetik parametreler menstruasyon dönemindeki hormonal değişikliklerden de etkilenebilir. Farmakokinetik parametrelerdeki cinsiyet farklılıkları ve etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD., mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com
ORCID iD: 0000-0003-1124-6957

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin çoğu, LH salgılanmasını ve ovülasyonu inhibe etmek için östrojen ve projesteron kombinasyonu içerir. Suprafizyolojik dozlardaki östrojen ve projesteron CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 ve diğer sitokrom enzimleri üzerinde az ya da çok inhibitör etki gösterirler. Ancak yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının eş zamanlı kullanılan ilaçların etkinliği üzerindeki etkilerinin klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmektedir (111).

CİNSİYETİN İLAÇLARA BAĞLI ADVERS OLAYLARDAKİ ETKİLERİ

Farmakodinamik yanıtlardaki cinsiyet farklılıkları genellikle kadınlarda erkeklere kıyasla artmış olumsuz ilaç etkilerine (Torsade de Pointes aritmileri, antikoagülasyon tedavisine bağlı kanamalar, diüretiklerle elektrolit anormallikleri, statinlere bağlı miyopati, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine bağlı öksürük vb) yol açar. Kadınlarda ilaçlara bağlı advers etki görülme sıklığı erkeklerden %50-75 daha fazladır (112) ve istenmeyen ilaç etkileri nedeniyle hastaneye kaldırılan tüm hastaların %60'ı kadındır (113, 114).

Hollanda'da serotonin geri alım inhibitörleri kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan advers olayların incelendiği bir çalışmada, olguların %68'inin kadınlarda geliştiği, ancak şiddetli reaksiyonların da erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (115). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (116).

İlaçların bu olumsuz etkileri fizyolojik farklılıklar yanında, farmakodinamik ve farmakokinetikteki cinsiyet farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak, kadınlar erkeklerden daha fazla sayıda (polifarmasi) ilaç alabilirler ya da daha sık aşırı doz alabilirler (75).

Erkeklerin ve kadınların ağrıya ve opioid analjeziklere verdikleri yanıtlar farklıdır. Kadınların postoperatif ağrıya daha şiddetli hissettikleri ve erkeklerden daha yüksek dozlarda morfine ihtiyaç duydukları bildirilmiştir (117). Yine morfin ile elde edilen analjezik etki ve ortaya çıkan yan tesirler erkeklere göre kadınlarda daha fazla olmuştur (118). Kadınların ağrıya duyarlılığı ve verdikleri yanıtların erkeklerden farklı olmasının, cinsiyet hormonları ve endojen opioid sis-

temin modülasyonundaki değişkenlikten kaynaklanabileceği düşünülmektedir (119).

Antiarritmikler, antibiyotikler, antihistaminikler, antipsikotikler, gastrokinetik ilaçlar ve opioid analjezikler gibi çok sayıda ilaç QT aralığını uzatabilir. İlaç kaynaklı aritmilere duyarlılık, östrojen düzeyi yüksek olduğunda daha yüksek (120) ve projesteron düzeyi yüksek olduğunda daha düşüktür (121). Ayrıca, antihipertansiflere bağlı hipokalemi, hiponatremi, antineoplastiklerin neden olduğu bulantı, kusma ve hematolojik toksisite, antikoagülanlar ve salisilatların neden olduğu kanama, antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo alımı ve metabolik sendrom kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve daha şiddetlidir (18). Sonuç olarak, advers olaylar kadınlarda erkeklere göre daha büyük bir sağlık endişesi kaynağıdır ve bu nedenle daha fazla ve daha derinlemesine araştırılmaları gerekir.

SONUÇ

Kadınlar ve erkekler arasında ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği açısından farklılıklar gösterilmiştir. İlaçların etkisindeki bu cinsiyet farklılıkları konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olmak ve tedavileri buna göre planlamak önemlidir. Çünkü ilaç farmakolojisindeki cinsiyet farklılıkları ilacın etkinliği yanında, yan tesir ve toksisitelerini de değiştirebilir. Özellikle reçeteyi yazan hekimlerin " hastalık yoktur, hasta vardır" ilkesi gereğince ilaçların dozu, plazma konsantrasyonları ve etki mekanizmaları ile bunların etkileşimlerdeki cinsiyet farklılıkları konusunu akılda tutmaları tedavinin başarısı ve advers ilaç olaylarının azaltılması açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yang Y, Carlin AS, Faustino PJ, et al. Participation of women in clinical trials for new molecular entities (NMEs) approved by FDA in 2000–2002. *AAPS Annual Meeting. Abstract*: 2008. 002330.
2. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Gender aspects in cardiovascular pharmacology. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2009; 2: 258–266.
3. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, et al. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gender Medicine*. 2009; 6 (4): 522–543.

4. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. 2009. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *Journal of Pain*; 2009; 10(5): 447–485.
5. Nicolas JM, Espie P, Molimard M. Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metabolism Reviews*. 2009; 41: 408–421
6. Freire AC, Basit AW, Choudhary R, et al. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *International Journal Pharmaceutics*, 2011; 415: 15–28.
7. Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EL, et al. Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems. *Pharmaceutical Research*. 2008; 25:1828–1835.
8. Prewett EJ, Smith JTL, Nwokolo CU, et al. Twenty four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration in female and male subjects. *Clinical Science*. 1991; 80: 616–624.
9. Feldman M, Richardson CT, Walsh JH. Sex-related differences in gastrin release and parietal cell sensitivity to gastrin in healthy human beings. *Journal of Clinical Investigations*. 1983;715–720.
10. Tuo BG, Wen GR, Wei JQ, et al. Gender differences in duodenal bicarbonate secretion cause gender differences in human duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 2008; 134: A137–A1137.
11. Nicolas JM, Espie P, Molimard M. Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metabolism Reviews*. 2009; 41 (3) : 408–421, <https://doi.org/10.1080/10837450902891485>.
12. Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2003; 38: 36–42.
13. Jung HK, Kim DY, Moon IH. 2003. Effects of gender and menstrual cycle on colonic transit time in healthy subjects. *Korean Journal of International Medicine*. 2003; 18: 181–186.
14. Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa/carbidopa microtablets in healthy subjects and Parkinson's disease patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 74 (10): 1299–1307. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2497-2>.
15. Zimmermann T, Laufen H, Yeates R, et al., The pharmacokinetics of extended-release formulations of calcium antagonists and of amlodipine in subjects with different gastrointestinal transit times, *Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 39 (10): 1021–1031,
16. Nicolson TJ, Mellor HR, Roberts RRA. Gender differences in drug toxicity. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010; 31: 108–114.
17. Spaanderman ME, Van Beek E, Ekhardt TH, et al. Changes in hemodynamic parameters and volume homeostasis with the menstrual cycle among women with a history of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000; 182: 1127–1134.
18. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine, *Handbook Experimental Pharmacology*. 2012; 3–22. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_1.
19. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004; 44: 499–523
20. Cirrincione LR, Huang KJ. Sex and gender differences in clinical pharmacology: implications for transgender medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(4):897–908. doi: 10.1002/cpt.223436
21. Veering B, Burm A, Souverein J, et al. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990; 29(2): 201–206. doi: 10.1111/j.1365-2125.1990
22. Christie KN. Is dosage adjustment for olanzapine really necessary? *Open Journal of Psychiatry*. 2023;13(3):187–206. doi: 10.4236/ojpsych.2023.133016
23. Schwartz, JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003; 42: 107–121.
24. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 82: 87–96.
25. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 1995; 275: 1011–1018.
26. Woldbold R, Klein K, Burk O, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003; 38: 978–988.
27. Hagg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 51: 169–173.
28. Tang Y, Mao P, Li F, et al. Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(1):49–56. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02852.x41
29. Pollock BG, Wylie M, Stack JA, et al. Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 39 (9): 936–940.
30. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F, et al. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. *Psychological Medicine*. 2022; 52(4): 649–663. doi: 10.1017/S003329172100459147 .
31. González-Rodríguez A, Seeman MV. The association between hormones and antipsychotic use: a focus on postpartum and menopausal women. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019; Jul 3: 9: 204512531985997. doi: 10.1177/204512531985997349
32. Choi S-Y, Koh KH, Jeong H. Isoform-specific regulation of cytochromes p450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013; 41(2): 263–269. doi: 10.1124/dmd.112.046276• A work on the influence of estradiol and progesterone on the expression of several CYP isoforms.
33. Mwinyi J, Cavaco I, Pedersen RS, et al. Regulation of

- CYP2C19 expression by estrogen receptor α : implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Molecular Pharmacology*. 2010;78(5):886–894. doi: 10.1124/mol.110.065540
34. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(11):1350–1355. doi: 10.1177/0091270008323754
 35. Scandlyn MJ, Stuart EC, Rosengren RJ. Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2008;4(4):413–424. doi: 10.1517/17425255.4.4.413• A review covering the sex-dependent activity of several CYP isoforms.
 36. Mai Y, Dou L, Yao Z, et al. Quantification of p-glycoprotein in the gastrointestinal tract of humans and rodents: methodology, gut region, sex, and species matter. *Molecular Pharmacology*. 2021; 18(5):1895–1904. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00574
 37. Canaparo R, Finnstrom N, Serpe L, et al. Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007a; 34: 1138–1144.
 38. Canaparo R, Nordmark A, Finnstrom N, et al. Expression of cytochromes P450 3A and P-glycoprotein in human large intestine in paired tumour and normal samples. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2007b;100: 240–248.
 39. Paine MF, Ludington SS, Chen ML, et al. Do men and women differ in proximal small intestinal CYP3A or P-glycoprotein expression? *Drug Metabolism and Disposition*. 2005; 33: 426–433.
 40. Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, et al. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(5):455–464. doi: 10.1111/acps.12794
 41. Choi SY, Koh KH, Jeong H. Isoform-specific regulation of cytochromes p450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013;41(2):263–269. doi: 10.1124/dmd.112.046276• A work on the influence of estradiol and progesterone on the expression of several CYP isoforms.
 42. Tsuchiya Y, Nakajima M, Kyo S, et al. Human CYP1B1 is regulated by estradiol via estrogen receptor. *Cancer Research*. 2004; 64:3119–3125. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0166>.
 43. Suzuki T, Zhao YL, Nadai M, et al. Gender-related differences in expression and function of hepatic P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp2) in rats. *Life Sciences*. 2006; 79: 455–461.
 44. Cummins CL, Wu CY, Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002; 72: 474–489.
 45. Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. *Current Drug Metabolism*. 2009; 10: 322–328.
 46. Kim WY, Benet LZ. P-glycoprotein (P-gp/MDR1)-mediated efflux of sex steroid hormones and modulation of P-gp expression in vitro. *Pharmacological Research*. 2005; 21: 1284–1293.
 47. Mineiro R, Santos C, Gonçalves I, et al. Regulation of ABC transporters by sex steroids may explain differences in drug resistance between sexes. *Journal of Physiology & Biochemistry*. 2023;79(3):467–487. doi: 10.1007/s13105-023-00957-1
 48. Frohlich M, Albermann N, Sauer A, et al. In vitro and ex vivo evidence for modulation of P-glycoprotein activity by progestins. *Biochemical Pharmacology*. 2004; 68: 2409–2416.
 49. Klein SL, Roberts CW. Sex and gender differences in infection and treatments for infectious diseases, Springer, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-16438-0.
 50. Clark RA, Bessinger R. Clinical manifestations and predictors of survival in older women infected with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*. 1997;15: 341–345
 51. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. 2002. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 1403–1411.
 52. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, et al. Faster clearance of sustained release verapamil in men versus women: continuing observations on sex-specific differences after oral administration of verapamil. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 68: 286–292.
 53. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1998, 64: 133–143.
 54. Seaber EJ, Peck RW, D.A. Smith DA, et al. The absolute bioavailability and effect of food on the pharmacokinetics of zolmitriptan in healthy volunteers, *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;46: 433–439. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00809.x>.
 55. Meech R, Hu DG, McKinnon RA, et al. The udp-glucosyltransferase (UGT) superfamily: new members, new functions, and novel paradigms. *Physiological Reviews*. 2019;99(2):1153–1222. doi: 10.1152/physrev.00058.2017.
 56. Gallagher CJ, Balliet RM, Sun D, et al. Sex differences in udp-glucuronosyltransferase 2B17 expression and activity. *Drug Metabolism & Disposition*. 2010;38(12):2204–2209. doi: 10.1124/dmd.110.035345
 57. Chen H, Yang K, Choi S, et al. Up-regulation of udp-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17 β -estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. *Drug Metabolism & Disposition*. 2009;37(9):1841–1847. doi: 10.1124/dmd.109.026609
 58. Di Pietro G, Magno LA, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opinion Drug Metabolism & Toxicology*. 2010; 6: 153–170.
 59. Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human up-

- per gastrointestinal glutathione system. *Gut*.2002; 50: 235–240.
60. Hoensch H, Peters WH, Roelofs HM, et al. Expression of the glutathione enzyme system of human colon mucosa by localisation, gender and age. *Current Medical Research & Opinion*. 2006;22:1075–1083. doi: 10.1185/030079906X112480.
 61. Mulder TP, Court DA, Peters WH. Variability of glutathione S-transferase alpha in human liver and plasma. *Clinical Chemistry*. 1999; 45: 355–359.
 62. Temellini A, Castiglioni M, Giuliani L, et al. Glutathione conjugation with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB): interindividual variability in human liver, lung, kidney and intestine. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*.1995; 33: 498–503
 63. Peters WH, Roelofs HM, Hectors MP, et al. Glutathione and glutathione S-transferases in Barrett's epithelium. *British Journal of Cancer*.1993; 67: 1413–1417.
 64. Hayes JD, Pulford DJ. 1995The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 1995; 30: 445–600.
 65. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OAT-P2B1 and CYP3A4 substrate aliskiren. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 88: 339–342.
 66. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 322: 95–99.
 67. Jones BM, Jones MK. Alcohol effects in women during the menstrual cycle. *Annals of the New York Academy of Sciences*.1976; 273: 576–587.
 68. Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, et al. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):336. doi: 10.1186/s12882-018-1126-8
 69. Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(9):2577–2582. doi: 10.1093/ndt/gfl22799
 70. Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA, et al. Let's talk about sex: differences in drug therapy in males and females. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2021;175:113804. doi: 10.1016/j.addr.2021.05.014 •• A review examining the impact of sex on pharmacokinetic responses.
 71. Waas T, Schulz A, Lotz J, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Scientific Reports*. 2021;11(1):10165. doi: 10.1038/s41598-021-89442-796.
 72. Kanado Y, Tsurudome Y, Omata Y, et al. Estradiol regulation of P-glycoprotein expression in mouse kidney and human tubular epithelial cells, implication for renal clearance of drugs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019; 519(3):613–619. doi: 10.1016/j.bbrc
 73. Joseph S, Nicolson TJ, Hammons G, et al. Expression of drug transporters in human kidney: impact of sex, age, and ethnicity. *Biology of Sex Difference*. 2015;6(1):4. doi: 10.1186/s13293-015-0020-
 74. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Pharmacology, Springer Science & Business Media, 2012.
 75. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Clinical Pharmacokinetics*. 2009; 48: 143–157. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>.
 76. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *The European Heart Journal*. 2005; 26:1585–1595 (Jochmann ve ark. 2005).
 77. Ostadal B, Netuka I, Maly J et al. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection–experimental aspects. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2009; 234: 1011–1019.
 78. Malorni W, Campesi I, Straface E et al. Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxidants & Redox Signaling*.2007; 9: 1779–1801.
 79. De Silva TM, Broughton BR, Drummond GR et al. Gender influences cerebral vascular responses to angiotensin II through Nox2-derived reactive oxygen species. *Stroke*, 2009; 40:1091–1097
 80. Arias-Loza PA, Hu K, Dienesch C et al. Both estrogen receptor subtypes, alpha and beta, attenuate cardiovascular remodeling in aldosterone salt-treated rats. *Hypertension*. 2007; 50:432–438
 81. Malorni W, Straface E, Matarrese P et al. Redox state and gender differences in vascular smooth muscle cells. *FEBS Letters*. 2008; 582:635–642
 82. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*. 2002; 53:672–677
 83. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs, *Journal of the American Medical Association*. 1993; 270: 2590–2597. <https://doi.org/10.1001/jama.270.21.2590>.
 84. A. Parekh A, Fadiran EO, Uhl K, et al. Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2011; 4 (4): 453–466. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.29>.
 85. Arya A, Gender-related differences in ventricular repolarization: beyond gonadal steroids. *The Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005; 16:525–527, <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.40845.x>. (245).
 86. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Sex-specific differences in cortisol production rates in humans, *Metabolism*. 1998; 48: 974–976, [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(98\)90353-5](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90353-5).
 87. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1993; 54: 402–414.

88. Gan TJ, Glass PS, Sigl J, et al. Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men, *Anesthesiology*. 1999; 50: 1283–1287, <https://doi.org/10.1097/00000542-199905000-00010247>
89. Eugene AR, Masiak J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy, *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017; 71: 417–424, <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1314011>.
90. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure, *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 48: 157–165. <https://doi.org/10.1177/0091270007310385.248-249>.
91. Cataldi M, Muscogiuri G, Savastano S, et al. Gender-related issues in the pharmacology of new anti-obesity drugs. *Obesity Reviews*. 2019;20(3):375-384.
92. Juul KW, Klein BM, Sandström R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin, *The American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2011; 300: F1116–1122, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00741.2010>.
93. Schroeder MK, Juul KW, Mahler B, et al, Desmopressin use in pediatric nocturnal enuresis patients: is there a sex difference in prescription patterns?, *The European Journal of Pediatrics*. 2018; 177: 389–394, <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3074-x>
94. Shen Q, Lin Y, Handa T, et al. 2006. Modulation of intestinal P-glycoprotein function by polyethylene glycols and their derivatives by in vitro transport and in situ absorption studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006; 56 (313): n1-2, 49-56,
95. Zhang XX, Pan WS, Gan L, et al. 2008. Effects of breast cancer resistance protein inhibitors and pharmaceutical excipients on decreasing gastrointestinal toxicity of camptothecin analogs. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008; 29: 1391–1398.
96. Mokhtar M, Gosselin P, Hildgen P. 2009. PEG-grafted-PLA nanoparticles as bioavailability enhancer for orally administered drugs. In: *The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 2009, LA (AAPS2009-001358).
97. Schulze JD, Waddington WA, Eli PJ, et al. Concentration-dependent effects of polyethylene glycol 400 on gastrointestinal transit and drug absorption, *Journal of Pharmaceutical Research*. 2003; 20: 1984–1988, <https://doi.org/10.1023/b:pham.0000008046.64409.d>.
98. Basit AW, Podczeczek F, Newton JM, et al. Influence of polyethylene glycol 400 on the gastrointestinal absorption of ranitidine, *Journal of Pharmaceutical Research*. 2002; 19: 1368–1374, <https://doi.org/10.1023/a:1020315228237>.
99. Basit AW, Podczeczek F, Newton JM, et al. 2004. The use of formulation technology to assess regional gastrointestinal drug absorption in humans *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004; 21: 179–189
100. Abad-Santos F, Carcas AJ, Guerra P, et al. Evaluation of sex differences in the pharmacokinetics of ranitidine in humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996; 36: 748–751.
101. Ashiru DA, Patel R, Basit AW. Polyethylene glycol 400 enhances the bioavailability of a BCS class III drug (ranitidine) in male subjects but not females. *Pharmacological Research*. 2008; 25: 2327–2333.
102. Ashiru DA, Patel R, Basit AW. Gender differences in the bioavailability of cimetidine in the presence of an excipient. In: *AAPS Annual Meeting and Exposition*, 2009. Los Angeles (AAPS2009-003792).
103. Mai Y, Ashiru-Oredope DAI, Yao Z, et al. Boosting drug bioavailability in men but not women through the action of an excipient, *International Journal of Pharmacology*. 2020; 25: 587: 119678. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119678>
104. Mitchell SC, Smith RL, Waring RH, The menstrual cycle and drug metabolism, *Current Drug Metabolism*. 2009;10: 499–507, <https://doi.org/10.2174/138920009788897966>.
105. Rael B, Romero-Parra N, Alfaro-Magallanes VM, et al. Body Composition Over the Menstrual and Oral Contraceptive Cycle in Trained Females, *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2020; 16: 375–381, <https://doi.org/10.1123/ijsp.2020-0038>.
106. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, et al. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle, *Journal of the American Medical Association*. 2001; 285: 1322–1326, <https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1322>.
107. Hara M, Danilo Jr P, Rosen MR, Effects of gonadal steroids on ventricular repolarization and on the response to E4031, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998; 285: 1068–1072.
108. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender Differences in Treatment Response to Sertraline Versus Imipramine in Chronic Depression, *The American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1445>.
109. Pae CU, Mandelli I, Kim TS, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects, *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2009; 228–235, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.03.010>.
110. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods, *Frontiers in Neuroscience*. 2015; 9:37, <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00037>.
111. Matthaie J, Tzvetkov MV, Strube J, et al. Heritability of caffeine metabolism: Environmental effects masking genetic effects on CYP1A2 activity but not on NAT2, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 100: 606–616, <https://doi.org/10.1002/cpt.444>.
112. H. Whitley, W. Lindsey, Sex-based differences in drug activity, *Am. Fam. Physician*. 80 (2009) 1254–1258.
113. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *British Medical Journal*. 2004;329: 15–19, <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>.
114. Patel H, Bell D, Molokhia M, et al. Trends in hospital

- admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005, *BMC Clinical Pharmacology*. 2007; 7. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-7-9>.
115. Ekhardt C, van Hunsel F, Scholl J, et al. Sex differences in reported adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Safety*. 2018; 41(7): 677–683.
 116. Vries ST, Denig P, Ekhardt C, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(7):1507–1515.
 117. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, et al. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief, *Anesthesiology*. 2005; 103: 156–160, <https://doi.org/10.1097/00000542-00507000-00023>.
 118. Craft RM. Sex differences in drug-and non-drug-induced analgesia, *Life Sciences*. 2003; 72: 2675–2688. [https://doi.org/10.1016/s00243205\(03\)00178-4](https://doi.org/10.1016/s00243205(03)00178-4).
 119. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, et al. Gender differences in pain and its relief, *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2016; 52: 184–189. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_09.
 120. James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2007;94:265–319. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2005.05.010.
 121. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006;29:607–613. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00407.x.

Bölüm 21

Afet Durumlarında Kronik Hastalık Yönetiminin Önemi

*Nahsan KAYA¹
Lütfiye PARLAK²*

GİRİŞ

Afetler, büyük can ve mal kayıplarına sebep olarak sosyal ve ekonomik kalkınmayı engelleyen olaylardır. Doğal afetlerin küresel olarak meydana gelme sıklığı ve şiddeti artmaktadır (1). Doğal afetlerin sıklığı ve şiddetinin artmasında küresel iklim değişikliği, hızla artan insan nüfusu, çevre kirliliği, doğanın hızla tahribi, afet bölgelerine yerleşme ve kontrolsüz kentleşme gibi etkenler önemli rol oynamaktadır. Bazı bireyler, ülkelerindeki gelişmişlik düzeyi, eğitim durumları, fiziksel özellikleri ve diğer birçok faktör gibi çeşitli nedenlerle afetlerin yol açtığı hasarlara karşı daha savunmasızdır (2).

Acil Durum Olayları Veri Tabanı'na göre (EM-DAT), 2024 yılında doğal tehlikeler ile ilişkili 393 afet meydana gelmiştir. Bu afetlerde 16.753 kişi hayatını kaybetmiş ve 167,2 milyon kişi etkilenmiştir. Meydana gelen afetlerin toplam ekonomik zararı ise 241,95 milyar ABD dolarıdır. 2024 yılına, Asya'da binlerce ölüme neden olan aşırı sıcaklık olayları, Afrika'da 25 milyondan fazla insanı etkileyen şiddetli kuraklıklar ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yıkıcı tropikal fırtınalar damga vurmuş ve bu afetlerin toplam hasarı 100 milyar ABD dolarını aşmıştır (3).

İnsani krizlerin ve afetlerin risklerini ölçmek ve sıralayabilmek amacıyla oluşturulan risk yönetimi endeksine göre Türkiye, Küresel Risk Endeksi'nde, 4.8 endeks puanı ile "yüksek risk" grubundaki ülkeler arasında yer almaktadır (4). Türkiye, jeolojik ve topoğrafik yapısı ve iklim özellikleri nedeniyle sık sık

afetlerle karşı karşıya kalmaktadır. Can kayıplarının yanı sıra afetler, Türkiye için önemli ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Türkiye'de çeşitli zamanlarda sık sık farklı afet türleri meydana gelmektedir. Deprem, sel, heyelan, çığ ve kaya düşmeleri Türkiye'de en sık yaşanan afetler arasındadır (5).

6 Şubat 2023 Pazarcık – Elbistan (Mw: 7.7 ve Mw: 7.6) depremlerinden 11 il etkilenmiştir. Resmi rakamlara göre, meydana gelen depremlerde 50.783 kişi hayatını kaybederken, 115.353 kişi yaralanmıştır. 37.984 binanın yıkıldığı raporlanmıştır. Bu rakamlar, içinde bulunduğumuz yüzyılda ülkemizde meydana gelmiş en büyük deprem olan 1939 Erzincan Depremi (Mw: 7.9) ve 1999 Kocaeli Depreminde (Mw: 7.6) yaşadığımız kayıplardan fazladır (6).

AFET SINIFLAMASI VE AFET TÜRLERİ

Araştırma merkezleri ve kurumlar tarafından yapılan birçok sınıflandırma mevcuttur. Afetler en temel düzeyde doğal ve insan kaynaklı olarak ikiye ayrılıyor olsa da afete maruz kalan bölgelerin kendine özgü özellikleri olduğu dikkate alınmaktadır. EM-DAT'ın ana sınıflandırma sistemi, afeti tetikleyen tehlike veya olaya atıfta bulunma mantığına dayanmaktadır. Sonuç olarak, bazı afetler yeniden sınıflandırılmış ve bazı türler birincil sınıflandırma sisteminden çıkarılmıştır. Başka bir afet sınıflandırma sistemi ise afetlerin zamanlamasını göz önünde bulundurarak hızlı ve yavaş gelişen afetler olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Son düzenlemeler ile birlikte afetlerde temelde doğal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, nahsan.kaya@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4933-2738

² Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, lutfiye.parlak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8481-3874

nik hastalıkların kontrolünü güçleştirmektedir. Bu nedenle, afet yönetimi planlarında kronik hastalıkları olan bireylerin özel ihtiyaçlarının dikkate alınması, sağlık sistemlerinin afetlere karşı hazırlıklı olması ve afet sonrası bakım süreçlerinin sürdürülebilir şekilde organize edilmesi hayati öneme sahiptir. Böylece, afetlerin kronik hastalıklar üzerindeki olumsuz etkileri minimize edilerek, hasta sağkalımı ve yaşam kalitesi artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cui P, Peng J, Shi P, et al. Scientific challenges of research on natural hazards and disaster risk. *Geogr Sustain*. 2021;2(3):216–23. doi:10.1016/j.geosus.2021.09.001
2. Aslan R, Şahinöz S. The experiences of people with disabilities in the 2020 Izmir earthquake: A phenomenological research. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2023;95:103868. doi:10.1016/j.ijdr.2023.103868
3. CRED. 2024 Disasters in Numbers [Internet]. Brussels: Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED); 2025 [cited 2025 May 10]. Available from: https://files.emdat.be/reports/2024_EMDAT_report.pdf
4. INFORM. Shared Analysis for Better Decisions: 10 Years of INFORM [Internet]. European Commission; 2024 [cited 2025 May 14]. Available from: <https://drmkc.jrc.ec.europa.eu/inform-index/Portals/0/InfoRM/2024/INFORM%20Annual%20Report%202024.pdf>
5. Asian Disaster Reduction Center (ADRC). Information on Disaster Risk Reduction of the Member Countries [Internet]. 2025 [cited 2025 May 10]. Available from: <https://www.adrc.asia/nationinformation.php?NationCode=792&Lang=en&NationNum=39>
6. AFAD. 06 Şubat 2023 Pazarcık-Elbistan Kahramanmaraş (Mw: 7.7 – Mw: 7.6) Depremleri Raporu [Internet]. Ankara: Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD); 2023 [cited 2025 May 10]. Available from: https://deprem.afad.gov.tr/assets/pdf/Kahramanmara%C5%9F%20Depremi%20%20Raporu_02.06.2023.pdf
7. EM-DAT. Disaster Classification System [Internet]. 2025 [cited 2025 May 12]. Available from: <https://doc.emdat.be/docs/data-structure-and-content/disaster-classification-system/>
8. Oktari RS, Munadi K, Idroes R, et al. Knowledge management practices in disaster management: Systematic review. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2020;51:101881. doi:10.1016/j.ijdr.2020.101881
9. Linardos V, Drakaki M, Tzionas P, et al. Machine learning in disaster management: recent developments in methods and applications. *Mach Learn Knowl Extr*. 2022;4(2). doi:10.3390/make4020020
10. Abid SK, Sulaiman N, Chan SW, et al. Toward an integrated disaster management approach: how artificial intelligence can boost disaster management. *Sustainability*. 2021;13(22):12560. doi:10.3390/su132212560
11. Howard A, Agllias K, Bevis M, et al. “They’ll tell us when to evacuate”: The experiences and expectations of disaster-related communication in vulnerable groups. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2017;22:139–46. doi:10.1016/j.ijdr.2017.03.002
12. Bethel JW, Foreman AN, Burke SC. Disaster preparedness among medically vulnerable populations. *Am J Prev Med*. 2011;40(2):139–43. doi:10.1016/j.amepre.2010.10.020
13. Owens JK, Martsolf DS. Chronic illness and disasters: Development of a theoretical framework. *Qual Rep [Internet]*. 2014 [cited 2025 May 12];19(22):1. Available from: <http://nsuworks.nova.edu/tqr/vol19/iss22/1>
14. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2025 May 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
15. Tomio J, Sato H. Emergency and disaster preparedness for chronically ill patients: a review of recommendations. *Open Access Emerg Med*. 2014;6:69–79. doi:10.2147/OAEM.S48532
16. Barbato D, Bryie L, Carlisle CM, et al. Chronically unprepared: emergency preparedness status among US medically vulnerable populations. *J Public Health*. 2021;1–9. doi:10.1007/s10389-021-01487-0
17. Mensah GA, Mokdad AH, Posner SE, et al. Vulnerable Populations in Natural Disasters Working Group. When chronic conditions become acute: prevention and control of chronic diseases and adverse health outcomes during natural disasters. *Prev Chronic Dis*. 2005;2(Spec No):A04. PMID: 16263037; PMCID: PMC1459465.
18. Hassan S, Nguyen M, Buchanan M, et al. Management of chronic noncommunicable diseases after natural disasters in the Caribbean: a scoping review. *Health Aff*. 2020;39(12):2136–43. doi:10.1377/hlthaff.2020.01119
19. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases in emergencies: A WHO guidance note [Internet]. 2016 [cited 2025 June 04]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/noncommunicable-diseases-in-emergencies>
20. Man RX, Lack DA, Wyatt CE, et al. The effect of natural disasters on cancer care: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2018;19(9): e482–e499. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30412-1. PMID: 30191852.
21. Bell SA, Banerjee M, Griggs JJ, et al. The effect of exposure to disaster on cancer survival. *Journal Of General Internal Medicine*. 2020;35:380–382. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-019-05465-x>
22. Morita T, Nomura S, Tsubokura M, et al. Excess mortality due to indirect health effects of the 2011 triple disaster in Fukushima, Japan: a retrospective observational study. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(10):974–980. doi:10.1136/jech-2016-208652. PMID: 28830951.
23. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disaster Preparedness for People With Cancer [Internet]. 2023 [cited 2025 June 3]. Available from: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/disaster-preparedness-people>

24. World Health Organization (WHO). Post-Disaster Needs Assessment Guidelines [Internet]. 2014. [cited 2025 June 3]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/post-disaster-needs-assessment-guidelines>
25. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2025 June 3]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
26. Yıldırım ÖT, Tunay D. L, Turgay A. The Impacts of The Earthquake on The Cardiovascular System. *Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences*. 2024;7(2):59-63. <https://doi.org/10.36516/jocass.1270533>
27. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2796-803. doi: 10.1093/eurheartj/ehs288. PMID: 22930461.
28. World Health Organization (WHO). Post-Disaster Needs Assessment Guidelines. [Internet]. 2014 [cited 2025 June 04]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/post-disaster-needs-assessment-guidelines>
29. Fonseca V, Smith, H, Kuhadiya N, et al. Impact of a natural disaster on diabetes: Exacerbation of disparities and long-term consequences. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1632–1638. <https://doi.org/10.2337/dc09-0670>
30. Miller AC, Arquilla B. Chronic diseases and natural hazards: Impact of disasters on diabetic, renal, and cardiac patients. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2008;23(2):185–194.
31. Kishimoto M, Noda M. Diabetes care: after the great east Japan earthquake. *Journal of Diabetes Investigation*, 2013;4(1):97-102. doi: 10.1111/jdi.12025
32. Chronic respiratory diseases [Internet]. [cited 2025 June 03]. Available from: <https://ncdalliance.org/why-ncds/ncds/chronic-respiratory-diseases-0>.
33. Brunkard J, Namulanda G, Ratard R. Hurricane Katrina deaths, Louisiana, 2005. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2008;2(4):215–223. <https://doi.org/10.1097/DMP.0b013e31818aaf55>
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for illness and injury after Hurricane Katrina—New Orleans, Louisiana, September 8–25, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(2):32–35. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5502a3.htm>
35. Kobayashi S, Hanagama M, Yamanda S, et al. Home oxygen therapy during natural disasters: lessons from the great East Japan earthquake. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):1047-1048.
36. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization (WHO) 2024. [cited 2025 June 03]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
37. Kutner NG, Muntner P, Huang Y, et al. Effect of Hurricane Katrina on the mortality of dialysis patients. *Kidney International*. 2009;76(7):760-766. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.268>
38. Anderson AH, Cohen AJ, Kutner NG, et al. Missed dialysis sessions and hospitalization in hemodialysis patients after Hurricane Katrina. *Kidney International*, 2009;75(11): 1202-1208. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.5>
39. Bonomini M, Stuard S, Dal Canton A. (2011). Dialysis practice and patient outcome in the aftermath of the earthquake at LAquila, Italy, April 2009. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(8), 2595-2603.
40. Tamura H, Kuraoka S, Hidaka Y, et al. Pediatric peritoneal dialysis during the recent earthquakes in Japan and recommendations for future disaster preparation. *Kidney International Reports*, 2020;5(7):1061-1065.
41. Kopp JB, Ball LK, Cohen A, et al. Kidney patient care in disasters: lessons from the hurricanes and earthquake of 2005. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(4):814-824.
42. Davidson JA, Hebblewhite HR. Disaster planning for patients with diabetes. *Clinical Diabetes*. 2007;25(2):66–70. <https://doi.org/10.2337/diac-lin.25.2.66>
43. Brunkard J, Namulanda G, Ratard R. Hurricane Katrina deaths. *Disaster Med Public Health Prep*. 2008;2(4):215–223. <https://doi.org/10.1097/DMP.0b013e31818aaf55>

Bölüm 22

Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Endokrin Sistem Temelli Gelecek Vaat Eden Yaklaşımlar

Fazilet ŞEN METİN¹

GİRİŞ

Dünya genelinde yaşlı nüfusun hızla artmasıyla birlikte demans, özellikle Alzheimer hastalığı (AH), önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2024 verilerine göre, dünya genelinde 55 milyondan fazla insan demans ile yaşamaktadır ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka teşhis edilmektedir (1). Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın nedeni olup, tüm demans vakalarının yaklaşık %60 ila %80'ini oluşturmaktadır (2).

Alzheimer hastalığı ilk olarak 1906 yılında Dr. Alois Alzheimer tarafından, 51 yaşındaki Auguste Deter adlı bir hastanın beyinde nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar tespit edilerek tanımlanmıştır. Daha sonra Emil Kraepelin tarafından 'Alzheimer hastalığı' olarak adlandırılmıştır (3).

Özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde AH daha sık görülmektedir. Epidemiyolojik veriler, AH'nin görülme sıklığının 65 yaşından sonra her 5 yılda bir iki kat arttığını göstermektedir. Yaşa özgü insidans oranları, 65 yaş öncesinde yıllık %1'in altında iken, 85 yaş sonrasında %6'ya kadar yükselmektedir. Kadınlarda, özellikle 85 yaşından sonra insidans oranları daha yüksektir. Prevalans (belirli bir zamanda hastalığa sahip olan bireylerin oranı) ise 65 yaş sonrasında %10, 85 yaş sonrasında %40'a ulaşmaktadır (4).

Alzheimer hastalığı, bellek kaybı, bilişsel işlevlerde bozulma ve davranış değişiklikleri ile seyreden, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir nörodejeneratif demans türüdür. Hastalıktan etkilenen bireylerin beyin dokularında, özellikle hipokampal ve kortikal bölgelerde sinaptik ve nöronal kayıplara bağlı belirgin at-

rofi gözlemlenir. Ayırt edici histopatolojik özellikleri arasında nörofibriler yumaklar (neurofibrillary tangles, NFT'ler), amiloid beta (A β) plakları ve yaygın beyin atrofi bulunmaktadır (5).

Hastalığın ilerleyen evrelerinde beyin fonksiyonlarındaki bozulma, bireylerin başkalarına bağımlı hale gelmesine yol açarak önemli psikolojik, sosyolojik ve ekonomik yükler doğurur. Son yirmi yılda, 2000 ile 2022 yılları arasında bu hastalığa bağlı ölümler %140'tan fazla artarken, kalp hastalığı ve inme gibi diğer önde gelen ölüm nedenlerinden kaynaklanan ölümlerde azalma gözlenmiştir (6). Alzheimer hastalığı yalnızca ölümcül bir hastalık olmakla kalmaz; aynı zamanda bakım gereksinimi ve ekonomik yük açısından toplumları derinden etkiler. Bu durum, sorunun sadece bireysel değil, toplumsal düzeyde de ciddiyetini ortaya koymaktadır.

Klinik olarak demans evresiyle tanımlanmasına rağmen, AH biyolojik düzeyde onlarca yıl önce başlayan bir süreçte sahiptir. Hastalığın preklinik evresi, genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, bu dönemde beyinde amiloid beta (A β) birikimi ve patolojik tau proteinlerinin oluşumu gibi nöropatolojik değişiklikler başlamaktadır. Biyobelirteçlerin gelişimi sayesinde bu patolojik süreçler semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce saptanabilmekte ve bu evre 20 ila 30 yıl sürebilmektedir. Bu dönemde bireylerin bir kısmı hiçbir klinik belirti göstermeden yaşamlarını sürdürebilirken, diğerleri hafif bilişsel bozulma (MCI) geliştirmekte ve bu tablo, A β pozitifliği mevcutsa prodromal AH olarak tanımlanmaktadır. Ortalama 3–5 yıl süren bu prodromal evreyi bazı bireylerde demans evresi izlemekte, ancak bu ilerleme genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi çeşitli değişkenlere

¹ Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, faziletsen@outlook.com, ORCID iD: 0000-0002-8433-1194

kullanılan Ts65Dn farelerinde yapılan prelinik bir çalışmada, pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tedavisinin FSH seviyelerinin düzenlenmesi yoluyla bilişsel performansta iyileşme sağladığı gösterilmiştir (54).

FSH ve FSHR arasındaki artmış sinyalizasyonun, AH patogenezinde olduğu kadar obezite, hiperkolesterolemi ve tip 2 diyabet (DM) gibi metabolik hastalıklarda da rol oynadığı gösterilmiştir (55). Özellikle insülin direnci ile bağlantılı olarak AH ve metabolik hastalıklar arasındaki patojenetik ilişkiler son yıllarda önemli ölçüde araştırılmış ve Alzheimer hastalığının “tip 3 diyabet” olarak tanımlanmasına yol açmıştır (56). Postmenopozal dönemde metabolik hastalıklar ve AH’nin daha sık görülmesi, her ikisinin de FSH ile ilişkilendirilmesi açısından anlamlıdır.

Alzheimer hastalığı, kompleks ve çok faktörlü bir nörodejeneratif bozukluk olup, geleneksel olarak amiloid-beta ve tau patolojileri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, hormonal sistemlerin özellikle postmenopozal dönemde değişen gonadotropinler ve östrojen gibi hormonların hastalığın patogenezinde kritik roller oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, FSH artışı, beyinde nöroinflamasyon, oksidatif stres, amiloid-beta üretimi ve tau fosforilasyonu gibi AH’ye özgü patolojik süreçleri tetikleyerek sinaptik fonksiyonların bozulmasına yol açabilmektedir. FSH’nin, merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan etkilerinin yanı sıra, metabolik ve vasküler mekanizmalarla da hastalık progresyonunu desteklediği düşünülmektedir. Dolayısıyla, hastalık patolojisinin hormonal bileşenlerinin anlaşılması, sadece nörolojik değil aynı zamanda endokrinolojik bakış açılarını da bir araya getiren multidisipliner yaklaşımları gerektirmektedir. Mevcut tedavi stratejileri genellikle hastalığın ileri evrelerine odaklanırken, hormonal düzenlemeler ve FSH’nin nörolojik etkilerinin hedef alınması, hastalığın erken evrelerinde hastalığı yavaşlatmak veya önlemek için yeni ve umut vaat eden bir yol sunmaktadır. Ancak, FSH’nin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin hem olumlu hem de olumsuz yönleri bulunması, bu hormonun nörobiyolojisi ve AH patolojisi ile etkileşimlerinin daha derinlemesine ve uzun vadeli çalışmalarla araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Sonuç olarak, Alzheimer hastalığında hormonal faktörlerin, özellikle de FSH’nin patofizyolojideki rolünün aydınlatılması;

hastalığın önlenmesi, erken tanısı ve tedavisine yönelik yenilikçi stratejilerin geliştirilmesini mümkün kılacak, böylece hastaların yaşam kalitesi anlamlı ölçüde artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ancidoni A, Andreoletti M, Bacigalupo I, Bargagli A. Dementia in Refugees and Migrants: Epidemiology, Public Health Implications and Global Responses. 2025 [cited 2025 Jun 12]; Available from: <https://www.research.ed.ac.uk/files/498648010/Calia2025DementiaInRefugees.pdf>
2. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer’s disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2025 Jun 4];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899416/>
3. Ciurea VA, Covache-Busuioc RA, Mohan AG, Costin HP, Voicu V. Alzheimer’s disease: 120 years of research and progress. *J Med Life* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 4];2023(2):173–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36937482/>
4. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer’s disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 4];11(2):111–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19585947/>
5. Spires-Jones TL, Hyman BT. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer’s Disease. *Neuron* [Internet]. 2014 May 21 [cited 2025 Jun 4];82(4):756–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853936/>
6. 2025 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s & Dementia* [Internet]. 2025 Apr 29 [cited 2025 Jun 12];21(4):e70235. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12040760/>
7. Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer’s disease continuum. *Alzheimer’s & Dementia* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jun 4];19(2):658–70. Available from: [/doi/pdf/10.1002/alz.12694](https://doi.org/10.1002/alz.12694)
8. Şen Metin F, Aksöz E. Alzheimer hastalığı tedavisinde aktif immünoterapi. In: Üçler N, editor. *Çağdaş Nörolojik Hastalık Tedavileri*. Ankara: BİDGE Yayınları; 2024. p. 46–74.
9. Kang C. Donanemab: First Approval. *Drugs* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jun 4];84(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39237715/>
10. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer’s disease. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 Jun 4];30(2):239–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19427328/>
11. Mosconi L, Rahman A, Diaz I, Wu X, Scheyer O, Hris-

11. tov HW, et al. Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Jun 4];13(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540774/>
12. Xiong J, Kang SS, Wang Z, Liu X, Kuo TC, Korkmaz F, et al. FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2025 Jun 4];603(7901):470–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236988/>
13. Molnár G, Kassai-Bazsa Z. Gonadotropin, ACTH, prolactin, sexual steroid and cortisol levels in post-menopausal women's cerebrospinal fluid (CSF). *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 1997 May [cited 2025 Jun 4];24(3):269–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374114/>
14. Ryu V, Gumerova A, Korkmaz F, Kang SS, Katsel P, Miyashita S, et al. Brain atlas for glycoprotein hormone receptors at single-transcript level. *Elife* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jun 4];11:e79612. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9473692/>
15. Gloaguen P, Crépieux P, Heitzler D, Poupon A, Reiter E. Mapping the follicle-stimulating hormone-induced signaling networks. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2011 Oct 5 [cited 2025 Jun 4];2(OCT):13185. Available from: www.frontiersin.org
16. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The Follicle-Stimulating Hormone Receptor: Biochemistry, Molecular Biology, Physiology, and Pathophysiology*. *Endocr Rev* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2025 Jun 11];18(6):739–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9408742/>
17. Das N, Kumar TR. Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *J Mol Endocrinol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jun 12];60(3):R131–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437880/>
18. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, et al. FSH Directly Regulates Bone Mass. *Cell* [Internet]. 2006 Apr 21 [cited 2025 Jun 4];125(2):247–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16630814/>
19. Lei ZM, Rao C V. Neural actions of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jun 4];19(1):103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11394198/>
20. Lei ZM, Rao C V, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology* [Internet]. 1993 [cited 2025 Jun 4];132(5):2262–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8477671/>
21. Short RA, O'brien PC, Graff-Radford NR. Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2025 Jun 4];76(9):906–9. Available from: <https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showFullText?pi=S0025619611621095>
22. Ge YJ, Xu W, Tan CC, Tan L. Blood-based biomarkers in hypothalamic-pituitary axes for the risk of dementia or cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Aging* [Internet]. 2020 Oct 26 [cited 2025 Jun 11];12(20):20350–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33104518/>
23. Wilson AC, Clemente L, Liu T, Bowen RL, Meethal SV, Atwood CS. Reproductive hormones regulate the selective permeability of the blood-brain barrier. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2025 Jun 4];1782(6):401–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443908000604?via%3Dihub>
24. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JRM, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *Neurology* [Internet]. 1999 Dec 10 [cited 2025 Jun 4];53(9):1992–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10599770/>
25. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* [Internet]. 1998 Mar 4 [cited 2025 Jun 4];279(9):688–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9496988/>
26. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: A meta-analysis. *Neuroscience* [Internet]. 2000 Nov 15 [cited 2025 Jun 4];101(3):485–512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113299/>
27. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2003 May 28 [cited 2025 Jun 4];289(20):2651–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771112/>
28. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* [Internet]. 2004 Jun 23 [cited 2025 Jun 4];291(24):2947–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15213206/>
29. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JAE, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2003 May 28 [cited 2025 Jun 4];289(20):2663–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771113/>
30. Coughlan GT, Rubinstein Z, Klinger H, Lopez KA, Hsieh S, Boyle R, et al. Associations between hormone therapy use and tau accumulation in brain regions vulnerable to Alzheimer's disease. *Sci Adv* [Internet]. 2025 Mar 7 [cited 2025 Jun 4];11(10):eadt1288. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11881894/>

31. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Jun 4];69(1):163–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21280086/>
32. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: A scientific update on clinical studies. *Menopause* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Jun 4];20(6):695–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715379/>
33. Kling JM, Dowling NM, Bimonte-Nelson HA, Gleason CE, Kantarci K, Manson JE, et al. Impact of menopausal hormone formulations on pituitary-ovarian regulatory feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 4];317(6):R912. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6957372/>
34. Gregory CW, Bowen RL. Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease based on the forgotten reproductive hormones. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2005 Feb [cited 2025 Jun 4];62(3):313–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15723167/>
35. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: A drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 Jun 4];16(11):1851–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17970643/>
36. Bowen RL, Isley JP, Atkinson RL. An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease? *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2000 [cited 2025 Jun 4];12(4):351–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10718932/>
37. Bowen RL, Verdile G, Liu T, Parlow AF, Perry G, Smith MA, et al. Luteinizing Hormone, a Reproductive Regulator That Modulates the Processing of Amyloid- β Precursor Protein and Amyloid- β Deposition. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2004 May 7 [cited 2025 Jun 4];279(19):20539–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14871891/>
38. Nuruddin S, Syverstad GHE, Lillehaug S, Leergaard TB, Nilsson LNG, Ropstad E, et al. Elevated mRNA-Levels of Gonadotropin-Releasing Hormone and Its Receptor in Plaque-Bearing Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 4 [cited 2025 Jun 4];9(8):e103607. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103607>
39. Rimon E, Sasson R, Dantes A, Land-Bracha A, Amsterdam A. Gonadotropin-induced gene regulation in human granulosa cells obtained from IVF patients: modulation of genes coding for growth factors and their receptors and genes involved in cancer and other diseases. *Int J Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jun 4];24(5):1325–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067357/>
40. Anukulthanakorn K, Malaivijitnond S, Kitahashi T, Jaroenporn S, Parhar I. Molecular events during the induction of neurodegeneration and memory loss in estrogen-deficient rats. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2013 Jan 5 [cited 2025 Jun 4];181(1):316–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036734/>
41. Bowen RL, Perry G, Xiong C, Smith MA, Atwood CS. A clinical study of lupron depot in the treatment of women with Alzheimer's disease: Preservation of cognitive function in patients taking an acetylcholinesterase inhibitor and treated with high dose lupron over 48 weeks. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2015 [cited 2025 Jun 4];44(2):549–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25310993/>
42. Nerattini M, Rubino F, Jett S, Andy C, Boneu C, Zarate C, et al. Elevated gonadotropin levels are associated with increased biomarker risk of Alzheimer's disease in midlife women. *Frontiers in Dementia* [Internet]. 2023 Nov 23 [cited 2025 Jun 4];2:1303256. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11108587/>
43. Bovenzi R, Schirinzi T, Conti M, Sancesario GM, Zenuni H, Simonetta C, et al. A biological characterization of patients with postmenopausal Parkinson's disease. *J Neurol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Jun 4];271(6):3610–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38492015/>
44. Thurston RC, Chang Y, Wu M, Harrison EM, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Reproductive hormones in relation to white matter hyperintensity volumes among midlife women. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 4];20(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38948946/>
45. Hu HY, Ou YN, Shen XN, Qu Y, Ma YH, Wang ZT, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 4];120:16–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188821/>
46. Luetters C, Huang MH, Seeman T, Buckwalter G, Meyer PM, Avis NE, et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: Cross-sectional results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Womens Health* [Internet]. 2007 Apr 17 [cited 2025 Jun 12];16(3):331–44. Available from: [/doi/pdf/10.1089/jwh.2006.0057?download=true](https://doi/pdf/10.1089/jwh.2006.0057?download=true)
47. Oh DJ, Baek KH, Kang DW, Hong YJ, Jeong C. Association Between Serum Follicle-Stimulating Hormone Levels and Cognitive Function in Middle-Aged and Older Women. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2025 Mar 4 [cited 2025 Jun 4];40(10). Available from: <https://doi.org/10.3346/jkms.2025.40.e15>
48. Rodrigues MA, Verdile G, Foster JK, Hogervorst E, Joesbury K, Dhaliwal S, et al. Gonadotropins and cognition in older women. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2008 [cited 2025 Jun 4];13(3):267–74. Available from: https://www.researchgate.net/publication/5421889_Gonadotropins_and_Cognition_in_Older_Women
49. Xiong J, Kang SS, Wang M, Wang Z, Xia Y, Liao J, et al. FSH and ApoE4 contribute to Alzheimer's disease-like pathogenesis via C/EBP β / δ -secretase in female mice. *Nat Commun* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jun 4];14(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38492015/>

- 12];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37852961/>
50. Korkmaz F, Sims S, Sen F, Sultana F, Laurencin V, Cul-
len L, et al. Gene-dose-dependent reduction of Fshr
expression improves spatial memory deficits in Alzhe-
imer's mice. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2025 May 1 [ci-
ted 2025 Jun 4];30(5):2119–26. Available from: [https://
scholars.mssm.edu/en/publications/genedose-depen-
dent-reduction-of-fshr-expression-improves-spatial-](https://scholars.mssm.edu/en/publications/genedose-depen-
dent-reduction-of-fshr-expression-improves-spatial-)
 51. Campbell WA, Lowther J, McKenzie I, Price WH.
Serum gonadotrophins in Down's syndrome. *J Med
Genet* [Internet]. 1982 [cited 2025 Jun 4];19(2):98.
Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1048836/)
[PMC1048836/](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1048836/)
 52. HESTNES A, STOVNER LJ, HUSØY, FØLLING I,
FOUGNER KJ, SJAASTAD O. Hormonal and bioc-
hemical disturbances in Down's syndrome. *Journal of
Intellectual Disability Research* [Internet]. 1991 Jun 1
[cited 2025 Jun 4];35(3):179–93. Available from: [/doi/
pdf/10.1111/j.1365-2788.1991.tb01051.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1991.tb01051.x)
 53. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, Ty-
cko B, Mayeux R. Earlier onset of Alzheimer's di-
sease in men with Down syndrome. *Neurology*.
1998;50(4):991–5.
 54. Manfredi-Lozano M, Leysen V, Adamo M, Paiva I,
Rovera R, Pignat JM, et al. GnRH replacement rescues
cognition in Down syndrome. *Science* (1979) [Inter-
net]. 2022 Sep 2 [cited 2025 Jun 4];377(6610). Available
from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36048943/>
 55. Li C, Ling Y, Kuang H. Research progress on FSH-FSHR
signaling in the pathogenesis of non-reproductive di-
seases. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Nov 20;12:1506450.
 56. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Pa-
pamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type
3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms
between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes.
Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Jun
4];23(5). Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269827/)
[gov/35269827/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269827/)

Bölüm 23

GLP-1 Reseptör Agonistleri: Tip 2 Diyabet ve Obezite Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Sefa METİN¹

GİRİŞ

Diyabete dair ilk tarihsel belgeler M.Ö. 1500’lerde eski Mısırlılar tarafından yazılmıştır. Mısırlılar Bu durumu, kişinin kilo kaybetmesi ve sürekli idrara çıkması ile seyreden bir hastalık olarak tanımlamışlardır. M.S. 80 ile 138 yılları arasında yaşamış olan Yunan hekimi Aretaeus tarafından idrarın tatlı bir tada sahip olması nedeniyle “diabetes mellitus” (DM) terimi ilk kez kullanılmıştır (1).

2010 yılında tüm dünyada 285 milyon kişinin tip 2 diyabetli olduğunu ve bu sayının 2030 yılında 439 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın daha çok gelişmekte olan ülkelerde olacağı düşünülmektedir (2).

IDF 2025 Diyabet Atlası’na göre, Türkiye %16,5 ile avrupadaki en yüksek tip 2 diyabet mellitus (T2DM) prevalansına sahiptir ve yapılan tahminlere göre Türkiye’de 2050 yılında yaklaşık 14 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Obezitenin artması ve sedanter yaşam tarzı bu artışın önemli sebeplerindendir. Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasında diyabetin en çok ölüme yol açan 10 hastalık arasında yer aldığı görülmektedir (3).

T2DM için çevresel ve genetik birçok risk faktörü vardır; **bu faktörler arasında obezite, en belirgin ve etkili olanıdır. Nitekim** obezite, tüm dünyada bulaşıcı olmayan hastalıkların bir numaralı risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite, sağlığı tehdit eden anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 25 ve üzerinde olanlar fazla kilolu, 30 ve üzerinde olanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir (4).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite riski az gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütüne göre 2022 yılında yetişkinlerin %43’ü fazla kilolu %16’sı ise obezdir. Bu oranlar 1990 yılına göre ikiye katlanmıştır. Obezite ve fazla kiloların kötü sağlık sonuçları ile olan ilişkisi düşünüldüğünde bu durum endişe vericidir. Dünya Sağlık Örgütüne göre Dünya çapında her yıl 2,8 milyondan fazla insan obezite ve fazla kiloları yüzünden ölmektedir (5).

T2DM tedavisinde insülin ve Anti hiperglisemik ilaçlar ve beslenmenin düzenlenmesi, fiziksel aktivite, fazla kiloların verilmesi gibi ilaç dışı yöntemler birlikte kullanılmaktadır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri (GLP-1RA) T2DM tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grup, GLP-1 reseptör aktivasyonu yaparak gastrik boşalmayı geciktirirler, glukagon sekresyonunu baskılar ve insülin sekresyonunu artırır. Bu gruptaki ilaçların İnsülin sekresyonunu artırmaları glukoz bağımlı olduğu için bu gruptaki ilaçların kullanımında hipoglisemi riski düşüktür. Ek olarak bu ilaçlar kilo kaybı da sağlarlar. Ülkemizde Liraglutid ve semaglutidin obezite tedavi endikasyonları da bulunmaktadır (6,7).

GLP-1 HEDEFLİ İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİNİN TARİHSEL SÜRECİ

Periferik organlardan gelen çeşitli sinyaller, beslenme ve tokluk durumu hakkında merkezi sinir sistemine bilgi iletmektedir (8). İncretinler, pankreastan insülin salımını artırarak, glukagon sekresyonunu baskılayarak ve besin emilimini azaltarak kan şekeri düzeyini düşüren metabolik hormonlar grubudur. Bu grup

¹ Uzm. Dr., Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu dr.metinsefa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1319-4433

vakalarda böbrek fonksiyon bozulması bildirilmiştir; bunun ise bulantı, kusma, ishal veya dehidratasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Liraglutid ile yapılan tüm faz 2 ve 3a çalışmalarından elde edilen nöropsikiyatrik güvenlik verilerinin analizinde, advers olay raporlarına göre intihar düşüncesi açısından hafif bir dengesizlik bildirilmiş olsa da, prospektif anket değerlendirmelerinde intihar davranışı veya depresyon açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (35).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da liraglutid kullanılmıştır. LIRA-RENAL çalışmasında liraglutid, böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilememiş; hipoglisemi riskini artırmadan glisemik kontrol sağlamıştır. LEAD çalışmaları da liraglutidin hafif böbrek yetersizliği (eGFR 60–89 mL/dk/1.73 m²) olan bireylerde normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlarla benzer güvenlik ve etkinlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. LEADER çalışmasında yapılan ikincil bir analizde ise liraglutid, diyabetik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesini plaseboya göre daha düşük oranlarla göstermiştir (19). Liraglutid, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez.

Tüm bu veriler ışığında, GLP-1RA'lar obezite tedavisine önemli bir katkı sağlamaktadır. En yaygın yan etki bulantı olup, düşük dozla başlanıp yavaş doz artırımı yapıldığında bu etki azaltılabilir. Ciddi yan etkiler nadirdir. GLP-1RA'lar yalnızca glisemik kontrol ve kilo kaybı ile sınırlı kalmayıp, **karaciğer sağlığı üzerinde de olumlu etkiler göstermektedir**. Özellikle semaglutid; karaciğer yağlanması ve hasar belirtilerinde azalma sağlamış, non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalarının önemli bir kısmında histolojik düzelme ile birlikte karaciğer fibrozunun ilerlemesini yavaşlatmıştır (36,37).

Bu bulgular, GLP-1RA'ların çok boyutlu metabolik faydalarının yanında, genel güvenlik profilinin de büyük ölçüde kabul edilebilir olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak pankreatit, safra taşı oluşumu ve diyabetik retinopati gibi bazı risk alanlarında dikkatli hasta takibi önerilmektedir. GLP-1 reseptör agonistleri aynı zamanda mide boşalmasını geciktirir bu nedenle cerrahlar, cerrahi müdahaleden önce bu tedavinin geçici olarak kesilmesini önerebilmektedir. Semaglutidin etkili olabilmesi için sürekli olarak kullanılması gerekmektedir ve tedavi hem yağ hem de kas kütlelerinde kayba yol açmaktadır; bu durum,

diyetle kilo kaybı sonrasında gözlenen değişikliklere benzer görünmektedir. Bununla birlikte, ilacın kesilmesinden sonra kas kütlelerinin geri kazanılmadığı görülmektedir ve bu durum, özellikle yaşlı hastalar açısından potansiyel bir endişe kaynağıdır; ancak genel sağlık üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Bu ajanlar, şimdiye dek hastalarda onlarca yıldır kullanılmakta olup ciddi bir güvenlik sinyali bildirilmemiştir; ancak her ilaçta olduğu gibi, bu ajanlar için de dikkatli izlem gerekmektedir (11).

KAYNAKLAR

1. Polonsky KS. The Past 200 Years in Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2025 Jun 13];367(14):1332–40. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1110560>
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Jun 13];87(1):4–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896746/>
3. IDF Diabetes Atlas 2025 | Global Diabetes Data & Insights [Internet]. [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/#>
4. Özöztürk S. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ülkemizdeki obezite oranı doğurganlık oranını nasıl etkiliyor? Sağlık Akademisyenleri Dergisi [Internet]. 2025 Apr 17 [cited 2025 Jun 13];12(1):10–6. Available from: <https://dergipark.org.tr/pub/sagakaderg/issue/91320/1413562>
5. Islam ANMS, Sultana H, Nazmul Hassan Refat M, Farhana Z, Abdulbasah Kamil A, Meshbahur Rahman M. The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: A meta-analysis. Prev Med Rep [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jun 13];46:102882. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11406007/>
6. Drucker DJ. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. Nature Reviews Drug Discovery 2025 [Internet]. 2025 Apr 25 [cited 2025 Jun 13];1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-025-01183-8>
7. Titck - Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Internet]. [cited 2025 Jun 13]. Available from: <https://www.titck.gov.tr/kubkt>
8. Pannacciulli N, Le DSNT, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. Neuroimage [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2025 Jun 13];35(2):511–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317222/>

9. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2006 Nov 11 [cited 2025 Jun 13];368(9548):1696–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098089/>
10. Tschöp MH, Friedman JM. Seeking satiety: From signals to solutions. *Sci Transl Med* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 13];15(723). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992155/>
11. Friedman JM. The discovery and development of GLP-1 based drugs that have revolutionized the treatment of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2024 Sep 24 [cited 2025 Jun 13];121(39). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39297680/>
12. Lund PK, Goodman RH, Dee PC, Habener JF. Pancreatic preproglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1982 [cited 2025 Jun 13];79(2):345–9. Available from: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.79.2.345>
13. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jun 13];127(12):4217. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5707151/>
14. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Jun 13];20:5–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364588/>
15. van Bloemendaal L, ten Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: Focus on the CNS. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2014 Apr [cited 2025 Jun 13];221(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323912/>
16. Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 7-36: A PHYSIOLOGICAL INCRETIN IN MAN. *The Lancet* [Internet]. 1987 Dec 5 [cited 2025 Jun 13];330(8571):1300–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2890903/>
17. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* [Internet]. 1992 [cited 2025 Jun 13];15(2):270–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1547685/>
18. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jun 13];166(1):27–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21950636/>
19. Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jun 13];24(13):10449. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10341852/>
20. Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BKS. Exenatide efficacy and safety: A systematic review. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2009 Sep [cited 2025 Jun 13];26(9):837–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719703/>
21. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2025 Jun 13];20(2):133–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499733/>
22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jun 13];46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068776/>
23. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* [Internet]. 2019 Jan 5 [cited 2025 Jun 13];393(10166):31–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/>
24. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jun 13];26(3):268–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19317822/>
25. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 13];373(9662):473–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18819705/>
26. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* [Internet]. 2009 Jul 10 [cited 2025 Jun 13];374(9683):39–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515413/>
27. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 13];374(9701):1606–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19853906/>
28. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2025 Jun 13];384(11):989–1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/>
29. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight

- in Adults with Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2025 Jun 13];327(2):138–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015037/>
30. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Dec 15 [cited 2025 Jun 13];387(24):2245–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322838/>
 31. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Sep 14 [cited 2025 Jun 13];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36188627/>
 32. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Jun 13];19(9):1233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244632/>
 33. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 13];103(2):269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485345/>
 34. Egan JM, Chia CW. Incretin therapy and pancreatic pathologies: Background pathology versus drug-induced pathology in rats. *Diabetes* [Internet]. 2014 Apr [cited 2025 Jun 13];63(4):1174–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24651798/>
 35. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Jun 13];19(11):1529–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386912/>
 36. Wong C, Lee MH, Yaow CYL, Chin YH, Goh XL, Ng CH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2025 Jun 13];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33897616/>
 37. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jun 13];24(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675217/>

Bölüm 24

Melatonin Hormunu İle Fiziksel Aktivite Düzeyi Arasındaki İlişki

İsmail BACAK¹

GİRİŞ

Melatonin, epifiz bezi tarafından üretilen ve vücudun biyolojik saatini düzenleyen oldukça önemli bir hormondur. Uyku-uyanıklık döngüsü üzerinde etkisi vardır. Bunun yanında metabolizma, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde de etkileri göz ardı edilmemelidir. Melatonin sadece uyku düzenleyici bir hormon değildir. Aynı zamanda kardiyovasküler sistem için önemli bir koruyucu ajandır. Düzenleyici etkilere sahip olan bu hormon çok yönlü bir biyomolekül olarak değerlendirilmektedir. Fiziksel aktivitenin melatonin üretimi ve sekresyonu üzerindeki etkileri, son yıllarda yapılan çalışmalarda daha ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Fiziksel aktivite, sağlığımız üzerinde geniş kapsamlı ve kanıtlanmış olumlu etkiler sağlayan bir yaşam tarzı alışkanlığıdır. Fiziksel aktivite, stres, depresyon ve anksiyete gibi ruhsal problemleri azaltmada etkilidir. Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir meta-analiz çalışmasında, düzenli egzersizin depresyon ve anksiyete semptomlarını anlamlı şekilde azalttığını bildirilmiştir. Kardiyovasküler problemlerin ve ölüm riskini azaltılmasında fiziksel aktivitenin rolü büyüktür. Bilimsel çalışmalar bu riskleri azaltmak için haftada 150 dakika orta şiddetli egzersiz yapmayı önermektedir. Ayrıca kalp hastalarında egzersiz, hastalığın progresyonunu düzeltebilir. Bunların yanında aerobik egzersiz, vücut ağırlığını, bel çevre uzunluğu ve yağ yüzdesini azaltmada etkili bulunmuştur. Özellikle haftada 150 dakika orta şiddette egzersiz yapmanın, bu parametrelerde klinik olarak anlamlı azalmalar sağladığı bildirilmiştir (1). Orta şiddette yapılacak jogging, vücut yağ kütleini azaltarak is-

tirahat kalp hızını ve VO_2 max'ı iyileştirdiği bildirilmektedir. Yüzme sporunun ise vücut yağ yüzdesini ve total kolesterolü azaltarak HDL kolesterolü olumlu etkilediği bulunmuştur (2). Ağırlık kullanılmadan yapılan egzersizlerin ise (HIIT, kalistenik, zihin-beden egzersizleri) vücut kompozisyonunu düzelttiği bildirilmektedir (3). Bilimsel çalışmalarda 5-17 yaş arasındaki çocuklar ve gençler için günde en az 60 dakika orta şiddette fiziksel aktivite önerilmektedir. Bu aktiviteler, kardiyovasküler sistemi geliştirerek, kasların güçlenmesi ve kemik mineral yoğunluğunun artırılmasına katkı sağlamaktadır (4).

Bazı metabolik süreçler, kan basıncı, kalp atım hızı ve hormon salgılanması gibi çok sayıda biyolojik fonksiyonların değerleri sirkadiyen bir biçimde salınır. Bu durum günlük davranışlarımızı etkilemektedir. Benzer olarak, kişinin doğumdan itibaren oluşan sirkadiyen ritmine dayanarak, günün belirli saatlerinde insanlar belirli aktivite tercihleri gösterirler. Bu durum kronotip veya sirkadiyen tipoloji (CT) kavramıyla sınıflandırılabilen bir sirkadiyen fenotipe yol açmaktadır (5). CT, altta yatan birden fazla genetik faktörden dayandırılmaktadır. Karmaşık bir fenotiptir. Sirkadiyen ritmi belirlemek için geri bildirim döngüsünde etkileşime giren bir dizi temel sirkadiyen saat geni tarafından üretilmektedir (6). CT birçok bireysel ve çevresel faktörle etkileşime girmektedir. Yaşla birlikte gece uykusuzluğa bağlı sabahlama artar (7). Yaşı ilerlemiş insanların erken uyuyup ve erken uyanmasında bu durum etkilidir. Buna ek olarak erkeklerde akşamcılık kadınlardan daha sık görülmektedir (8). Bilimsel çalışmalarda kronotipin doğumda bireyin ışığa maruz kalma süresi olarak adlandırılan fotoperiyottan etkilenebileceği bildirilmektedir (5).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ismail.bacak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3328-5933

olduğu (67) 4) ve kısa süreli egzersiz uygulamalarının aMT6'lar üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (68) 5). Egzersiz seanslarının uygulandığı zamana göre melatonin hormonu düzeyleri geçici olarak artabilir veya baskılanabilir. Düzenli bir biçimde ve doğru saatlerde uygulanan egzersiz programları, melatonin hormonu salınımını düzenleyerek sirkadiyen ritmi stabilize eder. Uyku problemi olan bireylerde düzenli egzersiz, melatonin hormonu eksikliğini dengeleyerek uyku kalitesini artırabilmektedir.

Melatonin hormonu, yalnızca uyku düzenlemesiyle sınırlı olmayan, geniş biyolojik fonksiyonları olan oldukça önemli bir moleküldür. Uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemenin yanında bağışıklık sistemi, kanser biyolojisi, oksidatif stres ve nörolojik sağlık üzerinde önemli etkiler göstermektedir. Son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar, melatoninin terapötik potansiyelini her geçen gün daha açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Melatonin hormonu ve fiziksel aktivite arasındaki ilişki karmaşık yapıdadır ve çok yönlü bir biçimde ele alınmalıdır. Bu alandaki araştırmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak daha fazla bilimsel araştırma ve daha geniş katılımlı incelemelerle egzersiz ve melatonin arasındaki ilişki daha iyi anlaşılacaktır. İncelenen çalışmalarla egzersiz seanslarının zamanlaması ve yoğunluğunun, sirkadyen ritmi ve uyku kalitesini etkileyebileceği gösterilmiştir. Sabah saatlerinde uygulanan egzersizlerin, biyolojik saati ileriye kaydırabildiği, akşam saatlerinde uygulanan egzersizlerin ise geriye kaydırabileceği söylenmektedir. Bunların yanında düzenli egzersizin, sirkadyen ritmi düzenleyen genlerin ekspresyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Bireylerin kronotipi, egzersiz zamanlamasının etkilerini belirlemede önemli bir faktördür. Ayrıca bireylerin biyolojik saatini egzersiz zamanlaması etkileyebilmektedir. Bu durum uyku kalitesini iyileştirebilir. Egzersiz planlaması yapılırken zamanlamasının kişilerin bireysel gereksinimlerine ve kronotipine göre ayarlanması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Jayedi A, Soltani S, Emadi A, Zargar M, Najafi A. Aerobic Exercise and Weight Loss in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2452185. doi:10.1001/jama-networkopen.2024.52185
2. Oja, P., Memon, A.R., Titz, S. et al. Health Benefits of

- Different Sports: a Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal and Intervention Studies Including 2.6 Million Adult Participants. *Sports Med - Open* 10, 46 (2024). <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00692-x>
3. Li, J., Zang, L., Hao, S., & Wang, H. (2025). Comparative efficacy of different exercise types on body composition in university students: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Physiology*, 16, 1537937. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010 May 11;7:40. doi: 10.1186/1479-5868-7-40. PMID: 20459784; PMCID: PMC2885312.
4. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C (2012) Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int* 29(9):1153–1175
5. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M (2003) Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 18:80–90
6. Kim S, Duecker GL, Hasher L, Goldstein D (2002) Children's time of day preference: age, gender and ethnic differences. *Pers Individ Dif* 33:1083–1090
7. Adan A, Natale V (2002) Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int* 19:709–720
8. Atkinson G, Drust B, Reilly T, Waterhouse J (2003) The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med* 33:809–831
9. Arendt, J. (1995). Melatonin and the mammalian pineal gland. *Journal of Endocrinology*, 144(3), 401–408.
10. Liu, T. & Borjigin, J. (2005). N-acetyltransferase is a key regulator of pineal melatonin production in vertebrates. *Journal of Pineal Research*, 38(1), 1–8.
11. Reiter, R. J., Tan, D. X., Qi, W., Manchester, L. C., Karbownik, M., & Calvo, J. R. (2000). Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Neurosignals*, 9(3-4), 160-171.
12. Carrillo-Vico, A., Guerrero, J. M., Lardone, P. J., & Reiter, R. J. (2005). A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 27(2), 189–200.
13. Hill, S. M., et al. (2015). Melatonin and breast cancer: cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Endocrine-Related Cancer*, 22(3), R183–R204.
14. Pandi-Perumal, S. R., et al. (2008). Melatonin and human cardiovascular disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(5), 375–390.
15. Forbes-Robertson S, Dudley E, Vadgama P, Cook C, Drawer S, Kilduff L (2012) Circadian disruption and remedial intervention. *Sports Med* 42(3):185–208
16. Zeman, M., et al. (2005). Melatonin and blood pressure regulation. *Neuroendocrinology Letters*, 26(5), 435–440.
17. Reiter, R. J., et al. (2003). Melatonin reduces oxidative/nitrosative stress in cardiomyocytes. *Journal of Pineal Research*, 34(4), 213–219.
18. Dominguez-Rodriguez, A., et al. (2010). Low levels of

- melatonin in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 145(3), 545–547.
19. Paulis, L., & Simko, F. (2007). Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *Journal of Pineal Research*, 42(4), 319–322.
20. Petrosillo, G., et al. (2009). Melatonin protects against heart ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *The FASEB Journal*, 23(3), 793–802.
21. Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935–941.
22. Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, 18(3), 164–179.
23. Czeisler, C. A., et al. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284(5423), 2177–2181.
24. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*. 2012 Nov;30(4):1167-91. doi: 10.1016/j.ncl.2012.08.011. PMID: 23099133; PMCID: PMC3523094.
25. Bass, J., & Takahashi, J. S. (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330(6009), 1349–1354.
26. Haus, E. L., & Smolensky, M. H. (2013). Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 17(4), 273–284.
27. Juliana, N., Azmi, L., Effendy, N. M., Mohd Fahmi Teng, N. I., Abu, I. F., Abu Bakar, N. N., ... & Das, S. (2023). Effect of circadian rhythm disturbance on the human musculoskeletal system and the importance of nutritional strategies. *Nutrients*, 15(3), 734.
28. Brito LC, Marin TC, Azevêdo L, Rosa-Silva JM, Shea SA, Thosar SS. Chronobiology of Exercise: Evaluating the Best Time to Exercise for Greater Cardiovascular and Metabolic Benefits. *Compr Physiol*. 2022 Jun 29;12(3):3621-3639. doi: 10.1002/cphy.c210036. PMID: 35766829; PMCID: PMC10214902.
29. Buxton, O. M., et al. (1997). Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 273(3), R1027–R1033.
30. Van Reeth, O., et al. (1994). Exercise selectively increases nocturnal plasma melatonin concentrations in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(3), 638–641.
31. Miyazaki, T., et al. (2001). Effects of physical exercise on the circadian rhythm of human core body temperature. *Chronobiology International*, 18(2), 343–356.
32. Reid, K. J., et al. (2010). Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine*, 11(9), 934–940.
33. Barattini P, Dolci C, Montaruli A, Roveda E, Carandente F (2001) Resynchronization of blood pressure circadian rhythm after westward trans-7-meridian flight with and without melatonin treatment. *Aviat Sp Environ Med* 72(3):221–224
34. Atkinson G, Edwards B, Reilly T, Waterhouse J (2007) Exercise as a synchroniser of human circadian rhythm: an update and discussion of the methodological problems. *Eur J Appl Physiol* 99:331–341
35. Meeking DR, Wallace JD, Cuneo RC, Forsling M, Russell-Jones DL (1999) Exercise-induced GH secretion is enhanced by the oral ingestion of melatonin in healthy adult male subjects. *Eur J Endocrinol* 141(1):22–26
36. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, Gonzales-Gallego J (1999) Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. *Life Sci* 66:153–160
37. Johe PD, Østerud B (2005) The in vivo effect of melatonin on cellular activation processes in human blood during strenuous physical exercise. *J Pineal Res* 39:324–330
38. Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma KI (2001) Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281:R197–R205
39. Buxton OM, Frank S, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW, van Cauter E (2003) Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R714–R724
40. Al-Rawaf HA, Gabr SA, Iqbal A, Alghadir AH. Effects of High-Intensity Interval Training on Melatonin Function and Cellular Lymphocyte Apoptosis in Sedentary Middle-Aged Men. *Medicina*. 2023; 59(7):1201. <https://doi.org/10.3390/medicina59071201>
41. Vitale JA, Bonato M, Galasso L, La Torre A, Merati G, Montaruli A, Roveda E, Carandente F (2017) Sleep quality and high intensity interval training at two different times of day: a crossover study on the influence of the chronotype in male collegiate soccer players. *Chronobiol Int* 34(2):260–268
42. Montaruli A, Roveda E, Calogiuri G, La Torre A, Carandente F (2009) The sportsman readjustment after transcontinental flight: a study on marathon runners. *J Sports Med Phys Fit* 49(4):372–381
43. Leonardo-Mendonça RC, Martínez-Nicolas A, de Teresa Galvañ C, Ocaña-Wilhelmi J, Rusanova I, Guerra-Hernández E, Escames G, Acuña-Castroviejo D (2015) The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes. *Chronobiol Int* 32(8):1125–1134
44. Atkinson G, Drust B, Reilly T, Waterhouse J (2003) The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med* 33:809–831
45. Faria, V. S., Pejon, T. M. M., Gobatto, C. A., de Araujo, G. G., Cornachione, A. S., & Beck, W. R. (2021). Acute melatonin administration improves exercise tolerance and the metabolic recovery after exhaustive effort. *Scientific reports*, 11(1), 19228. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97364-7>
46. Veneroso, C., Tuñón, M. J., González-Gallego, J., & Collado, P. S. (2009). Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *Journal of pineal research*, 47(2), 184–191. <https://doi.org/>

- g/10.1111/j.1600-079X.2009.00699.x
47. Thrift AP, Xiao L, Patel SR, Tworoger SS, McTiernan A, Duggan C. Effects of physical activity on melatonin levels in previously sedentary men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Aug;23(8):1696-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0299. Epub 2014 May 23. PMID: 24859868; PMCID: PMC4119501.
 48. Rigamonti, A. E., Rubino, F. M., Caroli, D., Bondesan, A., Mai, S., Cella, S. G., Centofanti, L., Paroni, R., & Sartorio, A. (2024). Effects of Melatonin on Exercise-Induced Oxidative Stress in Adults with Obesity Undergoing a Multidisciplinary Body Weight Reduction Program. *Journal of clinical medicine*, 13(17), 5216. <https://doi.org/10.3390/jcm13175216>
 49. Bruno E, Roveda E, Vitale JA, Montaruli A, Berriño F, Villarini A, Venturelli E, Gargano G, Galasso L, Caumo A, Carandente F, Pasanisi P (2016) Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women. *Eur J Cancer Care*. doi:10.1111/ecc.12617 (Epub ahead of print)
 50. Monteleone, P., Maj, M., Fusco, M., Orazzo, C., & Kemali, D. (1990). Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life sciences*, 47(22), 1989–1995. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90432-q](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90432-q)
 51. Buxton, O. M., L'Hermite-Balériaux, M., Hirschfeld, U., & Cauter, E. (1997). Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *Journal of biological rhythms*, 12(6), 568–574. <https://doi.org/10.1177/074873049701200611>
 52. Siranart, N., Tokavanich, N., Keawkanha, P., Sowlert-rat, W., Pajareya, P., Joensahakij, S., ... & Chokesuwat-tanaskul, R. (2024). Evening Exercise Does Not Affect Sleep Health: A Systematic Review and Meta-Analysis.
 53. Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Takasu, N. N., Tanahashi, Y., Nishide, S. Y., Honma, S., & Honma, K. (2015). Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 309(9), R1112–R1121. <https://doi.org/10.1152/ajpre-gu.00127.2015>
 54. Carlson, L. A., Pobocik, K. M., Lawrence, M. A., Brazeau, D. A., & Koch, A. J. (2019). Influence of Exercise Time of Day on Salivary Melatonin Responses. *International journal of sports physiology and performance*, 14(3), 351–353. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2018-0073>
 55. Beck, W. R., Messias, L. H. D., Silva, F. C. D., Manchado-Gobatto, F. B., & Gobatto, C. A. (2018). Acute melatonin administration enhances aerobic tolerance: an analysis of biochemical and hematological parameters. *Motriz: Revista de Educação Física*, 24(02), e1018169.
 56. Rahman MM, Kwon HS, Kim MJ, Go HK, Oak MH, Kim DH. Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2017 Aug;92:606-614. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.035. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28578257.
 57. Cheikh M, Hammouda O, Gaamouri N, Driss T, Chamari K, Cheikh RB, Dogui M, Souissi N. Melatonin ingestion after exhaustive late-evening exercise improves sleep quality and quantity, and short-term performances in teenage athletes. *Chronobiol Int*. 2018 Sep;35(9):1281-1293. doi: 10.1080/07420528.2018.1474891. Epub 2018 May 30. PMID: 29846091.
 58. Herxheimer, A., & Petrie, K. J. (2002). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
 59. Viswanathan AN, Schernhammer ES. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett* 2009;281:1–7.
 60. Fraschini F, Cesarani A, Alpini D, Esposti D, Stankov BM (1999) Melatonin influences human balance. *Biol Signals Recept* 8:111–119
 61. Atkinson G, Buckley P, Edwards B, Reilly T, Waterhouse J (2001) Are there hangover-effects on physical performance when melatonin is ingested by athletes before nocturnal sleep? *Int J Sports Med* 22:232–234
 62. Arikawa AY, Thomas W, Patel SR, Kurzer MS. No effect of exercise on urinary 6-sulfatoxymelatonin and catecholamines in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1634–6
 63. Maldonado, M. D., Manfredi, M., Ribas-Serna, J., Garcia-Moreno, H., & Calvo, J. R. (2012). Melatonin administered immediately before an intense exercise reverses oxidative stress, improves immunological defenses and lipid metabolism in football players. *Physiology & behavior*, 105(5), 1099–1103. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.015>
 64. Farjallah, M. A., Graja, A., Mahmoud, L. B., Ghattassi, K., Boudaya, M., Driss, T., Jamoussi, K., Sahnoun, Z., Souissi, N., & Hammouda, O. (2022). Effects of melatonin ingestion on physical performance and biochemical responses following exhaustive running exercise in soccer players. *Biology of sport*, 39(2), 473–479. <https://doi.org/10.5114/biolsport.2022.106385>
 65. McTiernan A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature reviews. Cancer*, 8(3), 205–211. <https://doi.org/10.1038/nrc2325>
 66. Escames, G., Ozturk, G., Baño-Otálora, B., Pozo, M. J., Madrid, J. A., Reiter, R. J., Serrano, E., Concepción, M., & Acuña-Castroviejo, D. (2012). Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *Journal of pineal research*, 52(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00924.x>
 67. Arikawa, A. Y., Thomas, W., Patel, S. R., & Kurzer, M. S. (2013). No effect of exercise on urinary 6-sulfatoxymelatonin and catecholamines in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 22(9), 1634–1636. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0583>

Bölüm 25

Endokrin Sistem Hastalıklarında Fizyoterapi Uygulamaları

İsmail BACAĞ¹

GİRİŞ

Endokrin sistem, vücudumuzun metabolizmasını yöneten, büyüme ve gelişmesini kontrol eden, ruhsal durum ve üreme gibi temel fonksiyonlarını düzenlemekte görevli hormonları üreten salgı bezlerinden oluşmaktadır. Endokrin sisteme bağlı hastalıklar, bu bezlerden üretilen hormonların aşırı ya da yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Genetik alt yapılı olabildiği gibi otoimmün, enfeksiyon kaynaklı, metabolik etkenlere dayalı ve çevresel faktörlerin etkisiyle de ortaya çıkabilmektedir. Endokrin sistemde oluşan hastalıkların tanısı, klinik bulguların yanı sıra hormon düzeylerine bakılarak da konur. Ayrıca tanılamada görüntüleme yöntemlerinin önemi çok büyüktür. Tedavi yöntemleri arasında, hormon tedavisi, farklı farmakolojik yaklaşımlar ve cerrahi müdahalelerin yanında yaşam tarzı değişiklikleriyle beraber fizyoterapi uygulamalarını içermektedir. Endokrin sistem hastalıklarında uygulanan özellikle genetik testler, tedavinin etkin bir biçimde planlamasında önemli rol oynar (1). Endokrin sisteme dayalı hastalıkların prevalansı, coğrafi bölgelere ve yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Örneğin, sepsis gibi ciddi problemler sırasında tiroid fonksiyonlarında bozulmalar ve adrenal sistem yetmezlikleri sık görülebilmektedir. Bu tür durumlar, hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilir (2). Hipotiroidizm (yetersiz hormon üretimi), hipertiroidizm (aşırı hormon üretimi), Hashimoto hastalığı ve Graves hastalığı tiroid bezinde kaynaklı hastalıklar arasında yer alır. Tip 1 diyabet (otoimmün kökenli), Tip 2 diyabet (insülin direnci ve genetik faktörlerin etkisiyle) ve MODY (maturity-onset diabetes of the young) gibi monojenik hastalıklar

pankreas kökenli hastalıklardır (3). Addison hastalığı (primer adrenal yetmezlik), Cushing sendromu (aşırı kortizol üretimi), primer aldosteronizm ve konjenital adrenal hiperplazi (CAH) adrenal bez hastalıklarındandır. Akromegali, gigantizm, hipopituitarizm ve hipotalamik hastalıklar ise hipofiz ve hipotalamus kaynaklıdır. Polikistik over sendromu (PCOS), erken menopoz, hipotalamik amenore ve hipogonadizm gibi hastalıklar üreme sisteminde endokrin hastalıkları grubunda bulunur (4).

Endokrin sistem hastalıklarında farklı fizyoterapi yöntemleri uygulanmaktadır. Genellikle uygulanan tedavinin tamamlayıcısı olarak önemli katkılar sunmaktadır. Hormona sistem vücudun neredeyse tamamını etkilediği için endokrin sistem hastalıkları vücudun birçok sistemini etkileyebilir. Bu durum da kas-iskelet sistemi problemleriyle birlikte yorgunluk, ağrı, denge bozuklukları ve fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanabilir. Fizyoterapi uygulamaları bu tür semptomların kontrolün önemli bir yere sahiptir.

HANGİ ENDOKRİN HASTALIKLARDA FİZYOTERAPİ UYGULANIR?

Diabetes Mellitus (Şeker Hastalığı)

Diyabetes Mellitus (DM) tanısı koyulmuş bireylerde fizyoterapi uygulamaları, komplikasyonların yönetilmesi ve hastanın yaşam kalitesini artırılmasında etkili bir yöntemdir. Egzersiz uygulamaları, elektroterapi teknikleri, manuel terapi uygulamaları ve sanal gerçeklik uygulamaları gibi yaklaşımlar, diyabetin olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Ayrıca hastaların fonksi-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ismail.bacag@ksbu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3328-5933

olanların aerobik kapasitesinin (peak VO_2), sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum, egzersizin kas fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahip rağmen, uzun dönemde CS'nin etkilerinin egzersize rağmen devam edebileceğini göstermektedir (49). CS, hafıza ve dikkat gibi kognitif fonksiyonları da etkileyebilir. Bilişsel rehabilitasyon tekniklerinin kullanıldığı fizyoterapi uygulamalarıyla bu fonksiyonların iyileştirilmesine katkı sağlanabilmektedir. CS'li bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada uzun süreli remisyon sonrası bile aerobik kapasitede azalma görülmüştür. Ayrıca kas fonksiyonunda azalmalar da gözlemlenmiştir. Bu bulgular ışığında, fizyoterapi CS'nin uzun dönemli iyileşme sürecinde önemli bir ajanıdır (48).

Egzersiz, HPA ekseninin (hipotalamus-hipofiz-adrenal) uyarılmasına ve kortizolün salınımına yol açabilir. Ancak bu salınım artışı, egzersizin türüne ve şiddetine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Örneğin, yüksek yoğunluklu uygulanan egzersizler (yaklaşık %80 VO_{2max}) kortizol seviyelerinde belirgin artışlara neden olmaktadır. Bu durum, CS'li bireylerde görülen kortizolün yüksek düzeylerde olmasıyla benzerdir. Ancak, egzersizle birlikte gelişen kortizol artışı genellikle akut etkilidir. Kısa süre devam eder ve CS'deki sürekli yüksek seyreden kortizol düzeylerinden farklıdır (51). Aşırı yoğun bir şekilde uygulanan egzersizler, kortizol seviyelerinde artışlara yol açabilir ancak bu geçicidir. Egzersiz şiddetinin bireysel toleransa göre uyarlanması yarar vardır. Her bireyin egzersize göstereceği tolerans farklıdır. Egzersiz sırasında, özellikle kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemleri düzenli bir şekilde takip edilmelidir.

SONUÇ

Fizyoterapi uygulamalarını, endokrin sistem hastalıklarında uygulanana doğrudan hormonal tedavi şeklinde algılamamak gerekir. Ancak endokrin sistem hastalıklarının sebep olduğu fiziksel ve fonksiyonel yetersizlikler farklı fizyoterapi yöntemleriyle giderilebilmektedir. Bu, yapılan literatür araştırmasında da desteklenmektedir. Endokrin sistem hastalıklarda fizyoterapi, çoğu zaman multidisipliner tedavi modaliteleriyle birlikte kullanılmaktadır. Hastaların semptomlarının azaltılmasında etkili bir araçtır. Düzenli egzersizin, insülin duyarlılığını artırmak için hem

önleyici hem de tedavi edici güçlü bir ajan olduğu incelenen çalışmalarla gösterilmiştir. Aerobik egzersiz, dirençli egzersiz eğitimi veya kombine bir şekilde uygulanan egzersizler, kas-iskelet sistemi metabolizmasının düzenlenmesine katkı sunar. Bu durum inflamasyonun azaltılmasına ve insülinin etkisinin artırılmasına olanak sağlar. Bu etkilerin, özellikle tip 2 diyabet ve insülin direnci gibi metabolik problemlerin rehabilitasyonunda bilimsel literatürle birlikte çeşitli kanıtlar sunulmuş bir temele sahiptir. İncelediğimi çok sayıda bilimsel çalışmada da gösterdiğimiz gibi, düzenli egzersiz inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmada oldukça etkili bir stratejidir. Yaptığımız bu çalışmada, orta şiddette ve düzenli bir şekilde yapılan egzersizlerin biyolojik süreçleri olumlu etkileyerek; DM, OP, CS ve diğer endokrin sistem hastalıklarında genel sağlık profilinin iyileştirilmesine katkı sunduğu bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kumari Y, Bai P, Waqar F, Asif AT, Irshad B, Raj S, Vargantiwar V, Kumar M, Neha F, Chand S, Kumar S, Varrassi G, Khatri M, Mohamad T. Advancements in the Management of Endocrine System Disorders and Arrhythmias: A Comprehensive Narrative Review. *Cureus*. 2023 Oct 4;15(10):e46484. doi: 10.7759/cureus.46484. PMID: 37927670; PMCID: PMC10624418.
2. Mehdi, S.F., Qureshi, M.H., Pervaiz, S. et al. Endocrine and metabolic alterations in response to systemic inflammation and sepsis: a review article. *Mol Med* 31, 16 (2025). <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01074-z>
3. Uccella S, Dottermusch M, Erickson L, Warmbier J, Montone K, Saeger W. Inflammatory and Infectious Disorders in Endocrine Pathology. *Endocr Pathol*. 2023 Dec;34(4):406-436. doi: 10.1007/s12022-023-09771-3. Epub 2023 May 20. PMID: 37209390; PMCID: PMC10199304.
4. Fassnacht, M., Tsarakis, S., Terzolo, M., Tabarin, A., Sahdev, A., Newell-Price, J., Pelsma, I., Marina, L., Lorenz, K., Bancos, I., Arlt, W., & Dekkers, O. M. (2023). European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology*, 189(1), G1–G42. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad066>
5. Lepesis, V., Marsden, J., Rickard, A., Latour, J. M., & Paton, J. (2023). Systematic review and meta-analysis of the effects of foot and ankle physical therapy, including mobilisations and exercises, in people with diabetic peripheral neuropathy on range of motion, peak plantar pressures and balance. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 39(8), e3692.

6. Medeiros, S., Rodrigues, A., & Costa, R. (2023). Physiotherapeutic interventions in the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a systematic literature review. *Physiotherapy*, 118, 79-87.
7. Ozdirenc, M., Koçak, G., & Güntekin, R. (2004). The acute effects of in-patient physiotherapy program on functional capacity in type II diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 64(3), 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2003.11.001>
8. Hawley JA, Lessard SJ. "Exercise training-induced improvements in insulin action." *J Appl Physiol*. 2008.
9. Zahalka, S. J., Abushamat, L. A., Scalzo, R. L., & Reusch, J. E. (2019). The role of exercise in diabetes.
10. Jiahao, L., Jiajin, L., & Yifan, L. (2021). Effects of resistance training on insulin sensitivity in the elderly: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of exercise science and fitness*, 19(4), 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2021.08.002>
11. Kirwan, J. P., Solomon, T. P., Wojta, D. M., Staten, M. A., & Holloszy, J. O. (2009). Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 297(1), E151-E156. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00210.2009>
12. Jiahao, L., Jiajin, L., & Yifan, L. (2021). Effects of resistance training on insulin sensitivity in the elderly: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of exercise science and fitness*, 19(4), 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2021.08.002>
13. Bacchi E et al. "Effects of aerobic and resistance exercise in type 2 diabetic patients." *Diabetes Care*. 2012.
14. Knowler WC et al. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." *N Engl J Med*. 2002.
15. Hejazi, K., & Hackett, D. (2023). Effect of Exercise on Liver Function and Insulin Resistance Markers in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8), 3011. <https://doi.org/10.3390/jcm12083011>
16. Kim JY, Jeon JY. Role of exercise on insulin sensitivity and beta-cell function: is exercise sufficient for the prevention of youth-onset type 2 diabetes? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Dec;25(4):208-216. doi: 10.6065/apem.2040140.070. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33401879; PMCID: PMC7788350.
17. Ross R et al. "Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss." *Ann Intern Med*. 2000.
18. O'Donovan, G., Kearney, E. M., Nevill, A. M., Woolf-May, K., & Bird, S. R. (2005). The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. *European journal of applied physiology*, 95(5-6), 522-528. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-0040-5>
19. Kazeminasab, F., Sharafifard, F., Miraghajani, M., Behzadnejad, N., & Rosenkranz, S. K. (2023). The effects of exercise training on insulin resistance in children and adolescents with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1178376.
20. Park, S., Hong, S. M., Lee, J. E., & Sung, S. R. (2007). Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic beta-cell function and mass through IRS2 in diabetic rats. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 103(5), 1764-1771. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00434.2007>
21. Nieuwoudt, S., Fealy, C. E., Foucher, J. A., Scelsi, A. R., Malin, S. K., Pagadala, M., Rocco, M., Burguera, B., & Kirwan, J. P. (2017). Functional high-intensity training improves pancreatic β -cell function in adults with type 2 diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 313(3), E314-E320. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00407.2016>
22. Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E, Morisco C. Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Apr;14(2):256-270. doi: 10.1007/s12265-020-10057-w. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737757; PMCID: PMC8043859.
23. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP, Duarte T, Kretzmann NA, Mota CB, Bresciani G, Moresco RN, Duarte MM, Dos Santos DL, Soares FA. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Med Open*. 2015;1(1):19. doi: 10.1186/s40798-015-0011-2. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26284160; PMCID: PMC5005613.
24. So B, Park J, Jang J, Lim W, Imdad S, Kang C. Effect of Aerobic Exercise on Oxidative Stress and Inflammatory Response During Particulate Matter Exposure in Mouse Lungs. *Front Physiol*. 2022 Feb 3;12:773539. doi: 10.3389/fphys.2021.773539. PMID: 35185596; PMCID: PMC8850364.
25. Sampaio, R. C., Moura, N. R. D., Barros, M. P. D., Hatanaka, E., Priviero, F. B. M., & Moraes, C. D. (2019). Twice-weekly exercise training reduces oxidative stress and proinflammatory cytokine levels in elder women. *Motriz: Revista de Educação Física*, 25(3), e101990.
26. Hartley GW, Roach KE, Nithman RW, et al. Physical Therapist Management of Patients With Suspected or Confirmed Osteoporosis: A Clinical Practice Guideline From the Academy of Geriatric Physical Therapy. *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001). 2022 Apr-Jun 01;44(2):E106-E119. DOI: 10.1519/jpt.0000000000000346. PMID: 35384943; PMCID: PMC8983944.
27. Zehnacker, C. H., & Bemis-Dougherty, A. (2007). Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *Journal of geriatric physical therapy* (2001), 30(2), 79-88. <https://doi.org/10.1519/00139143-200708000-00007>
28. Shanb, A. A., & Youssef, E. F. (2014). The impact of adding weight-bearing exercise versus nonweight bearing programs to the medical treatment of elderly patients with osteoporosis. *Journal of family & community medicine*, 21(3), 176-181. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.142972>
29. Dalsky, G. P., Stocke, K. S., Ehsani, A. A., Slatopolsky, E., Lee, W. C., & Birge, S. J., Jr (1988). Weight-bearing

- exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Annals of internal medicine*, 108(6), 824–828. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-6-824>
30. Burke, T. N., França, F. J., Meneses, S. R., Pereira, R. M., & Marques, A. P. (2012). Postural control in elderly women with osteoporosis: comparison of balance, strengthening and stretching exercises. A randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 26(11), 1021–1031. <https://doi.org/10.1177/0269215512442204>
 31. Jahantigh Akbari, N., Niknam, H., Sadat Naimi, S., Tahan, N., Danesh Shahreki, B., Jahantigh Akbari, A., ... & Asad-Sajjadi, N. (2024). The Effect of Exercise Therapy on Muscular Strength, Bone Mineral Density and Quality of Life in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Systematic Review. *Archives of Rehabilitation*, 25(3), 372–395.
 32. Stanghelle, B., Bentzen, H., Giangregorio, L., Pripp, A. H., Skelton, D. A., & Bergland, A. (2020). Effects of a resistance and balance exercise programme on physical fitness, health-related quality of life and fear of falling in older women with osteoporosis and vertebral fracture: a randomized controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 31(6), 1069–1078. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05256-4>
 33. Yu, M., Zhou, P., Che, Y., & Luo, Y. (2025). The efficacy of exercise prescription in patients with osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 20(1), 1–11.
 34. Massini, D. A., Nedog, F. H., de Oliveira, T. P., Almeida, T. A. F., Santana, C. A. A., Neiva, C. M., Macedo, A. G., Castro, E. A., Espada, M. C., Santos, F. J., & Pessoa Filho, D. M. (2022). The Effect of Resistance Training on Bone Mineral Density in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(6), 1129. <https://doi.org/10.3390/healthcare10061129>
 35. Zhang, S., Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Liang, X., & Wan, Q. (2022). Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of clinical nursing*, 31(15-16), 2100–2111. <https://doi.org/10.1111/jocn.16101>
 36. Zhao, R., Zhang, M., & Zhang, Q. (2017). The Effectiveness of Combined Exercise Interventions for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 47(4), 241–251. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.6969>
 37. Filipović, T. N., Lazović, M. P., Backović, A. N., Filipović, A. N., Ignjatović, A. M., Dimitrijević, S. S., & Gopčević, K. R. (2021). A 12-week exercise program improves functional status in postmenopausal osteoporotic women: randomized controlled study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 57(1), 120–130. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06149-3>
 38. Barker, K. L., Newman, M., Stallard, N., Leal, J., Minns Lowe, C., Javaid, M. K., Noufaily, A., Adhikari, A., Hughes, T., Smith, D. J., Gandhi, V., Cooper, C., & Lamb, S. E. (2019). Exercise or manual physiotherapy compared with a single session of physiotherapy for osteoporotic vertebral fracture: three-arm PROVE RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 23(44), 1–318. <https://doi.org/10.3310/hta23440>
 39. Barker, K. L., Newman, M., Stallard, N., Leal, J., Lowe, C. M., Javaid, M. K., Noufaily, A., Hughes, T., Smith, D., Gandhi, V., Cooper, C., Lamb, S. E., & PROVE trial group (2020). Physiotherapy rehabilitation for osteoporotic vertebral fracture-a randomised controlled trial and economic evaluation (PROVE trial). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 31(2), 277–289. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05133-0>
 40. Zhou, X., Deng, H., Shen, X., & Lei, Q. (2018). Effect of balance training on falls in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine*, 50(7), 577–581. <https://doi.org/10.2340/16501977-2334>
 41. Madureira, M. M., Bonfá, E., Takayama, L., & Pereira, R. M. (2010). A 12-month randomized controlled trial of balance training in elderly women with osteoporosis: improvement of quality of life. *Maturitas*, 66(2), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.009>
 42. Schröder, G., Knauerhase, A., Kundt, G., & Schober, H. C. (2012). Effects of physical therapy on quality of life in osteoporosis patients - a randomized clinical trial. *Health and quality of life outcomes*, 10, 101. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-101>
 43. Koevska, V., Nikolikj-Dimitrova, E., Mitrevska, B., Gjeracaroska-Savevska, C., Gocevska, M., & Kalcovska, B. (2019). Effect of Exercises on Quality of Life in Patients with Postmenopausal Osteoporosis - Randomized Trial. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(7), 1160–1165. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.271>
 44. Baishya A, Metri K. Effects of yoga on hypothyroidism: A systematic review. *J Ayurveda Integr Med*. 2024 Mar-Apr;15(2):100891. doi: 10.1016/j.jaim.2024.100891. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38507967; PMCID: PMC10966165.
 45. Bansal, Akash; Kaushik, Amit1; Singh, C. M.2; Sharma, Vivek3; Singh, Harminder4. The effect of regular physical exercise on the thyroid function of treated hypothyroid patients: An interventional study at a tertiary care center in Bastar region of India. *Archives of Medicine and Health Sciences* 3(2):p 244-246, Jul–Dec 2015. | DOI: 10.4103/2321-4848.171913
 46. Bousquet-Santos, K., Vaisman, M., Barreto, N. D., Cruz-Filho, R. A., Salvador, B. A., Frontera, W. R., & Nobrega, A. C. (2006). Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 87(8), 1123–1130. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.04.017>
 47. Yılmaz, F., Babayeva, A., Yetkin, İ., & Boşnak-Güçlü,

- M. (2024). Comparison of exercise capacity and physical activity in patients with hyperthyroidism and controls. *Journal of bodywork and movement therapies*, 40, 1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.10.029>
48. Roerink, S. H. P. P., Cocks, M. S., Wagenmakers, M. A. E. M., Rodighiero, R. P., Strauss, J. A., Shepherd, S. O., Plantinga, T. S., Thijssen, D. H. J., Hopman, M. T. E., Pereira, A. M., Smit, J. W., Wagenmakers, A. J. M., Netea-Maier, R. T., & Hermus, A. R. M. M. (2020). Decreased Aerobic Exercise Capacity After Long-Term Remission From Cushing Syndrome: Exploration of Mechanisms. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(4), e1408–e1418. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz286>
 49. Leszczyńska, D., Szatko, A., Papierska, L., Zgliczyński, W., Glinicki, P. (2023). Musculoskeletal complications of Cushing syndrome. *Rheumatology*, 61(4), 271–282. <https://doi.org/10.5114/reum/169889>
 50. Boero, L., Manavela, M., Botta, E., Mallea-Gil, M. S., Katz, D., Meroño, T., Tetzlaff, W., Martin, M., Gómez Rosso, L., Danilowicz, K., & Brites, F. (2015). CONDITIONING FACTORS FOR HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CUSHING SYNDROME. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(7), 734–742. <https://doi.org/10.4158/EP14408.OR>
 51. Hill, E. E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, A., & Hackney, A. C. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *Journal of endocrinological investigation*, 31(7), 587–591. <https://doi.org/10.1007/BF03345606>

Bölüm 26

Tiroid Kanserleri Patolojisinde Yeni Sınıflamalar, Terminoloji ve Günlük Pratiğe Yansımaları

Sultan Deniz ALTINDAĞ¹

GİRİŞ

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık görülen maligniteleri arasında yer almakta olup, son yıllarda hem insidansında hem de moleküler ve histopatolojik alt tiplerin anlaşılmasında belirgin bir artış gözlenmiştir. Klinik olarak genellikle iyi prognozlu olmalarına rağmen, farklı biyolojik davranışlara sahip alt tiplerin tanınması, uygun tedavi ve takip protokollerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Tiroid tümörleri uzun yıllar boyunca yalnızca morfolojik kriterlerle sınıflandırılmış, bu durum klinik yönetimde belirsizliklere ve zaman zaman aşırı tedaviye yol açmıştır. Özellikle küçük, düşük riskli lezyonların malignite olarak değerlendirilmesi ve gereksiz total tiroidektomiler gibi agresif yaklaşımlar, bu alandaki sınıflandırma sistemlerinin daha bilimsel bir temele oturtulması ihtiyacını doğurmuştur.

Bu bağlamda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2022 yılında yayımlanan “Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler” kitabının 5. baskısı, tiroid tümörlerinin sınıflandırmasında devrim niteliğinde değişiklikler sunmuştur (1). Yeni sınıflama yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda moleküler patoloji verileriyle desteklenmiş, tümörlerin biyolojik davranışını daha doğru yansıtan bir yapı sunmuştur.

Öne çıkan değişiklikler arasında; “foliküler nodüller hastalık” teriminin benimsenmesi, non-invaziv foliküler tiroid neoplazmının ayrı bir düşük riskli tümör grubu olarak tanımlanması, papiller tiroid karsinomlarının histolojik alt tiplerine göre yeniden sınıflandırılması ve “diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu” gibi yeni tanı kategorilerinin eklenmesi

sayılabilir (2,3). Ayrıca “Hürthle hücreli” teriminin terk edilerek onkositik tümörlerin daha net tanımlanması, klinik anlamda büyük katkılar sağlamaktadır.

Tiroid patolojisinde son 50 yılda kaydedilen gelişmelerin bir özeti niteliğindeki bu dönüşüm, sadece morfolojik değil, aynı zamanda moleküler ve klinik korelasyonlarla desteklenmiş sınıflama yaklaşımının, multidisipliner ekiplerin hasta yönetiminde ortak bir dil oluşturmaya da katkı sağlamaktadır (4).

Bu kitap bölümü, DSÖ 2022 sınıflamasının getirdiği yenilikleri, terminolojik dönüşümleri ve moleküler patoloji bulgularını dikkate alarak, tiroid kanserlerinin tanı, tedavi ve prognozuna olan etkilerini kapsamlı biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2022 SINIFLAMASINA GENEL BAKIŞ

DSÖ’nün 2022 yılında yayımladığı “Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler” kitabının 5. baskısı, tiroid tümörleri patolojisinde yalnızca terminolojik değil, aynı zamanda yapısal ve biyolojik anlamda da köklü değişiklikler içermektedir (1). Bu sınıflama, tiroid neoplazilerini hücresel kökenlerine, histopatolojik özelliklerine ve moleküler profillerine göre daha sistematik ve klinik yönlendirme sağlayacak biçimde kategorize etmiştir.

Yeni sınıflamada tiroid tümörleri şu temel kategorilere ayrılmıştır:

- Gelişimsel anomaliler
- Foliküler hücre kökenli neoplaziler

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD., saltindag@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7167-2432

patolojisinde artık sadece ek bilgi değil, modern tanı ve yönetim süreçlerinin ayrılmaz bir parçası olduğunu açıkça ortaya koymuştur.

SONUÇ

Tiroid tümörlerinin sınıflandırılması ve klinik yönetimi, son yıllarda hem morfolojik hem de moleküler düzeyde büyük değişimlere uğramıştır. DSÖ 2022 sınıflaması, yalnızca tanı kriterlerinde değil; tümörlerin biyolojik davranışlarının daha doğru öngörülmesini sağlayacak şekilde moleküler profillerin entegrasyonunu da içeren yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Yeni terminolojiler, tümör alt tipleri ve risk gruplamaları hem tanı doğruluğunu artırmakta hem de gereksiz tedavilerin önüne geçerek daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin uygulanmasını mümkün kılmaktadır.

Düşük riskli lezyonların daha iyi tanımlanması, invazyon ve moleküler belirteçlere dayalı alt sınıflandırmaların yapılması, agresif seyirli tümörlerin erken tespiti ile birlikte, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin de klinik pratiğe entegre edilmesini sağlamıştır. Bu dönüşüm, yalnızca patoloji disiplini için değil, endokrinoloji, cerrahi ve onkoloji alanları için de ortak bir klinik dil oluşturmuş; multidisipliner hasta yönetimini daha etkin ve bilimsel temellere dayandırmıştır.

Tiroid kanserlerinin tanı, tedavi ve izleminde DSÖ 2022 sınıflaması, yalnızca bir rehber değil, aynı zamanda modern tıbbın kişiselleştirilmiş sağlık anlayışına geçişinin bir aracı olarak değerlendirilmektedir. Bu sınıflama doğrultusunda, patoloji raporlarının klinik karar alma süreçlerine yön veren daha güçlü bir araca dönüştüğü açıkça görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Endocrine and Neuroendocrine Tumours [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2025. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.
2. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms [Internet]. Vol. 33, Endocrine Pathology. Springer US; 2022. 27–63 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>

3. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(2).
4. Baloch Z, LiVolsi VA. Fifty years of thyroid pathology: concepts and developments. *Hum Pathol* [Internet]. 2020;95(2020):46–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.008>
5. Mete O, Asa SL. Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(6):363–73.
6. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023–9.
7. Boyraz B, Sadow PM, Asa SL, Dias-Santagata D, Nosé V, Mete O. Cribiform-Morular Thyroid Carcinoma Is a Distinct Thyroid Malignancy of Uncertain Cytogenesis. *Endocr Pathol* [Internet]. 2021;32(3):327–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09683-0>
8. Wasserman JD, Sabbaghian N, Fahiminiya S, Chami R, Mete O, Acker M, et al. DICER1 Mutations Are Frequent in Adolescent-Onset Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):2009–15.
9. Nosé V, Gill A, Teijeiro JMC, Perren A, Erickson L. Overview of the 2022 WHO Classification of Familial Endocrine Tumor Syndromes [Internet]. Vol. 33, Endocrine Pathology. Springer US; 2022. 197–227 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09705-5>
10. Nikiforova MN, Nikitski A V, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, et al. GLIS Rearrangement is a Genomic Hallmark of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland. *Thyroid*. 2019;29(2):161–73.
11. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: A clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286–95.
12. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020;30(10):1505–17.
13. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):96–103.
14. Chambers M, Nosé V, Sadow PM, Tafe LJ, Kerr DA. Salivary-Like Tumors of the Thyroid: A Comprehensive Review of Three Rare Carcinomas. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2021;15(1):212–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01193-5>
15. Baloch ZW, Solomon AC, LiVolsi VA. Primary mucoepidermoid carcinoma and sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: A report of nine cases. *Mod Pathol* [Internet].

2000;13(7):802–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3880140>

16. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676–90.
17. Lorimer C, Cheng L, Chandler R, Garcez K, Gill V, Graham K, et al. Dabrafenib and Trametinib Therapy for Advanced Anaplastic Thyroid Cancer – Real-World Outcomes From UK Centres. *Clin Oncol*. 2023;35(1):e60–6.
18. Højer Wang L, Wehland M, Wise PM, Infanger M, Grimm D, Kreissl MC. Cabozantinib, Vandetanib, Pralsetinib and Selpercatinib as Treatment for Progressed Medullary Thyroid Cancer with a Main Focus on Hypertension as Adverse Effect. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).

Bölüm 27

Diyabet ve Covid-19 Pandemisi

Yasemin Derya GÜLSEREN¹

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), küresel düzeyde giderek artan prevalansı ve ciddi komplikasyonları ile halk sağlığı açısından en önemli metabolik bozukluklardan biri olmaya devam etmektedir. Dünyada ve ülkemizde en büyük sağlık problemlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık **537 milyon yetişkin** diyabetle yaşamaktadır ve bu sayının 2030 yılına kadar **643 milyona** ulaşması beklenmektedir. IDF Türkiye diyabet prevalansının %14,5 olduğunu, bu oranın 2030 yılının %16,2 olacağını tahmin etmektedir (1).

COVID-19 salgını 2019 yılında başladı ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edildi. **Küresel sağlık sistemleri, COVID-19 pandemisiyle eş zamanlı olarak büyük bir krizle karşı karşıya kalmıştır.** DSÖ'ye göre, 27 Nisan 2025 itibarıyla SARS-CoV-2, dünya genelinde 778 milyondan fazla kişiye bulaşmış ve yaklaşık 7 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (2). Son dönemlerde elde edilen klinik ve epidemiyolojik veriler, belirli komorbiditesi olan bireylerde COVID-19 enfeksiyon riskinin, ciddi akciğer hasarının ve ölüm oranının önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Bugüne kadar en sık bildirilen komorbiditeler arasında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet yer almaktadır. Ayrıca, yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilen COVID-19 hastalarının büyük bir kısmında mevcut olan bu gibi sağlık sorunları, hastalığın ilerlemesi ve şiddeti açısından kritik risk faktörleri olduğunu desteklemektedir (3).

İki pandeminin bir arada olması (Dual pandemi), her iki pandemiden etkilenen çok sayıda hastanın olması ve bu hastalardaki kötü prognozla sonuçlanmaktadır (4). Ortaya çıkan veriler, COVID-19 hastalarının %11 ile %58'inin diyabet hastası olduğunu ve diyabetik bireylerde COVID-19'a bağlı ölüm oranının %8'e ulaştığını göstermektedir. Ayrıca, diyabet komorbiditesi bulunan COVID-19 hastalarının YBÜ kabul edilme riski, diyabeti olmayan bireylere göre %14,2 daha yüksektir (5,6).

Öte yandan, diyabet ile SARS-CoV-2 arasında çift yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Viral enfeksiyonların diyabeti tetikleyebileceği uzun süredir bilinmektedir. Daha önce Hindistan'da grip (influenza) ve dang humması (dengue) virüsleriyle olan enfeksiyonların diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pandemi başladıktan kısa bir süre sonra yeni başlangıçlı diyabet insidansında artış olduğunu ortaya koyan raporların ortaya çıkması COVID-19 ile diyabet arasında çift yönlü bir ilişkiyi desteklemektedir (7,8)

COVID-19 PANDEMİSİNİN DİYABETLİ BİREY ÜZERİNDEKİ DOĞRUDAN ETKİSİ

Diyabetli Bireylerde Covid-19 Klinik Seyri

Genel olarak, diyabetin tüm türlerine sahip bireylerde, fagositoz, nötrofil kemotaksisi ve hücre aracılı bağışıklığı etkileyen doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki bozukluklar nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Ancak, ciddi COVID-19 vakalarında

¹ Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Viroloji Uzmanı, yaseminderyak@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7877-5960

lerinin yeniden yapılandırılmasını zorunlu kılarak tele tıbbın daha da gelişmesine neden olmuştur.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas tenth edition 2021. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas. Erişim tarihi: 01.05.2025.
2. WHO. COVID-19 Coronavirus Pandemic. 2025. Available online: <https://data.who.int/dashboards/covid19/> (erişim tarihi 20.05.2025)
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62,
4. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7): e3321332
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9,
6. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91–5
7. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, et al. Newonset diabetes in COVID19 and clinical outcomes: A systematic review and metaanalysis. *World J Virol* 2021;10:27587.
8. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: Pros and cons. *Diabetes* 2008;57:286371
9. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 546–50
10. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care* 2020;2020:dc200643
11. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med* 2018;284(4):377–87,
12. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERSCoV infection. *JCI Insight* 2019;4(20):e131774
13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436.
14. Sönmez A, Demirci İ, Haymana C, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: A nationwide study. *Journal of Diabetes* 2021;13:585–95
15. Kania M, Kon B, Kaminski K, et al. Diabetes as a risk factor of death in hospitalized COVID-19 patients-an analysis of a National Hospitalization Database from Poland, 2020. *Front Endocrinol* 2023;14:1161637
16. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of (?) patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049.
17. Akinosoglou K, Schinas G, Bletsas E, et al. Covid-19 Outcomes and Diabetes Mellitus: A Comprehensive Multicenter Prospective Cohort Study. *Microorganisms* 2023;11(16):1416
18. Al-Salameh A, Lanoix JP, Bennis Y, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes/Metab. Res. Rev*. 2021Mar; 37(3): e3388
19. Bogler O, Raissi A, Colacci M, et al. Association Between Diabetes and Mortality Among Adult Patients Hospitalized With COVID-19: A Cohort Study of Hospitalized Adults in Ontario, Canada, and Copenhagen, Denmark. *Can J Diabetes* 2023; 47:352–358
20. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813–821 5.
21. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1897–1906
22. Lombardi A, Agarwal S, Schechter C, et al. In-hospital hyperglycemia is associated with worse outcomes in patients admitted with COVID-19. *Diabetes Care*, 2022; 45(11):2683–2688.
23. Pasquel FJ, Messler J, Booth R, et al. Characteristics of and mortality associated with diabetic ketoacidosis among US patients hospitalized with or without COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021;4:e211091
24. Peluso MJ, Deeks SG. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell* 2024 Oct 3;187(20):5500–552
25. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 311–21
26. Khunti K, Prato SD, Mathieu C, et al. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:2645–2655
27. Sathish, T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of Newly Diagnosed Diabetes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23: 870–874
28. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, et al. Newly-Diagnosed Diabetes and Admission Hyperglycemia Predict COVID-19 Severity by Aggravating Respiratory Deterioration. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 168:108374.
29. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1897–1906
30. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. Newonset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 2020;43:e170–e171
31. Ghosh A, Anjana RM, Shanthi Rani CS, et al. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes

- during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India study. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:215–220
32. Williams R, Jenkins DA, Ashcroft DM, et al. Diagnosis of physical and mental health conditions in primary care during the COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2020;5: e543–50.
 33. Mansfield KE, Mathur R, Tazare J, et al. Indirect acute effects of the COVID-19 pandemic on physical and mental health in the UK: a population-based study. *Lancet Digital health* 2021;3:e217–30.
 34. Carr MJ, Wright AK, Leelarathna L, et al. Impact of COVID-19 on diagnoses, monitoring, and mortality in people with type 2 diabetes in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:413–5
 35. Holman N, Knighton P, O’Keefe J, et al. Completion of annual diabetes care processes and mortality: A cohort study using the National Diabetes Audit for England and Wales. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2728–40.
 36. Ratzki-Leewing AA, Ryan BL, Buchenberger JD, et al. COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the iNPHORM study). *BMJ Open* 2021; 11: e049782.
 37. Seidu S, Hambling C, Holmes P, et al. The impact of the COVID pandemic on primary care diabetes services in the UK: a crosssectional national survey of views of health professionals delivering diabetes care. *Prim Care Diabetes* 2022; 16: 257–63.
 38. Vamos EP, Khunti K. Indirect effects of the COVID-19 pandemic on people with type 2 diabetes: time to urgently move into a recovery phase. *BMJ Qual Saf* 2022 Jul;31(7):483-485 2021
 39. Violant-Holz V, Gallego-Jiménez MG, González-González CS, et al. Psychological health and physical activity levels during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E9419
 40. Chao AM, Wadden TA, Clark JM, et al. Changes in the Prevalence of Symptoms of Depression, Loneliness, and Insomnia in U.S. Older Adults With Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: The Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 74–82.
 41. Alfarwan N, Hodkinson A, Panagioti M, et al. Clinical and cost-effectiveness of telemedicine among patients with type 2 diabetes in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2024;41:e15343.
 42. Zhang A, Wang J, Wan X, et al. A meta-analysis of the effectiveness of telemedicine in glycemic management among patients with type 2 diabetes in primary care. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4173
 43. Silberman J, Wicks P, Patel S, et al. Rigorous and rapid evidence assessment in digital health with the evidence DEFINED framework. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):101
 44. Fontecha J, González I, Barragán A, et al. Use and trends of diabetes self-management technologies: a correlation-based study. *J Diabetes Res* 2022 Jun 7;2022:5962001
 45. Allegrante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to support behavioral self-management of chronic diseases. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:127–146

Bölüm 28

Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Mikrobiyotanın Rolü

Neşe İNAL¹

GİRİŞ

Otoimmün tiroid hastalıkları, bağışıklık sisteminin kendi tiroid dokusuna saldırması sonucu gelişen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Dünya çapında yüzde beşten daha yüksek bir yaygınlığa sahip en yaygın organa özgü otoimmün bozukluklardan biridir. Otoimmün tiroid hastalıklarının en sık görülen türleri Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıdır. Bu hastalıkların etiopatogenezi karmaşık olup genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimini içerir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının immün yanıtı düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve otoimmün tiroid hastalıklarının patogeneğinde yer alabileceğini göstermektedir. Otoimmün tiroid hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasını ve otoimmün tiroid hastalıklarını karakterize etmek ve disbiyozun tedavi ve prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

OTOİMMÜN TİROID HASTALIKLARI

Otoimmün tiroid hastalıklarının genetik yatkınlık, cinsiyet, çevresel faktörler (stres, sigara vb.) ve bazı enfeksiyonlarla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı otoimmün tiroid hastalıklarının en sık görülen türleridir (2). Her ikisi de otoimmün bir temele sahip olsa da; Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının tiroid fonksiyonu üzerindeki sonuçları farklıdır ve farklı klinik belirlere yol açar.

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit veya kronik lenfositik tiroidit), organa özgü otoimmün hastalıkların prototipik örneğidir ve dünyada iyot açısından yeterli beslenen bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. İlk olarak 1912'de, başlangıçta *struma lenfomatosa* adını verdiği dört kadını tanımlayan cerrah Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Yaygınlığı yaklaşık 1.000 kişide 1'dir ve yaşla birlikte artar, yaşlı kadınların %40'ına kadarını etkiler. Tiroid yetmezliği nüfusun %10'una kadar görülür. Hashimoto tiroiditi insidansı, diyetle aşırı iyot alımının olduğu ülkelerde daha yüksektir. İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde insidans genellikle %1 civarındayken, aşırı iyot alan toplumlarda bu oran %1,3 veya daha yüksek olabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür ve kadın erkek oranı 18:1'dir. Kardeşlerde tekrarlama riski 20'nin üzerindedir. Dördüncü on yılda en yüksek sıklığa ulaşır ve ortalama görülme yaşı otuştır. Hastalık ailelerde kümelenir, bazen tek başına ve bazen de Graves hastalığı ile birlikte görülebilir (3).

Graves hastalığı adını 1835 yılında bu ilişkiyi ilk tanımlayan hekim Robert Graves'ten alan, klinik olarak bakıldığında hipertiroidizm, yaygın guatr, oftalmopati ve dermopatinin varlığıyla karakterizedir. Graves hastalığı hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve vakaların %80'ine kadarını temsil eder. Kafkasyalı toplumlarda Graves hastalığı yıllık insidansı 20-25/100.000'dir. Afrika kökenli kişilerde daha düşüktür. Kadınlarda erkeklerden on kat daha fazla görülür. 40-60 yaşları arasında en yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Monozigotik ikizler arasında Graves hastalığı için uyum oranı %38'dir. Graves hastalığı, güçlü genetik yatkınlık gösteren bir otoimmün tiroid

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., nese-inal-108@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8701-8649

Bacteroidota	<i>Flavobacteriaceae, Escherichia Shigella, Parasutterella, Paraprevotella</i>	<i>Bacteroides, Blautia, Prevotella 9</i>
Proteobacteria	<i>Ralstonia, Acetitomaculum</i>	<i>Alistipes, Neisseria, Rheinheimera</i>
Diğer	<i>Veillonella, Haemophilus</i>	Yok

SONUÇLAR

Sonuç olarak, otoimmün tiroid hastalıkları ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki karmaşık bir etkileşim ağını içerir. Mevcut araştırmalar, otoimmün tiroid hastalarında mikrobiyota çeşitliliği ve kompozisyonunda anlamlı değişiklikler olduğunu ve bu değişikliklerin hastalık patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bağışıklık modülasyonu, metabolik etkileşim ve bağırsak geçirgenliğinin artması gibi mekanizmalar, bu ilişkinin temelini oluşturmaktadır.

Gelecekte tedavi stratejileri için bağırsak mikrobiyotası önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, daha fazla klinik bazlı çalışma ve uzun vadeli etkiler üzerine araştırmalar, bu alanın potansiyelini tam anlamıyla ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

- Luty J, Ruckemann-Dziurdzińska K, Witkowski JM, et al. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease-Complex interplay between cells and cytokines. *Cytokine*. 2019;116:128-33.
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:82-90.
- Franco J-S, Amaya-Amaya J, Anaya J-M. Thyroid disease and autoimmune diseases. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]: *El Rosario University Press*; 2013.
- Docimo G, Cangiano A, Romano RM, et al. The human microbiota in endocrinology: implications for pathophysiology, treatment, and prognosis in thyroid diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:586529.
- Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, et al. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clinical immunology*. 2017;183:63-74.
- Yan K, Sun X, Fan C, et al. Unveiling the Role of Gut Microbiota and Metabolites in Autoimmune Thyroid Diseases: Emerging Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(20):10918.
- Alkader DAA, Asadi N, Solangi U, et al. Exploring the role of gut microbiota in autoimmune thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1238146.
- Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 2020;8(11):1715.
- Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474.
- El-Zawawy HT, Ahmed SM, El-Attar EA, et al. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(5):e14038.
- Gong B, Wang C, Meng F, et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:774362.
- Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy. *Microbiome*, 2021, 9: 1-20.
- Liu S, An Y, Cao B, et al. The composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. *International journal of endocrinology*. 2020;2020(1):5036959.
- Zhang Q, Tong B, Xie Z, et al. Changes in the gut microbiota of patients with Graves' orbitopathy according to severity grade. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2023;51(8):808-21.
- Shi T-T, Xin Z, Hua L, et al. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019;42:967-78.
- Shi T-T, Xin Z, Hua L, et al. Comparative assessment of gut microbial composition and function in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44:297-310.
- Yang M, Sun B, Li J, Yang B, et al. Alteration of the intestinal flora may participate in the development of Graves' disease: a study conducted among the Han population in southwest China. *Endocrine connections*. 2019;8(7):822-8.
- Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, et al. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC microbiology*. 2022;22(1):318.

19. Dong T, Zhao F, Yuan K, Zhu X, Wang N, Xia F, et al. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and salivary microbiome shifts. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:603291.
20. Jiang W, Lu G, Gao D, et al. The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:943408.
21. Chang S-C, Lin S-F, Chen S-T, et al. Alterations of gut microbiota in patients with Graves' disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021;11:663131.
22. Küçükemre Aydın B, Yıldız M, et al. Children with Hashimoto's thyroiditis have increased intestinal permeability: results of a pilot study. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020.
23. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-15.
24. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-69.
25. Cayres LCdF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto thyroiditis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:579140.
26. Halawa MR, Ahmed IZ, Eid YM, et al. Study of Leaky Gut syndrome and its Correlation to Hashimoto's Thyroid Disease with Respect to Antibodies Titre. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2024;117(Supplement_2):hcae175. 424.
27. Kiseleva E, Mikhailopulo K, Sviridov O, et al. The role of components of Bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Beneficial microbes*. 2011;2(2):139-54.
28. Su X, Yin X, Liu Y, Yan X, et al. Gut dysbiosis contributes to the imbalance of Treg and Th17 cells in Graves' disease patients by propionic acid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(11):3526-47.
29. Chen J, Wang W, Guo Z, et al. Associations between gut microbiota and thyroidal function status in Chinese patients with Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021:1-14.
30. Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Zawalna N, et al. Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13450.
31. Klasson CL, Sathir S, Pontzer H. Daily physical activity is negatively associated with thyroid hormone levels, inflammation, and immune system markers among men and women in the NHANES dataset. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270221.
32. Fang L, Ning J. Recent advances in gut microbiota and thyroid disease: pathogenesis and therapeutics in autoimmune, neoplastic, and nodular conditions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14:1465928.
33. Zhang S, Zhao X, Wang X, et al. Gut microecology may be involved in the pathogenesis of hashimoto thyroiditis by reducing production of hydrogen sulfide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(3):792-801.

Bölüm 29

Tiroid Otoimmunitesi ile İlişkili Mikroorganizmalar

Fulya BAYINDIR BİLMAN¹

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar bağışıklık toleransındaki bir uygunsuzluğun sonucudur ve self ile nonself arasında gereken ayrımı yapamamaya yol açar. Self antijenlere yönelik bağışıklık reaksiyonları, nihayetinde konakçıya ait hücrelerin yıkımına ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Otoimmün bozukluklar nispeten nadir görülse de dünya çapında görülme sıklığı ve yaygınlığı artmaktadır ve mortalite ve morbidite üzerinde önemli olumsuz etkileri vardır. Genetik ve çevresel faktörlerin otoimmünitenin gelişmesine katkıda bulunan başlıca faktörler olduğu düşünülmektedir.

Otoimmün tiroid hastalıkları (OTH), erkeklere göre kadınlarda daha sık görülen ailesel otoimmün bozukluklardır. Bu hastalıklar arasında Graves hastalığı (GD), Hashimoto tiroiditi (HT), atrofik tiroidit, subakut lenfositik tiroidit (postpartum tiroidit, PPT olarak da bilinir), ağrısız tiroidit (PT) veya sessiz tiroidit (ST) bulunur [1].

OTH'ında başlıca patolojik özellik tiroid dokusuna lenfositlerin sızması ve sonrası gelişen tiroid fonksiyon bozukluğudur. Bu hastalıkların diğer tipik belirteçleri tirotropin reseptör antikoru (TRAb), anti-tiroglobulin antikoru (TGAb) ve anti-tiroperoksidaz antikoru (TPOAb) gibi tiroid otoantikorlarıdır [2].

Bu otoantikorların üretimi hem çevresel hem de genetik faktörlere bağlı olabilmektedir. İyot fazlalığı ilk sıradaki çevresel nedendir, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ise diğer faktörlerdir. Çapraz reaktivite gösteren antijenler süperantijenle aktive olan poliklonal T hücrelerini indükleyebilir, tiroid dokusunda insan lökosit antijeninin (HLA) ekspresyonunu artırabilir ve diğer otoimmün intolerans yanıtlarını teşvik edebilir.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu dünya çapında en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. *H. pylori* mide mukozasında spesifik olarak kolonize olur, kronik inflamasyonu tetikler ve kronik gastrit, peptik ülser ve mide kanseri gelişmesine yol açabilir.

KRONİK ENFLAMASYON - OTOİMMÜNİTE - ERKEN KLİNİK SEMPTOMLAR



¹ Doç. Dr., İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, f_bilman@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7962-6134

etkinlik gösterdi, metimazolün doz azaltımına olanak sağladı ve dolayısıyla yan etkileri azalttı. Bu araştırma, bağırsak mikrobiyotası temelli tedavileri standart terapilerle birleştirmenin GD'yi yönetmek için daha etkili ve daha güvenli bir yol sunabileceğini öne sürüyor.

Sonuç olarak; dünya genelinde otoimmün hastalıkların yaygınlığındaki artışın nedeni tam açıklanamamış bir şekilde önümüzde durmaktadır. Bu durum muhtemelen bu hastalıklar için çevresel risk faktörlerine maruziyetimizde son dönemdeki büyük değişikliklerin sonucu olarak gelişmiştir. Otoimmün hastalıkların uzun yıllar süren evriminde daha önce görülmedik biçimde, son on yılda duyarlı genomları ve bağışıklık sistemlerini değiştiren çoklu maruziyetlerin sonucu bu noktaya vardığımızı dair daha fazla kanıt ortaya çıkmaktadır. Önemli gelişim dönemleri veya hormonal dönemler gibi hassas aşamalarda ilk maruziyet daha sonraki benzer etkilerin de zeminini hazırlayabilir. Maruziyetlerin sinerjik ve üst üste gelen etkileri, kronik düşük düzeyde seyreden inflamasyona neden olabilir. Bu gelişmeler sonunda bağışıklık sisteminin aktivasyonuna ve otoimmüniteye yol açan eşikleri aşabilir ve daha ileri moleküler ve patolojik değişikliklerle birlikte tam klinik sendrom ortaya çıkar. Otoimmün hastalıkların mekanizmalarını, risk ve koruyucu faktörlerini tanımlamak için daha geniş hasta serileri üzerinde verilerin analizine ihtiyaç vardır. Bu zamana kadar çeşitli kirleticiler, ksenobiyotikler, enfeksiyonlar, mesleki maruziyetler, ilaçlar, sigara, psikososyal stres faktörleri, beslenme değişiklikleri, obezite, egzersiz ve uyku düzenleri ile artan sıcaklık, fırtınalar, seller, orman yangınları, kuraklıklar, UV radyasyonu, yetersiz beslenme ve değişen enfeksiyonlar gibi iklim değişikliğinin etkilerinin olası sebepler şeklinde sıralanması mümkündür. Tiroid otoimmünitesine yol açan tüm etkileşimlerin, en önemli olduğu kişileri ve zamanları, gerekli ve yeterli genetik-çevre etkileşimlerini, daha iyileştirilmiş tanı ve başarılı tedavileri ve hatta önleyici stratejileri tanımlamak için önemli adımların atılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Balázs C. The role of hereditary and environmental factors in autoimmune thyroid diseases]. *Orv Hetil.* 2012; 153:1013–22.
2. G, Ahmad S, Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog.* 2018; 116:279-288. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.004.
3. Moran AP, Prendergast MM, Appelmek BJ. Molecular mimicry of host structures by bacterial lipopolysaccharides and its contribution to disease. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996; 16:105–115.
4. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, Spasiano A, Pedroni M, Milanese B, Favret M, Manca N, Negrini R. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61:650–652.
5. Hou Y., Sun W., Zhang C., Wang T., Guo X., Wu L., Qin L., Liu T. Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget.* 2017; 8: 115691-115700. <https://www.oncotarget.com/article/22929/>
6. Wang K, Zhang Q, Zhang P, Yang Q, Pan F, Zha B. Use of bidirectional Mendelian randomization to unveil the association of *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Sci Adv.* 2024 Aug 2;10(31):eadi8646. doi: 10.1126/sciadv.adi8646.
7. Arslan, M.S.; Ekiz, F.; Deveci, M.; Sahin, M.; Topaloglu, O.; Karbek, B.; Tatal, E.; Ginis, Z.; Cakal, E.; Ozbek, M.; et al. The relationship between cytotoxin-associated gene A positive *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease. *Endocr. Res.* 2015, 40, 211–214.
8. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M, Negrini R, De Silvestri A, Cisternino M, Iannone AM, Solcia E. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:176–179
9. Figura, N.; Di Cairano, G.; Lorè, F.; Guarino, E.; Gragnoli, A.; Cataldo, D.; Giannace, R.; Vaira, D.; Bianciardi, L.; Kristodhullu, S.; et al. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 50, 817–826
10. The relationship between cytotoxin-associated gene A positive *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease. *Endocr Res.* 2015;40(4):211-4. doi: 10.3109/07435800.2015.1015727.
11. Figura N, Di Cairano G, Moretti E, Iacoponi F, Santucci A, Bernardini G, Gonnelli S, Giordano N, Ponzetto A. *Helicobacter pylori* Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel).* 2019;9(1):12. doi: 10.3390/antibiotics9010012.

12. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*. 2023 Mar 18;15(3):782. doi: 10.3390/v15030782.
13. Benvenga, S., Guarneri, F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord* 17, 485–498 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9363-2>
14. Ruscio, M.; Guard, G.; Piedrahita, G.; D'Adamo, C.R. The Relationship between Gastrointestinal Health, Micronutrient Concentrations, and Autoimmunity: A Focus on the Thyroid. *Nutrients* 2022, 14, 3572. <https://doi.org/10.3390/nu14173572>
15. Virili, C.; Stramazzo, I.; Centanni, M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021, 35, 101506
16. Feng, Z., Yang, X., Zhang, B. et al. Exploring the relationship between infectious agents and autoimmune diseases: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43, 1505–1516 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04869-w>
17. Bugdaci, M.S.; Zuhur, S.S.; Sokmen, M.; Toksoy, B.; Bayraktar, B.; Altuntas, Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011, 16, 124–130.
18. Centanni, M.; Gargano, L.; Canettieri, G.; Viceconti, N.; Franchi, A.; Fave, G.D.; Annibale, B. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *New Engl. J. Med.* 2006, 354, 1787–1795.
19. Zangiabadian, M.; Mirsaedi, M.; Pooyafar, M.H.; Goudarzi, M.; Nasiri, M.J. Associations of *Yersinia Enterocolitica* Infection with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr. Metab. Immune Disord.-Drug Targets* 2021, 21, 682–687
20. Wenzel, B.E.; Heesemann, J.; Wenzel, K.W.; Scriba, P.C. Patients with autoimmune thyroid diseases have antibodies to plasmid encoded proteins of enteropathogenic *Yersinia*. *J. Endocrinol. Investig.* 1988, 11, 139–140.
21. Asari, S.; Amino, N.; Horikawa, M.; Miyai, K. Incidences of antibodies to *Yersinia enterocolitica*: High incidence of serotype O5 in autoimmune thyroid diseases in Japan. *Endocrinol. Jpn.* 1989, 36, 381–386.
22. Chantal E. Hargreaves, Marco Grasso, Christiane S. Hampe, Anna Stenkova, Steve Atkinson, George W. P. Joshua, Brendan W. Wren, Ashley M. Buckle, Deborah Dunn-Walters, J. Paul Banga; *Yersinia enterocolitica* Provides the Link between Thyroid-Stimulating Antibodies and Their Germline Counterparts in Graves' Disease. *J Immunol* 2013; 190 (11): 5373–5381. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203412>
23. Zhang X, Pan Q, Yao G, Kong D, Chen H, Zhang Q, Wang Z. *Bacteroides fragilis* and propionate synergize with low-dose methimazole to treat Graves' disease. *Microbiol Spectr.* 2025;13(6):e0318624. doi: 10.1128/spectrum.03186-24.

Bölüm 30

Aktif Yaşlanma ve Tip 2 Diyabet: Egzersize Dayalı Stratejiler

Cemal POLAT¹

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2D), tüm dünyada hızla artan prevalansı, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile küresel bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir (1-2). Bu hastalık, yaşlanma süreciyle paralel olarak özellikle ileri yaş gruplarında daha sık görülmekte ve yaşlı bireylerin metabolik, fiziksel ve bilişsel sağlığını olumsuz etkilemektedir (3-4). Yaşla birlikte artan insülin direnci, β -hücre fonksiyon bozuklukları, sarkopeni, mitokondriyal disfonksiyon ve sistemik inflamasyon diyabetin fizyopatolojisini karmaşıktırmakta; bu durum glisemik kontrolü zorlaştırmakta ve komplikasyon riskini artırmaktadır (5-7).

Dünya Sağlık Örgütü (8) tarafından geliştirilen “aktif yaşlanma” kavramı, yaşlı bireylerin yalnızca hastalısız değil, aynı zamanda üretken, bağımsız ve kaliteli bir yaşam sürmelerini hedeflemektedir. Fiziksel aktivite, bu hedefe ulaşmada temel araçlardan biri olup, hem metabolik sağlığı iyileştirmekte hem de psikososyal işlevleri desteklemektedir (9-10). Aerobik, direnç, denge ve esneklik egzersizleri gibi çok yönlü yaklaşımlar; insülin duyarlılığını artırmakta, HbA1c düzeylerini düşürmekte, sarkopeni riskini azaltmakta ve bilişsel fonksiyonları korumaktadır (11-13). Bu bağlamda, yaşlı bireylerde tip 2 diyabetin fizyopatolojisini anlamak ve egzersizin bu süreçler üzerindeki çok boyutlu etkilerini değerlendirmek, hastalığın önlenmesi ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu derleme çalışmasında; yaşlanma süreci, tip 2 diyabetin epidemiyolojisi, fizyopatolojisi ve egzersizin metabolik, fonksiyonel, bilişsel ve psikososyal etkileri bilimsel kanıtlar doğrultusunda ele alınmıştır.

KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi ve Yaşlanma Süreci

Tip 2 diyabet, hızla artan bir küresel halk sağlığı sorunu olup, hem yaşam kalitesini düşürmekte hem de sağlık harcamalarını ciddi şekilde artırmaktadır. Tip 2 diyabet, başta obezite, fiziksel hareketsizlik, yaşlanan nüfus ve düşük hastalık farkındalığı olmak üzere çok sayıda faktöre bağlıdır (4). 2017 yılında yaklaşık 462 milyon kişi tip 2 diyabetle yaşamaktadır; bu, dünya nüfusunun %6,28’ine karşılık gelmektedir.

Diyabete bağlı ölümler yılda 1 milyonu aşarak, diyabeti dünyada dokuzuncu en yaygın ölüm nedeni yapmaktadır. Hastalık yükü özellikle Batı Avrupa gibi gelişmiş bölgelerde daha hızlı artmaktadır. Cinsiyet dağılımı eşittir ve en sık tanı 55 yaş civarında konulmaktadır (14,1). Yaşlanma ise, metabolik fonksiyonlarda azalma ve doku yenilenmesinde yavaşlama ile karakterize olup çeşitli fizyolojik değişikliklere yol açar (3). Bu süreçte insülin direnci ve pankreatik beta hücre fonksiyonlarında azalma, tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynar (15). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre (2), tip 2 diyabetin görülme sıklığı 65 yaş üzerindeki bireylerde genç yaş gruplarına kıyasla daha yüksektir ve artmaya devam ederek küresel bir sağlık yükü oluşturmaktadır.

Aktif Yaşlanma

Yaşlanan dünya nüfusu ile birlikte, bireylerin yaşam kalitesini koruyarak yaşlanmalarını sağlayan yakla-

¹ Öğr. Gör. Dr., Eskişehir Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, cpolat@eskisehir.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5946-5297

cak, egzersizlerin yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır (53). Bir başka çalışma, fiziksel ve bilişsel egzersizlerin kombinasyonunun, T2D'li yaşlı bireylerde denge, bacak kuvveti ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşmelere yol açtığını bildirmiştir. Bu tür bütünsel yaklaşımlar, denge egzersizlerinin etkinliğini artırabilir (54). Amerika Diyabet Derneği (36), 50 yaş ve üzeri diyabetli bireylerde denge egzersizlerini haftada 2–3 kez önerir. Bu egzersizler, özellikle nöropati riski taşıyan bireylerde önemlidir ve yoga, tai chi gibi aktivitelerle desteklenebilir (11).

Esneklik Egzersizlerinin Tip 2 Diyabet Üzerindeki Etkisi

Yaşlı bireylerde Tip 2 diyabet (T2D) prevalansı arttıkça, bu grubun yönetimi için etkili stratejiler geliştirmek önem kazanmaktadır. Esneklik egzersizleri, kas-iskelet sistemi sağlığını iyileştirmek, hareket açıklığını artırmak ve genel yaşam kalitesini yükseltmek için önerilmektedir. Bu egzersizlerin, T2D'li yaşlı bireylerde glisemik kontrolü iyileştirme potansiyeli üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Herriot ve ark.(55), 8 hafta süresince uygulanan pasif statik esneme egzersizlerinin, T2D'li bireylerde glisemik kontrolü iyileştirdiği ve glikoz hemoglobin (HbA1c) seviyelerini düşürdüğünü rapor etmişlerdir. American College of Sports Medicine (ACSM), T2D'li yaşlı bireyler için esneklik egzersizlerini haftada en az 2–3 gün önerirken, her bir esneme hareketinin 10–30 saniye süreyle yapılmasını ve her hareketin 2–4 kez tekrarlanmasını önermektedir (56).

SONUÇ

Tip 2 diyabetin prevalansındaki küresel artış, yaşlanan nüfusun getirdiği fizyolojik değişikliklerle daha da kritik bir halk sağlığı sorunu hâline gelmektedir. Yaşlı bireylerde insülin direnci, sarkopeni, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik sistemik inflamasyon gibi yaşa bağlı patofizyolojik süreçler, tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu süreçler aynı zamanda metabolik kontrolü zorlaştırmakta, komplikasyon riskini artırmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu noktada aktif yaşlanma kavramı, yalnızca hastalıklardan korunmayı değil; aynı zamanda bireyin toplumsal, bilişsel ve fiziksel olarak yaşamına anlam katmasını hedefleyen bütüncül bir yakla-

şımın ön plana çıkmaktadır.

Düzenli fiziksel aktivite, tip 2 diyabetin hem önlenmesi hem de yönetimi açısından yaşlı bireyler için en etkili ve güvenli yaşam tarzı müdahalelerinden biridir. Aerobik, direnç, denge ve esneklik egzersizlerinin her biri farklı mekanizmalarla glisemik kontrolü iyileştirmekte, insülin duyarlılığını artırmakta ve sistemik inflamasyonu azaltmaktadır. Özellikle kombinasyon egzersizleri, HbA1c düzeylerinin düşürülmesinde sinerjik etkiler göstermektedir. Ayrıca egzersizin psikososyal ve bilişsel faydaları, yalnızca fiziksel sağlıkla sınırlı kalmayıp depresyon, sosyal izolasyon ve bilişsel gerileme gibi diyabetle ilişkili riskleri de azaltmaktadır.

Bununla birlikte, yaşlı diyabetik bireylerde egzersiz planlaması dikkatli ve bireyselleştirilmiş biçimde yapılmalıdır. Hipoglisemi riski, kas-iskelet yaralanmaları ve kardiyovasküler komplikasyonlar, düzenli takip ve uygun doz ayarlamaları ile yönetilmelidir. Özellikle insülin veya sülfonilüre kullanan bireylerde egzersiz öncesi ve sonrası kan şekeri takibi büyük önem taşımaktadır. Egzersizin türü, süresi, yoğunluğu ve zamanlaması kişiye özel olarak belirlenmeli ve multidisipliner bir sağlık ekibi tarafından izlenmelidir.

Sonuç olarak, yaşlı bireylerde tip 2 diyabetin yönetimi yalnızca farmakolojik yaklaşımlarla sınırlandırılmamalı; fiziksel aktivite, sosyal katılım ve zihinsel sağlık gibi aktif yaşlanma bileşenlerini içeren bütüncül stratejilerle desteklenmelidir. Yaş dostu çevrelerin oluşturulması, toplumsal destek sistemlerinin güçlendirilmesi ve egzersizin sistematik şekilde teşviği, toplum sağlığı açısından sürdürülebilir kazanımlar sağlayacaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, egzersiz türlerinin uzun dönemli etkilerini, hipoglisemi riski üzerindeki farklılıkları ve psikososyal iyilik hali ile ilişkilerini daha ayrıntılı biçimde ele almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Khan M, Hashim M J, King J. K., et al. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *Journal of epidemiology and global health*;2020; 10(1):107-111.
2. World Health Organization (WHO). Active Ageing: A Policy Framework. WHO Press.2021.
3. Kalyani R R, Golden S H, & Cefalu W T. Diabetes and aging: unique considerations and goals of care. *Diabetes care*; 2017; 40(4): 440.

4. Tinajero M, & Malik V S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics*; 2021; 50(3): 337-355.
5. DeFronzo R A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical clinics*;2004); 88(4): 787-835.
6. Petersen M C, & Shulman G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*; 2018.
7. Franceschi C, & Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*; 2014; 69(1):S4–S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
8. World Health Organization. World report on ageing and health; 2015;World Health Organization.
9. Dogra S, Dunstan D W, Sugiyama T, et al. Active aging and public health: Evidence, implications, and opportunities. *Annual Review of Public Health*;2022; 43:439–459. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-052620-091107>
10. Lim H, Jani N D. B, Pang W, et al. Community-based exercises improve health status in pre-frail older adults: A systematic review with meta-analysis. *BMC Geriatrics*; 2024; 24:589. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05150-7> doi.org/10.1186/s11556-022-00299-9.
11. Colberg S R, Sigal R J, Yardley J E,et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*; 2016; 39(11): 2065.
12. Gao S, Tang J, Yi G, et al. The therapeutic effects of mild to moderate intensity aerobic exercise on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Therapy*;2021; 12: 2767-2781.
13. Mavros Y, Kay S, Simpson, K A, et al.Reductions in C-reactive protein in older adults with type 2 diabetes are related to improvements in body composition following a randomized controlled trial of resistance training. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*; 2018; 5: 111-120.
14. World Health Organisation. 10 facts about diabetes. Available from URL: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/index.html>.2011. Accessed 19 June 2012.
15. Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nature Reviews Endocrinology*; 2021; 17(9): 534-548.
16. Tam A C Y, Chan A W Y, Cheung D S K, et al. The effects of interventions to enhance cognitive and physical functions in older people with cognitive frailty: A systematic review and meta-analysis. *European Review of Aging and Physical Activit*; 2022; 9(1): 19.
17. Li J, Zhu L, YangY, et al. Prevalence and potential influencing factors for social frailty among community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*;2024; 24: 762. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05365-8>.
18. World Health Organization. Global age-friendly cities: A guide.2007. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547307>
19. Lloyd-Sherlock, P. Population ageing and international development: From generalisation to evidence. Policy Press; 2010.
20. Morley J E. Hormones and sarcopenia. *Current pharmaceutical design*; 2017; 23(30): 4484-4492.
21. Dirks M L, Wall T, Van De Valk, et al. One week of bed rest leads to substantial muscle atrophy and induces whole-body insulin resistance in the absence of skeletal muscle lipid accumulation. *Diabetes*; 2016; 65(10): 2862-2875.
22. Hood D A, Memme J, Oliveir, A N, et al. Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and aging. *Annual review of physiology*; 2019; 81(1): 19-41.
23. Fielding R A, Vellas B, Evans W J, et al. Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*; 2011; 14(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e-3283408e4b>
24. Bouchard C, Blair S N, & Haskell W L. Physical activity and health. *Human Kinetics*; 2012.
25. Xing H, Lu J, Yoong S Q, et al. Effect of aerobic and resistant exercise intervention on inflammaging of type 2 diabetes mellitus in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*; 2022; 23(5): 823-830.
26. Boule N G, Hadda E, Kenny G P. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*; 2001; 286(10): 1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>.
27. Richter E A, & Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological reviews*; 2013.
28. Umpierre D, Ribeiro P A, Kramer C K, et al.Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*; 2011; 305(17): 1790-1799.
29. Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, & Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology*; 2011; 10, 12. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-12>
30. Simioni C, Zauli G, Martelli A M, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*;2018;9(24):17181–17198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24729>.
31. Mallard R., Hollekim-Strand S M, Coombes J. S, et al. Exercise intensity, redox homeostasis and inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Science and Medicine in Sport*; 2017; 20(10): 893–898. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.03.008>
32. Zhao H, He Z, Yun H, et al. A meta-analysis of the effects of different exercise modes on inflammatory response in the elderly. *International Journal of Environmental*

- Research and Public Health; 2022; 19(16);10451. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610451>.
33. Chomiuk T, Niezgoda N, Mamcarz A, et al. Physical activity in metabolic syndrome. *Frontiers in physiology*; 2024; 15: 1365761.
 34. El-Kader S M, Al-Jiffri O H, et al. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. *African Health Sciences*; 2015; 15(4): 1142–1148. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i4.4>.
 35. Pahor M, Guralnik J M., Ambrosius W T., et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *Jama*; 2014; 311(23), 2387-2396.
 36. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*; 2024;47(S1): S1–S150. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>.
 37. Eckardt K, Görgens S.W, Raschke S, et al. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*; 2014; 57: 1087-1099.
 38. Thompson, W. (Ed.). Sampling rare or elusive species: concepts, designs, and techniques for estimating population parameters. Island Press. 2013.
 39. Plotnikoff R C, Costigan S.A, Williams R L, et al. Effectiveness of interventions targeting physical activity, nutrition and healthy weight for university and college students: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*; 2015;12(10).
 40. Anderson R J, & Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Frontiers in Psychiatry*; 2013; (4): 27. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00027>
 41. Baumeister R F, & Leary M R. The need to belong: Desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological Bulletin*; 1995; 117(3): 497–529.
 42. Kirk-Sanchez N J, & McGough E L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: Current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*; 2014;9:51–62. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39506>
 43. Feil D G, Zhu C W, & Sultzer D L. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes. *Journal of Behavioral Medicine*; 2011; 35(2): 190–199.
 44. Jayedi A, Emadi A, & Shab-Bidar S. Dose-dependent effect of supervised aerobic exercise on HbA1c in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Medicine*; 2022; 52(8): 1919-1938.
 45. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham P L, et al. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*; 2017; 16: 1-10.
 46. Liang Z, Zhang M, Wang C, The Best Exercise Modality and Dose to Reduce Glycosylated Hemoglobin in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Pairwise, Network, and Dose-Response Meta-Analyses. *Sports Medicine*; 2024;54(10), 2557-2570.
 47. Garcia S P, Cureau F V, de Quadros Iorra F, et al. Effects of exercise training and physical activity advice on HbA1c in people with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 2025; 112027.
 48. Stephanie Brown (2023). Exercising later in the day helps better control blood sugar levels.https://www.verywellhealth.com/diabetes-and-exercise-timing-7563245?utm_source=chatgpt.com
 49. Asgharzadeh A, Patel M, Connock M, et al. The efficacy of resistance exercise training on metabolic health, body composition, and muscle strength in older adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 2024; 28(80):1–190. <https://doi.org/10.3310/JYPL3536>
 50. Botton C E, Umpierre D, Rech A, et al. Effects of resistance training on neuromuscular parameters in elderly with type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Experimental gerontology*; 2018; 113, 141-149.
 51. Hsieh P L, Tseng C H, Tseng Y J, et al. Resistance training improves muscle function and cardiometabolic risks but not quality of life in older people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Journal of Geriatric Physical Therapy*; 2018; 41(2): 65-76.
 52. Morrison S, Simmons R, Colberg S R.,et al. Supervised balance training and Wii Fit–Based exercises lower falls risk in older adults with type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*; 2018; 19(2): 185-e7.
 53. Santos M A, Silva M A, et al. Effects of a power training program in the functional capacity, on body balance and lower limb muscle strength of elderly with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physical Therapy Science*; 2021; 33(6):474–479. <https://doi.org/10.1589/jpts.33.474>
 54. Kraiwong R, Vongsirinavarat M, Rueankam M, et al. Effects of physical-cognitive training on physical and psychological functions among older adults with type 2 diabetes and balance impairment: a randomized controlled trial. *Journal of exercise rehabilitation*; 2021; 17(2): 120.
 55. Herriott M ., Colberg. R, Parson H K., et al.Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes. *DiabetesCare*;2004;27(12):2988–2989. <https://doi.org/10.2337/di-acare.27.12.2988>
 56. Kanaley J A, Colberg S R, Corcoran M H, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*; 2022; 54(2): 353.

Bölüm 31

Endokrin Tümörlerde Protein Bazlı Biyobelirteçlerin Moleküler Analizi ve İn Siliko Yönetim Yaklaşımları

Kader ŞAHİN¹

GİRİŞ

Endokrin sistem, vücudun homeostatik dengesini korumada kritik rol oynayan bir sistem olup, hormon salgılayan bezleri içerir. Bu sistemde gelişen tümörler, genellikle sessiz ilerleyen ancak biyokimyasal belirteçlerle erken tanı imkânı sunan neoplazmalardır (1).

Günümüzde özellikle protein bazlı biyobelirteçler, endokrin tümörlerin tanı, prognoz ve tedavi yönetiminde vazgeçilmez araçlar olarak öne çıkmaktadır. Protein bazlı biyobelirteçler; hücresel yapıların, sinyal yollarının ve patolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayarak klinik karar destek sistemlerinde önemli bir rol oynamaktadır (2). Moleküler analiz tekniklerinin ilerlemesiyle bu belirteçlerin doğruluğu ve güvenilirliği artmış, in siliko modelleme ve analiz yöntemleriyle daha kısa sürede klinik uygulamaya entegrasyonu mümkün olmuştur (3).

Bu bölümde; endokrin tümörlerde kullanılan protein temelli biyobelirteçlerin sınıflandırılması, moleküler analiz yöntemleri ve in siliko biyoinformatik yaklaşımlar ele alınacaktır. Bu kapsamda, biyobelirteçlerin yalnızca varlıklarının saptanması değil, aynı zamanda hücre içi işlevleri, etkileşimde bulundukları moleküler yollar ve terapötik hedef potansiyelleri de detaylandırılacaktır.

ENDOKRİN TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER TEMEL

Endokrin tümörler; hormon üreten dokularda gelişen benign ya da malign tümörlerdir. Bu tümörlerin patogenezi, genetik mutasyonlar, epigenetik modifi-

kasyonlar ve çeşitli sinyal yollarının bozulması ile ilişkilidir. Sıklıkla etkilenen organlar arasında tiroid, paratiroid, adrenal korteks, hipofiz ve pankreas yer alır.

Genetik Bozukluklar

Endokrin sistemin malign tümörleri arasında yer alan medüller tiroid karsinomu (MTC), genellikle RET proto-onkogenindeki mutasyonlarla ilişkilidir. RET geni, hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar. MTC'de, RET mutasyonları genellikle germline (kalıtsal) veya somatik (edinilmiş) olarak sınıflandırılır. Germline mutasyonları, özellikle Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN2) sendromunda görülürken, somatik mutasyonlar sporadik (ailevi olmayan) MTC vakalarında daha yaygındır. RET mutasyonları, özellikle ekzon 10 ve 11'deki kodonlarda sıkça rastlanır ve bu mutasyonlar, RET proteininin sürekli aktive olmasına neden olarak hücre proliferasyonunu artırır. Bu durum, tümör gelişimi ve ilerlemesiyle sonuçlanır. RET mutasyonlarının varlığı, MTC'nin klinik seyrini ve tedaviye yanıtını etkileyebilir. RET hedefli tedaviler, özellikle RET tirozin kinaz inhibitörleri, MTC tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir. Bu tedaviler, RET mutasyonlarının neden olduğu anormal sinyal iletimini hedef alarak tümör büyümesini baskılar. Sonuç olarak, RET proto-onkogenindeki mutasyonlar, MTC'nin moleküler patogeneziinde merkezi bir rol oynar ve bu mutasyonların tespiti, hastalığın yönetimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (4).

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., kadersahin@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9056-9000

tabanlarıyla tümör spesifik gen ve protein düzeyleri karşılaştırmalı olarak analiz edilebilmektedir.

Ayrıca, moleküler docking ve dinamik simülasyonlar, biyobelirteç proteinlerin terapötik hedef olarak kullanılabilirliğini ortaya koymakta; ilaç-bağlanma bölgeleri hakkında detaylı bilgi sağlayarak kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına zemin hazırlamaktadır. Benzer şekilde, pathway analizleri ve sistem biyolojisi yaklaşımları, biyobelirteçlerin hücresel bağlam içindeki rollerini bütüncül bir perspektifle ele alarak, tümör progresyonu, metastaz ve direnç gelişimi gibi süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.

Güncel uluslararası kılavuzlar ve çok merkezli araştırmalar, bu belirteçlerin tanı, takip ve tedavi süreçlerinde standardize kullanımını teşvik etmekte; likit biyopsi, dijital patoloji, çoklu biyobelirteç paneleri gibi yenilikçi yöntemlerle bu alanın geleceğini şekillendirmektedir. Bu bağlamda, protein bazlı biyobelirteçlerin moleküler analizi ve in siliko yönetimi, endokrin tümörlerin tanısal doğruluğunu artırmakta, hastaya özgü terapötik stratejiler geliştirmeye imkân tanımakta ve translasyonel tıp uygulamalarında dönüştürücü bir etki yaratmaktadır.

Ayrıca, biyobelirteçlerin gelecekteki rolü sadece mevcut tanı ve tedavi süreçleriyle sınırlı kalmayacak; yapay zekâ destekli modellemeler, multi-omik verilerin entegrasyonu ve kişiye özel biyobelirteç profillemesi gibi yenilikçi yaklaşımlarla daha da derinleşecektir. Klinik karar destek sistemlerine entegre edilen biyobelirteç tabanlı algoritmalar sayesinde, hasta bazında risk tahmini, tedaviye yanıt öngörüsü ve prognoz değerlendirmesi daha hassas ve dinamik hale gelecektir. Bu gelişmeler, translasyonel araştırmaların klinik pratiğe daha hızlı aktarılmasını sağlayarak, endokrin tümör yönetiminde hassas tıp (precision medicine) uygulamalarını standartlaştırma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- Deulkar P, Singam A, Jain A. A Comprehensive Review of the Role of Biomarkers in the Early Detection of Endocrine Disorders in Critical Illnesses. *Cureus*. 2024;31(16(5): e61409. doi: 10.7759/cureus.61409. PMID: 38947617; PMCID: PMC11214685.
- Kędzierska M, Bańkosz M. Role of proteins in oncology: Advances in cancer diagnosis, prognosis, and targeted therapy—A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. 2024;13(23):7131. doi:10.3390/jcm13237131

- Kori M, Gov E, Arga KY, Sinha R. Biomarkers From Discovery to Clinical Application: In Silico Pre-Clinical Validation Approach in the Face of Lung Cancer. *Biomarker Insights*. SAGE Publications. 2024;3(19):11772719241287400. doi:10.1177/11772719241287400
- Martins RS, Jesus TT, Cardoso L, Soares P, Vinagre J. Personalized medicine in medullary thyroid carcinoma: A broad review of emerging treatments. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(7):1132. doi:10.3390/jpm13071132
- Ramamoorthy B, Nilubol N. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome pancreatic neuroendocrine tumor genotype/phenotype: Is there any advance on predicting or preventing? *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2023;32(2):315–325. doi:10.1016/j.soc.2022.10.008
- Colapietra F, Della Monica P, Di Napoli R, França Vieira e Silva F, Settembre G, Marino MM, Ballini A, Cantore S, Di Domenico M. Epigenetic modifications as novel biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapeutic targeting in thyroid, pancreas, and lung neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(8):2622. doi:10.3390/jcm14082622
- Franchina M, Cavalcoli F, Falco O, La Milia M, Elvevi A, Massironi S. Biochemical markers for neuroendocrine tumors: Traditional circulating markers and recent development—A comprehensive review. *Diagnostics*. 2024;14(12):1289. doi:10.3390/diagnostics14121289
- Raynor WY, Kempf JS. Somatostatin Receptor PET Imaging of Physiologic and Benign Processes: Implications for Image Interpretation, Avoiding Pitfalls, and Clinical Applications. *Supplement to Applied Radiology*. 2024;(1):36–43.
- Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, Bangeas P, Giakoustidis D, Papadopoulos VN, Toumpanakis C. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Frontiers in Surgery*. 2023;10:1064145. doi:10.3389/fsurg.2023.1064145
- Uhlir R, Dum D, Gorbokon N, Menz A, Büschek F, Luebke AM, Hube-Magg C, Hinsch A, Höflmayer D, Fraune C, Möller K, Bernreuther C, Lebok P, Weidemann S, Lennartz M, Jacobsen F, Clauditz TS, Sauter G, Wilczak W, Steurer S, Burandt E, Krech R, Krech T, Marx AH, Simon R, Minner S. Synaptophysin and chromogranin A expression analysis in human tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022;555:111726. doi:10.1016/j.mce.2022.111726
- Tomita T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. *Biomolecules and Biomedicine*. 2020;20(3):336–346. doi:10.17305/bjbms.2020.4632
- Zhang N, Liu Q, Wang D, et al. Multifaceted roles of Galectins: from carbohydrate binding to targeted cancer therapy. *Biomarker Research*. 2025;13:49. doi:10.1186/s40364-025-00759-1
- Tao Z, Xue R, Wei Z, Qin L, Bai R, Liu N, Wang J, Wang

- C. The assessment of Ki-67 for prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm patients: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2023;12(8):1980–1991. doi:10.21037/tcr-23-248
14. Gattenlöhner S, Stühmer T, Leich E, Reinhard M, Etschmann B, Völker HU, Rosenwald A, Serfling E, Bargou RC, Ertl G, Einsele H, Müller-Hermelink HK. Specific detection of CD56 (NCAM) isoforms for the identification of aggressive malignant neoplasms with progressive development. *The American Journal of Pathology*. 2009;174(4):1160–1171. doi:10.2353/ajpath.2009.080647
 15. Bahrami A, Gown A, Baird G, et al. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall. *Modern Pathology*. Nature Publishing Group. 2008;21(7):795–806. doi:10.1038/modpathol.2008.86
 16. Arcolia V, Journe F, Renaud F, Leteurtre E, Gabius HJ, Rimmelinck M, Saussez S. Combination of galectin-3, CK19 and HBME-1 immunostaining improves the diagnosis of thyroid cancer. *Oncology Letters*. 2017 Oct;14(4):4183–4189. doi:10.3892/ol.2017.6719.
 17. Peştean C, Pavel A, Piciu D. Clinical and paraclinical considerations regarding Ki-67's role in the management of differentiated thyroid carcinoma: a literature review. *Medicina*. 2024;60(5):769. doi:10.3390/medicina60050769.
 18. Hellgren LS, Stenman A, Paulsson JO, Höög A, Larsson C, Zedenius J, Juhlin CC. Prognostic utility of the Ki-67 labeling index in follicular thyroid tumors: a 20-year experience from a tertiary thyroid center. *Endocrine Pathology*. 2022;33(2):231–242. doi:10.1007/s12022-022-09714-4.
 19. Masui T, Yane K, Ota I, Kakudo K, Wakasa T, Koike S, Kinugawa H, Yasumatsu R, Kitahara T, Low Ki-67 labeling index is a clinically useful predictive factor for recurrence-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2025;59(2):115–124. doi:10.4132/jptm.2024.11.08.
 20. Prinzi A, Frasca F, Russo M, Pellegriti G, Piticchio T, Tumino D, Belfiore A, Malandrino P. Pre-operative calcitonin and CEA values may predict the extent of metastases to the lateral neck lymph nodes in patients with medullary thyroid cancer. *Cancers*. 2024;16(17):2979. doi:10.3390/cancers16172979.
 21. Yoo JH, Leem DE, Kim BR, Kim TH, Kim SW, Chung JH. Medullary thyroid carcinoma detected by routine health screening had better clinical outcome and survival. *Endocrinology and Metabolism*. 2025;40(3):414–420.
 22. Sipos JA, Aloï J, Gianoukakis A, Lee SL, Klopfer JP, Kung JT, Lupo MA, Morgenstern D, Prat-Knoll C, Schuetzenmeister A, Goldner WS. Thyroglobulin cutoff values for detecting excellent response to therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(9):bvad102. doi:10.1210/jendso/bvad102.
 23. Sule R, Rivera G, Gomes AV. Western blotting (immunoblotting): history, theory, uses, protocol and problems. *BioTechniques*. 2023;75(3):99–114. doi:10.2144/btn-2022-0034
 24. Aydin S, Emre E, Ugur K, et al. An overview of ELISA: a review and update on best laboratory practices for quantifying peptides and proteins in biological fluids. *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd. 2025;53(2): doi:10.1177/03000605251315913
 25. **Abouelfadl DM, Shabana ME, Soliman ASA, Yassen NN.** Evaluation of the immunohistochemical expression of Nrf2, galectin-3, and CK19 in papillary thyroid carcinoma and its mimics. *Egyptian Journal of Pathology*. Medknow Publications. 2024;44(2):150–158. doi:10.4103/egjp.egjp_34_24
 26. **Wenk D, Zuo C, Kislinger T, et al.** Recent developments in mass-spectrometry-based targeted proteomics of clinical cancer biomarkers. *Clinical Proteomics*. BioMed Central. 2024;21:6. doi:10.1186/s12014-024-09452-1
 27. Bessaad M, Habel A, Hadj Ahmed M, Xu W, Stayoussef M, Bouaziz H, Hachiche M, Mezlini A, Larbi A, Yaacoubi-Loueslati B. Assessing serum cytokine profiles in inflammatory breast cancer patients using Luminex® technology. *Cytokine*. Elsevier. 2023;172:156409. doi:10.1016/j.cyto.2023.156409.
 28. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, Nazarov PV, Bebia V, Cabrera S, Gil-Moreno A, Colás E. In silico approach for validating and unveiling new applications for prognostic biomarkers of endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. MDPI. 2021;13(20):5052. doi:10.3390/cancers13205052
 29. Koehler Leman L, Szczerbiak P, Renfrew PD, et al. Sequence-structure-function relationships in the microbial protein universe. *Nature Communications*. Springer Nature. 2023;14(1):2351. doi:10.1038/s41467-023-37896-w
 30. Azinas S, Carroni M. Cryo-EM uniqueness in structure determination of macromolecular complexes: A selected structural anthology. *Current Opinion in Structural Biology*. Elsevier. 2023;81:102621. doi:10.1016/j.sbi.2023.102621
 31. Lv W, Jia X, Tang B, Ma C, Fan X, Jin X, Niu Z, Han X. In silico modeling of targeted protein degradation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier. 2025;289:117432. doi:10.1016/j.ejmech.2025.117432
 32. Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, Studer G, Tauriello G, Gumienny R, Heer FT, de Beer TAP, Rempfer C, Bordoli L, Lepore R, Schwede T. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*. 2018 Jul;46(W1):W296–W303. doi:10.1093/nar/gky427.
 33. Varadi M, Anyango S, Deshpande M, Nair S, Natassia C, Yordanova G, Yuan D, Stroe O, Wood G, Laydon A, Židek A, Green T, Tunyasuvunakool K, Petersen S, Jumper J, Clancy E, Green R, Vora A, Lutfi M, Figurnov M, Cowie A, Hobbs N, Kohli P, Kleywegt G, Birney E, Hassabis D, Velankar S. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(D1):D439–D444.

- doi:10.1093/nar/gkab1061.
34. Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021;596:583–589. doi:10.1038/s41586-021-03819-2.
 35. Senior AW, Evans R, Jumper J, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature*. 2020;577:706–710. doi:10.1038/s41586-019-1923-7.
 36. Baek M, DiMaio F, Anishchenko I, et al. Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. *Science*. 2021;373(6557):871–876. doi:10.1126/science.abj8754.
 37. Prabhash K, et al. RET Alterations Differentiate Molecular Profile of Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Precision Oncology*. 2024;8:e2300622. doi:10.1200/PO.23.00622.
 38. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, Gable AL, Fang T, Doncheva NT, Pyysalo S, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research. Oxford University Press*. 2023;51(D1):D638–46. doi:10.1093/nar/gkac1000
 39. Luck K, Kim DK, Lambourne L, et al. A reference map of the human binary protein interactome. *Nature*. 2020;580(7803):402–408. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2188-x>
 40. Oughtred R, Rust J, Chang C, Breitkreutz BJ, Stark C, Willems A, Boucher L, Leung G, Kolas N, Zhang F, Dolma S, Coulombe-Huntington J, Chatr-aryamontiri A, Dolinski K, Tyers M. The BioGRID database: A comprehensive biomedical resource of curated protein, genetic, and chemical interactions. *Protein Science*. 2021;30(1):187–200.
 41. Orchard S, Ammari M, Aranda B, Breuza L, Briganti L, Broackes-Carter F, Campbell NH, Chavali G, Chen C, del-Toro N, Duesbury M, Dumousseau M, Galeota E, Hinz U, Iannuccelli M, Jagannathan S, Jimenez R, Khadake J, Lagreid A, Licata L, Lovering RC, Meldal B, Melidoni AN, Milagros M, Peluso D, Perfetto L, Porras P, Raghunath A, Ricard-Blum S, Roechert B, Stutz A, Tognolli M, van Roey K, Cesareni G, Hermjakob H. The MIntAct project—IntAct as a common curation platform for 11 molecular interaction databases. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(D1):D358–63. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1115>
 42. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science. American Association for the Advancement of Science*. 2015;347(6220):1260419. doi:10.1126/science.1260419
 43. Hutter C, Zenklusen JC. The Cancer Genome Atlas: Creating lasting value beyond its data. *Cell. Elsevier*. 2018;173(2):283–285. doi:10.1016/j.cell.2018.03.042
 44. Wilkerson MD, Hayes DN. ConsensusClusterPlus: a class discovery tool with confidence assessments and item tracking. *Bioinformatics. Oxford University Press*. 2010;26(12):1572–1573. doi:10.1093/bioinformatics/btq170
 45. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic Acids Research. Oxford University Press*. 2013;41(D1):D991–D995. doi:10.1093/nar/gks1193
 46. Wang J, Yu W, D'Anna R, Przybyla A, Wilson M, Sung M, et al. Pan-cancer proteomics analysis to identify tumor-enriched and highly expressed cell surface antigens as potential targets for cancer therapeutics. *Molecular & Cellular Proteomics. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2023;22(9):100626. doi:10.1016/j.mcpro.2023.100626
 47. Sahin K, Orhan MD, Avsar T, Durdagi S. Hybrid in silico and TR-FRET-guided discovery of novel BCL-2 inhibitors. *ACS Pharmacology & Translational Science. American Chemical Society*. 2021;4(3):1111–1123. doi:10.1021/acspstsci.0c00210
 48. Kekeçmuhammed H, Tapera M, Şahin K, Öztürk Sever B, Anber AM, Bora RE, et al. The suppressive effect of novel hydrazones-tethered imidazoles in HCT-116 and HT-29 colorectal cancer cells: synthesis, biological activity and molecular modeling studies. *ChemistrySelect. Wiley*. 2024;9:e202303108. doi:10.1002/slct.202303108
 49. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry. Wiley*. 2010;31(2):455–461. doi:10.1002/jcc.21334
 50. Tavella D, Ouellette DR, Garofalo R, Zhu K, Xu J, Oloo EO, et al. A novel method for in silico assessment of methionine oxidation risk in monoclonal antibodies: improvement over the 2-shell model. *PLoS One. Public Library of Science*. 2022;17(12):e0279689. doi:10.1371/journal.pone.0279689
 51. Vilar S, Cozza G, Moro S. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry, Bentham Science Publishers*. 2008;8(18):1555–1572. doi:10.2174/156802608786786624
 52. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules. MDPI*. 2015;20(7):13384–13421. doi:10.3390/molecules200713384
 53. Sahin K. Investigation of novel indole-based HIV-1 protease inhibitors using virtual screening and text mining. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. Taylor & Francis*. 2020;39(10):3638–3648. doi:10.1080/07391102.2020.1775121
 54. Hollingsworth SA, Dror RO. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron. Elsevier*. 2018;99(6):1129–1143. doi:10.1016/j.neuron.2018.08.011
 55. Sahin K, Zengin Kurt B, Sonmez F, Durdagi S. Novel AChE and BChE inhibitors using combined virtual screening, text mining and in vitro binding assays. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. Taylor & Francis*. 2019;38(11):3342–3358. doi:10.1080/07391102.2019.1660218
 56. Comert Onder F, Durdagi S, Sahin K, Ozpolat B, Ay M. Design, Synthesis, and Molecular Modeling Studies of

- Novel Coumarin Carboxamide Derivatives as eEF-2K Inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling*. American Chemical Society. 2020;60(3):1766–1778. doi:10.1021/acs.jcim.9b01083
57. Tamizhini L, Doss GP. Computational molecular insights into ibrutinib as a potent inhibitor of HER2-L755S mutant in breast cancer: gene expression studies, virtual screening, docking, and molecular dynamics analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*. Frontiers Media S.A. 2025;12: article 1510896. doi:10.3389/fmolb.2025.1510896
57. Tayubi IA, Madar IH. Identification of potential inhibitor targeting KRAS mutation in Papillary Thyroid Carcinoma through molecular docking and dynamic simulation analysis. *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier. 2023;152:106377. doi:10.1016/j.compbiomed.2022.106377
58. Kandhare P, Kurlekar M, Deshpande T, Pawar A. Artificial intelligence in pharmaceutical sciences: A comprehensive review. *Medicine in Novel Technology and Devices*. Elsevier. 2025;27:100375. doi:10.1016/j.medntd.2025.100375

Bölüm 32

Hipofiz Adenomları; Klinik, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Duygu KESEBİ ISGANDEROV ¹

GİRİŞ

Sinir dokusu olarak hipotalamustan köken alan hipofiz bezi gelişim sürecinde bu özelliği kaybederek bir salgı bezi yapısına dönüşüp, sella turcica içinde konumlanmıştır. Yerleşim yeri bağlamında merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem arasında kurduğu direkt bağ sayesinde homeostazisde kritik rol edinmiştir. Üstlendikleri görev üzere işlevsel ve yapısal olarak iki ayrı yapıya sahip olup ;ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) şeklinde tanımlanmaktadır (1,2).

Adenohipofiz olarak adlandırılan kısım direkt hormon sentez ve salınımında rol alırken; nörohipofiz ise kaynağı hipotalamusta olan hormonların depolanması ve de salınımını gerçekleştirir. Hipofiz bezi, organizmanın homeostazisinin devamlılığını sağlamanın dışında büyüme, metabolik denge, üreme fonksiyonları ve stres yanıtlarının koordinasyonunda orkestra şefi görevi üstlenir(3).

Tüm intrakraniyal tümörlerin %20' sini oluşturan hipofiz adenomları genellikle benign niteliktedir. Hastaların başvuru semptomları hormon aktif olmayan adenom grubunda, kitlenin bası etkisine bağlı oluşan nörolojik tablolar şeklindedir. Hormon aktif grupta ise normalin üstünde salgılanan hormon özelinde endokrinolojik tablolar ve ölçüsüne göre bası semptomları halindedir. (4,5). Komşuluk yolu ile bası etkisi göstermediği yahut normalin üzerinde hormon aktivasyonu ile klinik oluşturmadığı takdirde hastalar ancak uygun görüntüleme teknikleri ve otopsi çalışmaları ile tespit edilebilir. Bu sebeple tanı alan ve izlemde olan grup tüm adenom hastalarının sadece bir kısmıdır.

Toplumdaki 5 kişiden neredeyse linin hipofiz adenomu olduğu düşünülürse, mevcut patolojinin tanısı, takip ve tedavisinin ne derece önemli olduğu anlaşılmaktadır(6).

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Hipofiz adenomları, ilerleyen yaş ile doğru orantılı olarak görülme sıklığı artan benign beyin tümörleridir. Asemptomatik seyretme özelliği baskın olduğundan otopsi ve ileri görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen saptanan olgular hesaba katıldığında ,normal popülasyonun oldukça üzerinde rakamlara ulaşılabilir (7,8). Sadece klinik yaratan grubun verilere dahil olduğu düşünülürse buz dağının görünmeyen kısmı tahmin edilebilir.

Hastalığın tespiti yaşlanma süreciyle artmakla birlikte pik noktası 3. ve 6. dekattır. Kaydadeğer cinsiyet farkı yalnızca hipofiz alt gruplarında gözlenmektedir. Özellikle prolaktin salgılayan adenomların ovaryan sikluste yarattığı dengesizlik ve buna istinaden kadınların daha sıklıkla başvurması prolaktinomlarda cinsiyet farkını kadın yönünde arttırmaktadır.(9,10).

Tümör süpresör gen mutasyonlarından, kromozomal anomaliler ve epigenetik faktörlere kadar geniş bir yelpaze hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.

MEN1 sendromu gibi kalıtsal aktarımla ilerleyen patolojilerde hipofiz tümörlerinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Kontrolsüz büyüme hormonu salınımında GNAS1 geni mutasyonları ön plana çıkmaktadır(11,12,13,14).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., duygukeesebi24@gmail.com, ORCID iD: 000-0001-9744-3796

SONUÇ

Hipofiz adenomları, genellikle iyi huylu olmalarına rağmen, tanı ve tedavi süreçlerinde birden fazla disiplinin iş birliğini gerektiren karmaşık hastalıklardır. Hastaların klinik bulguları; tümörün hormon salgılama durumu, boyutu ve bası etkisine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalığın erken tanısı ve doğru tedavi yaklaşımı, komplikasyon riskini azaltarak hastanın yaşam kalitesinin korunmasında kritik rol oynar. Gelişen görüntüleme yöntemleri ile moleküler biyoloji ve genetik alanındaki ilerlemeler, hipofiz adenomlarının oluşum mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve tedavi planlarının kişiye özel olarak belirlenmesine imkan tanımıştır. Disiplinler arası ekiplerin koordineli çalışması ve hastaya yönelik bütüncül yaklaşımlar, tedavi başarısını olumlu yönde etkiler. Bu alanda gerçekleştirilecek klinik çalışmalar, daha etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):257-66.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
3. Fleseriu M, Karavitaki N, Dekkers OM, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-3921.
4. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317(5):516-524.
5. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
6. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3717-26.
7. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
8. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-82.
9. Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347-355.
10. Molitch ME. Pituitary tumors: Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(1):1-14.
11. Larkin SJ, Karavitaki N, Wass JA. Pituitary tumors: Pathogenesis and clinical features. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1050-67.
12. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):355-70.
13. Yu S, Xie S, Liu X, et al. Genetic and epigenetic alterations in pituitary adenomas: an update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:652146.
14. Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, et al. Genomic landscape of pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(6):287-301.
15. D'Angelo D, Daniel RT. Environmental and occupational exposures in pituitary adenoma development: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2015;34(3):187-98.
16. Jaffrain-Rea ML, Caccese M, Mangieri D, et al. Molecular genetics and epigenetics of pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;462:100-115.
17. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):257-66.
18. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:97-126.
19. Daly AF, Beckers A. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):552-64.
20. Daly AF, Vanbellinghen JF, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(1):95-108.
21. Korbonits M, Gueorguiev M, Stalla GK. Molecular mechanisms in pituitary adenomas. *Endocr Rev*. 2017;38(4):456-76.
22. Shenker A. Molecular and genetic mechanisms of somatotroph adenomas. *Endocr Rev*. 2017;38(1):43-72.
23. Beckers A, Daly AF. Molecular genetics of pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):R229-R243.
24. Melmed S. Clinical manifestations of pituitary tumors. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1148-59.
25. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317(5):516-24.
26. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1204-1230.
27. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1717-1744.
28. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):2871-2913.
29. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Clinical review: thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2939-2947.
30. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, et al. Large non-functioning pituitary adenomas: clinical features and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(5):682-7.

31. Delemer B, Lecomte P, Giraud P, et al. Non-functioning pituitary adenomas: clinical manifestations and treatment. *Presse Med.* 2017;46(1):22-9.
32. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1643-1671.
33. Bruce BB, Biousse V, Newman NJ. Neuro-ophthalmologic complications of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):581-594.
34. Colao A, Savastano S. Medical management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(3):162-175.
35. Kassam A, Glastonbury CM, Suh JH. Imaging of pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2018;29(4):497-507.
36. Jagannathan J, Marano GD, de Souza CG, et al. Computed tomography in pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(2):317-334.
37. Saeger W, Lüddecke DK. Histopathology of pituitary adenomas. *Pituitary.* 2020;23(4):379-388.
38. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA.* 2017;317(5):516-524.
39. Jane JA Jr, Laws ER Jr. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors: a review. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):163-176.
40. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2020;66(1):14-22.
41. Koutourousiou M, Gardner PA, Tormenti MJ, et al. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2018;121(3):618-627.
42. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. The medical treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2017;29(5):500-526.
43. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2018;123(11):4083-4091.
44. Fleseriu M, Biller BMK. Cushing's disease management: new and emerging therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):230-242.
45. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, et al. Radiation therapy in pituitary adenomas: modern techniques and outcomes. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):157.
46. Freda PU. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):63-77.
47. Fleseriu M, Karavitaki N, Dekkers OM, et al. Hormonal monitoring after pituitary surgery. *Endocr Rev.* 2018;39(4):388-433.
48. Lee CC, Tse VC, Geer EB, et al. Postoperative imaging in pituitary adenomas: Timing and interpretation. *Neurosurg Focus.* 2019;47(4):E14.
49. Molitch ME. Treatment outcomes for different pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e784-e795.
50. Minniti G, Lanzetta G, Esposito V, et al. Long-term outcomes in pituitary adenomas: a clinical review. *J Neurosurg Sci.* 2019;63(5):519-526.
51. Molitch ME. Pituitary tumors: complications and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):179-192.
52. Oldfield EH, Vortmeyer AO. Surgical complications in pituitary surgery. *Neurosurgery.* 2018;82(2):E24-E30.
53. Yamada S, Hayashi M, Inoshita N, et al. Postoperative hypopituitarism following pituitary adenoma resection. *J Neurosurg.* 2019;130(4):1126-1132.
54. Reddy KS, Hampson JP. Diabetes insipidus after pituitary surgery: diagnosis and management. *Pituitary.* 2020;23(3):265-272.
55. Cappabianca P, Cavallo LM, De Divitiis E. Complications of transsphenoidal surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(1):97-105.
56. Lee Y, Kim M, Park Y, et al. Late effects of radiation therapy for pituitary adenomas. *Radiother Oncol.* 2018;128(3):493-500.
57. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. Dopamine agonist side effects in prolactinoma patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):e547-e556.
58. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. Medical treatment of acromegaly and associated complications. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268-319.
59. Chirica V, Macarie R, Ciubotaru I. Clinical complications in pituitary adenomas: an overview. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61(3):725-732.
60. Freda PU, Post KD. Multidisciplinary management of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2020;31(3):349-362.
61. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1647-1655.
62. Patil CG, Premkumar A, Robinson P. Pituitary tumors and pregnancy: management strategies. *Neurosurg Focus.* 2019;47(2):E14.
63. Cuny T, Raverot G. Pediatric pituitary adenomas: clinical features and treatment. *Endocr Dev.* 2018;33:132-146.
64. Freda PU, Wass JA. Recurrent and aggressive pituitary adenomas: treatment challenges. *Pituitary.* 2019;22(3):220-233.
65. Van der Klaauw AA, Biermasz NR. Psychosocial outcomes in patients with pituitary adenomas. *Pituitary.* 2021;24(1):23-34.
66. Asa SL, Ezzat S. The molecular genetics of pituitary adenomas: prospects for targeted therapy. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1353-1375.
67. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):G1-G24.
68. Honegger J, Petersenn S. Temozolomide in pituitary tumors. *Pituitary.* 2020;23(3):304-313.
69. Vezzani B, Ottaviani S, Magni E, et al. Circulating biomarkers in pituitary tumors: current status and perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:624650.
70. Liu Z, Wang S, Dong D, et al. Radiomics analysis for evaluation of tumor invasiveness in pituitary adenomas: a systematic review. *J Neurooncol.* 2022;157(2):299-308.
71. Molitch ME, Clemmons DR. Future directions in pituitary adenoma research and therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):e1573-e1583.

Bölüm 33

Endokrin Hastalıklarda Ozon Tedavisinin Yeri

Fulden KÜÇÜK¹

GİRİŞ

Endokrin sistem, hormonlar aracılığıyla etki oluşturur ve bu sayede büyüme, metabolizma, gelişme, stres yanıtı ve üreme gibi yaşamsal işlevleri düzenleyen yapıdır. Bu sistemin hastalıkları etyopatogenezinde sıklıkla kronik inflamasyon ve oksidatif dengesizlik ön plandadır. Reaktif oksijen radikallerinin (ROS) artışı, Diyabet mellitus, tiroid bozuklukları, polikistik over sendromu, menopoz sonrası değişiklikler, adrenal yetersizlikler ve obezite gibi yaygın endokrin hastalıkların oluşumuna sebep olur. ROS'lar hücrel hasara ve hormonal dengesizliklere yol açmaktadır.

Günümüzde giderek artan prevalansları nedeniyle bu hastalıklar dünya genelinde bireysel yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olur ayrıca tedavi maliyetleri nedeniyle de sağlık sistemleri üzerinde ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır (1).

Modern tedavi yaklaşımları sıklıkla farmakolojik tedavilere dayansa da, birçok endokrin hastalıkta kronik seyirli süreçleri, tedaviye direnç, yan etkiler veya remisyon dönemlerinde semptomların devam etmesi, tamamlayıcı ve destekleyici tedavi arayışlarına ihtiyaç doğurmuştur. Bu noktada, ozon tedavisi son yıllarda dikkat çeken alternatif terapilerden biri olarak öne çıkmaktadır.

Modern tıpta terapötik ajan olarak kullanıma giren üç oksijen atomundan oluşan Ozon gazı (O₃) yüksek enerjili bir gaz olup, tedavilerde kullanımı da giderek artmaktadır. Medikal ozon gazı, %0,05 ila %5 ozon ve geri kalanı oksijen gazı olmak üzere özel jeneratörlerde hazırlanır. İlk olarak dezenfeksiyon ve sterilizasyon amacıyla kullanılan ozon gazı, daha

sonra medikal alanda dolaşımı artırıcı, antioksidan savunmayı düzenleyici, inflamasyonu azaltıcı ve bağışıklık sistemini modüle edici etkilerinin tespit edilmesi sonucunda klinikte uygulanan tedavilere destek amacıyla kullanılabilmesi amacıyla araştırılmaya başlanmıştır. Ozonun biyolojik sistemlerdeki etkileri ilk olarak 19. yy sonlarında tanımlanmış olup 20. yy da ise çeşitli hastalıkların tedavisinde destekleyici ek bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (2). Ozonun başlıca etkileri arasında; oksidatif stres yanıtlarını modüle etme, antiinflamatuvar sitokin salınımını artırma, hücrel redoks dengesini destekleme, dolaşımı iyileştirme ve immün yanıtı düzenleme gibi mekanizmalar gösterilmektedir (2,3). Bu etkiler nedeniyle Ozon tedavisi özellikle inflamatuvar ve kronik hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak protokollere eklenmektedir.

Endokrin hastalıkların etyopatogenezinde sıklıkla oksidatif stres, kronik inflamasyon ve hücrel disfonksiyon vardır. Bu hastalıkların pek çoğunda oksidatif yük artmış, antioksidan savunma sistemleri baskılanmıştır. Bu nedenle ozon tedavisi, endokrin hastalıklarda antioksidan sistemleri destekleyerek, hücrel düzeyde redoks dengesini yeniden kurmaya destek sağlayabilir. Ozonun kontrollü oksidatif stres yaratıp adaptif antioksidan sistemleri uyarak sağladığı immünomodülatör etkisi sayesinde özellikle otoimmün endokrin hastalıklarda (örneğin Hashimoto tiroiditi) terapötik etkisi incelenmektedir (4,5). Bunun dışında, insülin duyarlılığını artırma, lipid peroksidasyonunun kontrol altına alınması ve mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesi gibi etkileri ile de metabolik sendrom ve diyabet gibi klinik tablolar açısından potansiyel faydaları araştırılmaktadır. (7-9).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma 17 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., fuldenkucuk@bandirma.edu.tr, ORCID iD 0000-0002-7929-3453

Örneğin, diyabetik ayak ülserli hastalarda ozon gazı hem rektal hem de topikal uygulanabilirken, otoimmün tiroiditlerde IVOS yönteminin daha etkili bulunmuştur. PCOS hayvan modellerinde ise rektal ozon gazı ve MOHT'un folikülogenezi desteklediği görülmüştür. Ancak tüm bu uygulamalarda doz ve uygulama yolu, hastalığa, hedef dokuya ve bireysel toleransa göre özenle planlanarak uygulanmalıdır (27).

Güvenlik Profili, Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Ozon gazı uygulaması doğru protokolle uygulandığında genellikle güvenli kabul edilir. En sık bildirilen yan etkiler arasında enjeksiyon yerinde ağrı, hafif baş ağrısı, ve geçici yorgunluk hissi yer almaktadır. Ancak nadiren de olsa hemolitik reaksiyonlar, emboli riski ve solunum sıkıntısı gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilir.

Ozon Tedavisinin Kontrendikasyonları arasında

- Favizm (G6PD eksikliği)
- Akut miyokard enfarktüsü
- Şiddetli hipertiroidi
- Gebelik (ilk trimesterde önerilmez)
- Ozon gazının doğrudan solunması (pulmoner toksisite riski) yer almaktadır. (28)

Bu riskler nedenle uygulamalar sadece eğitimli sağlık bakanlığı tarafından onaylanmış hekimler tarafından, steril koşullarda ve doğru jeneratörlerle yapılmalıdır.

Gelecek Perspektifi: Endokrinolojide Ozon Tedavisinin Yeri

Mevcut kanıtlar, ozon gazı tedavisinin endokrin hastalıklarda destekleyici ve tamamlayıcı bir rol üstlenebileceğini göstermektedir. Özellikle mikrosirkülasyon bozukluğu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi patofizyolojik mekanizmalarda ozon gazının düzenleyici etkisi umut vericidir (29).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ozon tedavisi, sadece endokrin hastalıkların yönetiminde değil daha pek çok hastalığın tedavilerini desteklemek için günümüzde kullanılmaktadır. Mevcut literatür, ozon gazının antioksidan savunmayı güç-

lendirmeye, inflamasyonu azaltma, mikrosirkülasyonu iyileştirme ve hücrel metabolizmayı dengeleme gibi pek çok etkisi olduğunu göstermektedir. Bu etkileri ile, otoimmün tiroid hastalıkları, diyabetes mellitus, polikistik over sendromu (PCOS) ve adrenal disfonksiyon gibi pek çok endokrin hastalığın patofizyolojisiyle doğrudan ilişkilidir.

Diyabetik ayak ülserlerinde yara iyileşmesini hızlandırması, PCOS'da hormonal dengeyi desteklemesi, tiroiditlerde immün yanıtı modüle etmesi ve nöroendokrin sistem üzerinde stres düzenleyici etkiler göstermesi, ozon tedavisinin klinik potansiyelini ortaya koymaktadır. Ancak bu olumlu verilerin büyük kısmı henüz hayvan deneylerine ya da küçük ölçekli insan çalışmalarına dayanmaktadır.

Bu nedenle aşağıdaki öneriler, ozon tedavisinin endokrin hastalıklarda bilimsel temelli ve güvenli bir biçimde uygulanabilmesi açısından önemlidir: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli klinik çalışmalar artırılmalıdır. Uygulama yolu, doz, sıklık ve seans sayısı gibi parametreler hastalığa özel olarak tanımlanmalı ve bir uzlaşıya kavuşturulmalıdır. Uzun dönem izlem sonuçları ve advers etki kayıtları sistematik şekilde yayınlanmalıdır. Ozon tedavisi hiçbir zaman monoterapi olarak düşünülmemeli, konvansiyonel tedavilere entegre edilecek şekilde bireyselleştirilmeli ve bütüncül bir yaklaşımla uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, ozon tedavisi; uygun doz, uygulama ve endikasyonlarla planlandığında, endokrin hastalıkların tedavisinde değerli bir yardımcı tedavi edici ajan olabilir. Önümüzdeki yıllarda yapılacak nitelikli bilimsel çalışmalar, bu potansiyelin klinik pratiğe ne ölçüde yansıtacağını belirleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Research and Clinical Practice. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. Journal of Translational Medicine. 2011;9:66. doi:10.1186/1479-5876-9-66
3. Zhou W, Zheng X, Zhu D, et al. Clinical efficacy of ozone therapy in treating diabetic foot ulcers: a systematic

- review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1304034. doi:10.3389/fendo.2023.1304034
4. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology*. 2005;523(1-3):151-161. doi:10.1016/j.ejphar.2005.10.001
5. Amini L, Ashtiyani SC, Paknahad Z, et al. The effect of systemic ozone therapy on visual evoked potential in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2023;53:101787. doi:10.1016/j.ctcp.2023.101787
6. Zajdel A, Wilczok A, Wilczok T. Ozonotherapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2023;27(4):1995-2002. doi:10.1007/s00784-023-04839-3
7. Bocci V. *Ozone: A New Medical Drug*. Dordrecht: Springer; 2011. doi:10.1007/978-94-007-1402-8
8. López MG, Cruz B, Díaz-Luis J, et al. Therapeutic effectiveness of ozone therapy in patients with hyperthyroidism: clinical and biochemical evaluation. *Journal of Ozone Therapy*. 2021;5(1):1-10. doi:10.7203/jo3t.5.1.2021.18929
9. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical Gas Research*. 2011;1:29. doi:10.1186/2045-9912-1-29
10. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *European Journal of Pharmacology*. 2017;811:148-154. doi:10.1016/j.ejphar.2017.06.041
11. León OS, Menéndez S, Merino N, et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediators of Inflammation*. 1998;7(4):289-294. doi:10.1080/09629359891000151
12. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011;2(1):66-70. doi:10.4103/0976-9668.82319
13. Sagai M, Bocci V. Fundamental mechanisms in ozone therapy: Induction of adaptation to oxidative stress by repeated ozonated autohemotherapy resulting in enhanced antioxidant capacity. *Medical Gas Research*. 2011;1:29. doi:10.1186/2045-9912-1-29
14. Martínez-Sánchez G, Delgado-Roche L, Díaz-Benitez C, et al. Ozone oxidative preconditioning improves redox status and decreases mitochondrial damage in cardiac ischemia/reperfusion in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2011;650(1):206-212. doi:10.1016/j.ejphar.2010.09.020
15. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept—Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone: Science & Engineering*. 2012;34(6):408-424. doi:10.1080/01919512.2012.717847
16. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018
17. Zhang Y, Zhao H, Wang Y, et al. The therapeutic effect of ozone on oxidative stress and inflammation in polycystic ovary syndrome rat model. *Gynecological Endocrinology*. 2022;38(2):161-166. doi:10.1080/09513590.2021.1977122
18. Tang Y, Li Y, Zhang W, et al. Ozone therapy improves endocrine and metabolic disorders in PCOS rats through anti-inflammatory and antioxidant effects. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21(1):22. doi:10.1186/s12958-023-01050-4
19. Zhang L, Wei Y, Li W, et al. Ozone therapy alleviates insulin resistance in PCOS rats by enhancing glucose transporter 4 expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2023;25(2):95. doi:10.3892/etm.2022.11780
20. Eraslan S, Eraslan M, Sönmez MF, et al. Ozone therapy ameliorates polycystic ovary morphology in a rat model: A histopathological study. *Biomedical Research*. 2021;32(1):75-81.
21. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):364-389. doi:10.1210/jc.2015-1710
22. Jackson TW, Henriquez AR, Snow SJ, et al. Adrenal stress hormone regulation of hepatic homeostatic function after an acute ozone exposure in Wistar-Kyoto male rats. *Toxicological Sciences*. 2022;189(1):73-90. Özdemir D, Çelik Ö, Elibol E, et al. Ozone therapy modulates adrenal cortex injury and inflammation in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2022;52(3):812-819. doi:10.3906/sag-2108-173
23. Henriquez AR, Snow SJ, Jackson TW, et al. Metabolomics and liver transcriptomics reveal a role for adrenal-derived stress hormones in modulating ozone-induced metabolic effects in Wistar-Kyoto rats. *Toxicological Sciences*. 2020;177(2):377-391. Viebahn-Hänsler R. The Use o
24. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011;2(1):66-70. doi:10.4103/0976-9668.82319
25. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *Journal of Mid-Life Health*. 2013;4(3):140-146. doi:10.4103/0976-7800.115292
26. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of ozone therapy: ischemia and oxidative stress modulation. *Medical Gas Research*. 2011;1:29. doi:10.1186/2045-9912-1-29
27. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, et al. Ozone therapy and its role in medical practice: A critical review. *Applied Sciences*. 2022;12(22):11494. doi:10.3390/app122211494
28. Kodavanti UP, Royland JE, Osorio C, et al. Ozone-induced increase in serum corticosterone and adrenal-dependent immune modulation is abolished by adrenalectomy. *Toxicological Sciences*. 2018;165(1):139-152. doi:10.1093/toxsci/kfy128
29. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, et al. Ozone therapy and its role in medical practice: A critical review. *Applied Sciences*. 2022;12(22):11494. doi:10.3390/app122211494

Bölüm 34

Endokrin Hastalıklar ve Göz

Özlem DAYI¹

GİRİŞ

Vücudun penceresi olan göz endokrin yoldaki birçok bozukluk da dahil olmak üzere çok sayıda sistemik hastalığın tanınması ve yönetimi için değerli ipuçları sağlar. Endokrin bozuklukların oftalmik belirtilerinin tanınması, teropötik önlemleri artıracak ve görmeyi tehdit eden komplikasyonların insidansını azaltacaktır. Bu bölümde Diabetes mellitus (DM), Graves, hipofiz tümörleri ve bazı daha az yaygın olan endokrin bozuklukların oküler belirtileri ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

DIYABET VE GÖZ

Göz hekimlerinin en sık karşılaştığı endokrin bozukluk olan diabetes mellitus (DM) geniş bir oftalmik komplikasyon yelpazesine sahiptir. Gözün farklı segmentlerine göre değerlendirildiğinde bu durumlar diyabetik retinopati (DR), diyabetik makula ödemi (DMÖ) gibi retinal patolojilerin yanı sıra kuru göz, katarakt, glokom gibi ön segment patolojilerini kapsar. DR varlığının, DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite için önemli bir prediktif değeri vardır, bu nedenle oftalmik hastalığın erken tanınması ve tedavisi kritik öneme sahiptir (1).

DIYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopati çalışan insan grubunda ön-

lenebilir görme kaybının en sık nedeni olarak varlığını korumaktadır (2). Diyabetik popülasyonda DR prevalansı %34,6 (93 milyon) olarak tahmin edilmektedir (3). DM prevalansı önümüzdeki yıllarda artacağı için, DR vakalarında da ciddi bir yükseliş beklenmektedir. Bu durum, DR'yi giderek büyüyen önemli bir sağlık sorununun dönüşürecektir.

PATOFİZYOLOJİ

Diyabetik retinopatinin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve temel olarak retinal mikrovaskülatürde kronik hipergliseminin neden olduğu hasardan kaynaklanır. Kronik hiperglisemi, retinadaki hücrelerde çeşitli metabolik yolların aktivasyonuna yol açar. Bu yollar arasında poliol yolu, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oluşumu ve heksosamin yolu bulunur. Bu metabolik anormallikler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine ve oksidatif strese neden olur (4). Ek olarak artan oksidatif stres retinada inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (örn. TNF- α , IL-6) salınımını artırır (5). Bu faktörler toplu olarak endotel hücre disfonksiyonuna perisit kaybına ve bazal membran kalınlaşmasına katkıda bulunarak sonuçta kan-retina bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına ve iskemiye yol açar. Yaygın retinal iskemi ve hipoksiye yanıt olarak retina başta Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) olmak üzere pro-angiyojenik büyüme faktörleri salgılar. Bu durum retina yüzeyinde optik diskte ve hatta vitreus boşluğunda kırılan yeni kan damarlarının büyümesine yol açar (6).

¹ Uzm. Dr., Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drozlemdayi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7008-077X

sendromu olsa bile, idiyopatik santral seröz korioretinopati için kullanılan standart tedaviler ek olarak uygulanabilir. Ayrıca, Cushing sendromu olan hastalarda uzun süreli yüksek kortizol seviyeleri nedeniyle orbita yağ dokusunda genişleme ve buna bağlı olarak ekzoftalmus görülebilir (41).

Feokromasitoma

Feokromositomalar, böbrek üstü bezlerinin medulla kısmındaki kromafin hücrelerinden köken alan, nadir görülen nöroendokrin tümörlerdir. Bu tümörler bazen Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromu veya Von Hippel-Lindau hastalığı gibi genetik durumların bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir. Feokromositomalar, salgıladıkları aşırı miktarda katekolamin (adrenalin ve noradrenalin gibi hormonlar) nedeniyle çeşitli semptomlara yol açar. En yaygın belirtiler arasında vakaların %80-90'ında görülen sürekli yüksek tansiyon (hipertansiyon), baş ağrısı, aşırı terleme ve kalp çarpıntısı bulunur. Nadiren de olsa, görme kaybıyla birlikte gelişen hipertansif retinokoroidopati, feokromositoma hastalarında görülen ilk semptom olabilir. Malign hipertansiyonun gözle ilgili bulguları arasında şunlar yer alır: optik disk ödemi, peripapiller kanamalar, yumuşak eksüdalar ve seröz retina dekolmanı (42). Feokromositomaya bağlı hipertansif retinokoroidopati tedavisinde en önemli adım, yüksek tansiyonun hızla kontrol altına alınmasıdır. Güncel durumda, feokromositoma için tek kesin tedavi, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

SONUÇ

Yaygın endokrin bozuklukların oküler komplikasyonları önemli bir sağlık sorunu teşkil eder. Tanı tekniklerindeki son gelişmeler sayesinde hem oküler patolojiler hem de altta yatan endokrin bozukluklar için daha etkili tedaviler bulunmuş, bu da oküler morbiditenin azalmasını sağlamıştır. Bazı durumlarda, oküler tutulum bir endokrin bozukluğun ilk belirtisi olabilir ve patognomonik bir oküler belirti, altta yatan yaşamı tehdit eden bir durumu ortaya çıkarabilir. Yaygın endokrin bozuklukların ve bunların görmeyi tehdit eden komplikasyonlarının görülme sıklığını azaltmak için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-44. doi: 10.2337/dc11-0079.
2. Cheung n, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010; 376 (9735): 124-36.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556- 64. doi: 10.2337/dc11-1909.
4. Çıtırık M, Bağcı F. Diyabetik Retinopati ve Makulopati. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.14-22.
5. Kadayıfçılar, Sibel. "Güncel Bilgiler Işığında Diyabetik Retinopati Patogenezi." *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics 7.2* (2014): 6-11.
6. Singh Vp, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J physiol pharmacol*. 2014;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch ophthalmol*. 1984;102(4):527-32. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030405011
8. Tükenmez Dikmen N, Karakaş N. Sistemik Hastalıklarda Göz Bulguları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.1-11.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352:837-853
10. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112(5):799-805. doi:10.1016/j.ophtaha.2004.11.054
11. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):160-164. doi:10.1016/S1056-8727(03)00073-4
12. Naderan M. Ocular changes during pregnancy. *J Curr Ophthalmol*. 2018;30(3):202-210. Published 2018 Jan 3. doi:10.1016/j.joco.2017.11.012
13. G Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study. *Diabetes Care*. 2011;34:968-974.
14. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1227-1239.
15. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glyce-mic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008;57:995-1001.

16. AAO Diabetic Retinopathy PPP 2024 (10.07.2025 tarihinde <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp> adresinden ulaşılmıştır).
17. De Boever p, Louwies T, provost E, et al. Fundus photography as a convenient tool to study microvascular responses to cardiovascular disease risk factors in epidemiological studies. *J vis Exp*. 2014; (92):e51904
17. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:405-412
18. Saatci AO, Kartı Ö, İpek ŞC. Diyabetik retinopati tanı yöntemleri: Fundus flöresean anjiyografi. Yazar Z, editör. Diyabetik Retinopati ve Makulopati. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.31-7.
19. Türkiye Diyabet Programı 2023-2027. (10.07.2025 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayatdb/Dokumanlar/Programlar/Turkiye-Diyabet-Programi.p> adresinden ulaşılmıştır).
20. Mayo Clinic. Diabetic retinopathy - Diagnosis & treatment. 11.07.2025 tarihinde <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/diagnosis-treatment/drc-20371617> adresinden ulaşılmıştır).
21. Yazar Zeliha, Burcu POLAT GÜLTEKİN. "Diyabetik Retinopati ve Makulopati: Tedavi Maliyeti ve Etkinlik." *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics* 14.2 (2021): 108-114.
22. Kapran Z, Acar N. Proliferatif Diyabetik Retinopati Tedavisi - Journal of Retina-Vitreous. 2008;16:85-90
23. Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J ophthalmol*. 1981;91(3):381-95. doi: 10.1016/00029394(81)90293-2.)
24. Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging*. 2018;14:53-63. doi: 10.2147/CIA.S190713.
25. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-199.)
26. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J ophthalmol*. 2006;142(1):14753. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.04).
27. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738.
28. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:773-776
29. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1735-1748
30. Li X, Li S, Fan W, et al. Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. *Int Ophthalmol*. 2023;43(4):1437-1449. doi:10.1007/s10792-022-02537-6
31. Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Türk J Ophthalmol*. 2017 Apr;47(2):94-105. doi: 10.4274/tjo.80688.
32. Wersinga WM, Smit T, van der Gaag R, et al. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1988;11:615-9.).
33. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):491-5. doi: 10.1530/eje.0.1480491.
34. Mourits Mp, prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (oxf)*. 1997;47(1):9-14. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x. Erratum in: *Clin Endocrinol (oxf)* 1997;47(5):632.
35. Bartalena I, Baldeschi I, Boboridis K, et al; European Group on Graves' orbitopathy (EuGoGo). The 2016 european thyroid association/european group on graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26. doi:10.1159/000443828.
36. Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., et al & EUGOGO. (2021). The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, 185(4), G43-G67.].
37. Prummel MF, Berghout A, Wiersinga WM et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342(8877):949-54.
38. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 422-431.
39. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 181-190.
40. Hendrick AM, Kahook MY, Daoud YJ, Hazin R. ophthalmic manifestations of endocrine disorders: approaches and medical management. *Curr opin ophthalmol*. 2009;20(6):495-503. doi: 10.1097/ICu.0b013e328331903c.
41. Chopra R, Chander A, Jacob JJ. The eye as a window to rare endocrine disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):331-8. doi: 10.4103/2230- 8210.95659.
42. Jayarajah u, Herath KB, Fernando MH, Goonewardena S. phaeochromocytoma of the urinary bladder presenting with malignant hypertension and hypertensive retinopathy. *Asian J urol*. 2020;7(1):70-2. doi: 10.1016/j.ajur.2019.05.002.

Bölüm 35

İyot ve Endokrin Sistem

Filiz ÖZYİĞİT¹

GİRİŞ

İyot endokrin sistem için oldukça önemli bir bileşendir. Bernard Courtois isimli Fransız kimyacı tarafından 1811 yılında bulunmuştur. Yunanca anlamı “iodes”olan menekşe mor renk anlamına gelen İyot, halojenler grubunda yer alır (1,2).

Organizma için mikrobesein olarak kabul edilen iyotun hem eksikliği hem de fazlalığı organizma için hastalık nedeni olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde 20-30 mg bulunur. Bu miktarın %75’ i tiroid bezinde, diğer miktar hematopoetik hücrelerde, meme dokusunda, mide mukozasında bulunur. İyodun organizmaya alınma şekli ya içeriğinde iyot bulunan ve ya iyot ile zenginleştirilmiş besinleri tüketerek gerçekleşir.

İyotun başlıca (>%90)’ı absorbe edildiği yerler mide ve duodenumdur.

İyodun yarı ömrü 10 saat civarındır (3). Tiroid hormonlarının üretiminde iyot ve tirozin aminoasidi gerekli olan yapısal temel bileşenlerdir, iyot reaktif yapıdır ve elementlerle bileşik yapar genellikle iyodür şeklinde bulunur. Girmiş olduğu kimyasal tepkimelerde bileşik yapılan elemente elektron verir ve oksit yapıdadır. Organizmaya oral yoldan alınan iyod, midede indirgenerek elektronunu yeniden kazanır. Mide ve ince barsaklardan hızla absorbe edilir ve kan dolaşımına katılır ve ekstrasellüler kompartmanlara dağılır. İyodun başlıca itrah yolu böbreklerdir. Aynı zamanda feçes yolu ile itrah edilir (4).

Ekstrasellüler kompartmandan iyodun taşınması içeri alınması aktif transport (*uptake*) ile gerçekleşir. Enerji kaynağı adenosin trifosfat (ATP)’tan sağlanır.

Başlıca iyot tutabilen hücreler tiroid, tükürük bezi, meme, koroid pleksus ve mide mukozası hücreleridir.

Tiroid hücrelerindeki iyod konsantrasyonu kan plazma konsantrasyonunun 300 katına erişebilmektedir (5).

Genel hatlarıyla tanımlamaya çalıştığımız İyot ve endokrin sistem için önemini bu bölümde ele almayı amaçladık.

İYOT KAYNAKLARI

Endokrin sistem için İyot son derece hayati öneme sahiptir ve eser elementtir. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) yapımı için elzemdir. **Organizmada bulunan iyotun başlıca kaynağı diyetle alınan besinlerdir. İyot içeren tuzlar, et, süt içeren gıdalar, yeşil yapraklı gıdalar, deniz yosunları, deniz ürünleri, patates, tahıllı gıdalar, tedavi amacıyla kullanılan bazı ilaçlar (Amiodaron, takviye mineral tabletleri) içeriğinde İyot yer almaktadır (6).**

WHO tarafından tavsiye edilen yaş/gün iyot tüketim düzeyleri bulunmaktadır.

90 µg/gün (0-59 ay)

120 µg/gün (6-12 yıl)

150 µg /gün (>12 yaş ve Erişkin)

>250 µg/gün (Gebe ve Emzirme dönemindeki anneler)

İyod ve önemli görevleri:

İyot organizmada pek çok fizyolojik olayda önemli görevler üstlenmektedir bunlar arasında, sağlıklı ke-

¹ Prof. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniv Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., fozyigit@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0062-4281

çekmektedir. İyot fazlalığı ile renal fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki bulunmaktadır.

İyot fazlalığı ve SSS üzerine etkileri

Normal düzeydeki iyot miktarı beynin sağlıklı çalışması için gereklidir. Özellikle fetüsün sağlıklı nöron gelişimi için mutlaka gereklidir. Fetus tıpkı yetişkinler gibi İyotun eksik olması veya fazla olması durumlarından olumsuz etkilenir. Annede gebelik döneminde iyot eksikse T4 düzeyinin düşük olması hipotiroksinemiye zemin hazırlar ve bebek beyin olarak olumsuz etkiler. (47-49). Şiddetli iyot eksikliği zihinsel engelliliğe, motor fonksiyonların ciddi düzeyde etkilenmesine, işitme ve konuşma yetilerinin kaybına kretenezme neden olur (50).

İyot fazlalığı ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Yüksek iyot düzeylerinin kalp damar sağlığı üzerinde hem damar sistemini fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte hem de inflamatuvar yanıt üzerine arttırıcı etki yaratmaktadır. Araştırmalara göre iyot düzeyinde artış olması hiperglisemiye arttırmada, Hipertansiyonu tetiklemede ,HDL seviyelerini azaltmada etkili bulunmuştur (51).

Farklı bir çalışmada yüksek İyot düzeyleri ateroskleroz gelişiminde katkısı olduğunu karotis arterin media ve intimada kalınlaşma yaptığına dair bilgiler sunmaktadır (52).

Fazla iyot seviyesi endotel fonksiyonunda bozulma, oksidatif strese artma, inflamasyon gibi pek çok olumsuz olayla ilişkili bulunmuştur (53).

SONUÇ

İyot düzeylerindeki yetersizliklerinden kaynaklanan kliniğe yansıyan problemlerin erken tanı ve erken tedavisi ileride yaşanabilecek olumsuzlukları çözmede olumlu katkı sağlayacaktır.

Özellikle Halk sağlığı uzmanlarınca başarılı bir biçimde uygulanan müdahale programları amacına ulaşmaktadır.

Bu programların dünya çapında takip edilmesi, güncellenmesi, değerlendirilmesi mevcut durumu olumlu yönde ileriye taşıyacaktır.

KAYNAKLAR

- Swain PA, Bernard Courtois (1777-1838) famed for discovering iodine (1811), and his life in Paris from 1798. *Bull. Hist. Chem.* 2005; 30: 103-111.
- Newsome S, Hickmen PE. Chapter 49: Thyroid. *Clinical Chemistry*. Kaplan, A.L., Pesce, J.A. Fifth eds. Elsevier, 2010;948-960.
- Miot F, Dupuy C, Dumont J, Rousset B: Thyroid hormone synthesis and secretion/ Chapter 2/www.thyroidmanager.com
- Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001;11:407-414.
- Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC, Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000;10:321-330.
- Pennington JAT. Young, BE. Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *J. Am. Diet. Assoc.* 1991; 91: 179-83.
- Guyton AC, Hall JE, Thyroid metabolic hormones. *Text book of Medical Physiology* 11th Edition. (Eds. Hall JE). Elsevier Saunders, 2008;931-943.
- WHO, UNICEF&ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers. Geneva, WHO, 2007.
- Kabalak T, Tiroid hormonu, iyot metabolizması, hormon sentezi, salgısı ve salgı kontrolü. *Tiroid El Kitabı* 1. Basım. (Eds. Kabalak T). İzmir/Türkiye, Güven Bilimsel, 2009;25-41.
- Ganong's Review of Medical Physiology. The Thyroid Gland, 23rd Edition. (Eds. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL). USA, McGraw-Hill Companies, 2010;301-314.
- Zimmermann MB, Andersson M. Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: R13-R21
- Pearce EN, Caldwell KL: Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(Suppl): 898S-901S
- Bilgin MG, Güneş Bayır A, Özkan B. Determining the amount of iodine in edible salts obtained from markets and district bazaars in İstanbul. *Bezmialem Science.* 2022;10(4): 488 - 492.
- Demircioğlu EÖ, Aslan D. Halk sağlığı uygulamalarında gıda zenginleştirilmesi. *STED* 2023;32(1):69-27.
- Wang GY, Zhou RH, Wang Z, Shi L, Sun M. Effects of storage and cooking on the iodine content in iodized salt and study on monitoring iodine content in iodized salt. *Biomed Environ Sci.* 1999 Mar;12(1):1-9
- İmamoğlu Ş, Özyardımcı Ersoy C Geçmişten Geleceğe *Endokrinoloji* Nisan 2019. Isbn: 978-605-4011-35-3.
- Kapil U. Health consequences of iodine deficiency. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2007;7(3):267-72.
- Vanderpump, M. P., 2011, The epidemiology of thyroid disease, *Br Med Bull*, 99 (1).
- Aslan D. Halk Sağlığı ve Beslenme. *Hipokrat Kitabevi*, 2021, p 3-4.
- Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. Bir inceleme: radyografik iyotlu kontrast medya kaynaklı tiroid disfonksiyonu. *J Clin Endoc-*

- rinol Metab.* (2015) 100:376–83. doi: 10.1210/jc.2014-3292
21. Guo Y, Hu C, Xia B, Zhou X, Luo S, Gan R, ve diğerleri. İyot fazlalığı, zayıflatılmış toplam yansıma Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometrisi ile belirlendiği üzere dişi farelerde hepatik, renal ve pankreas hasarına neden olur. *J Appl Toxicol.* (2022) 42:600–16. doi: 10.1002/jat.v42.4
 22. Kim MJ, Park YJ. (2019). Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism.* 34(4):340–8.
 23. Stagnaro-Green A. (2011). Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 54(3):478–87.
 24. Selim Kurtoglu. iyot eksikliği hastalıkları ve korunma .Erciyes Tıp Dergisi 1995; 17 (1): 1-4.
 25. Lamberg BA : Iodine deficiency disorders nation. and endemic goitre. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47:1-8.
 26. Hetzel BS: Iodine deficiency and fetal brain Guide damage. *N Eng J Med* 1994; 3311: 1770-71.
 27. Magri F, Zerbini F, Gaiti M, Capelli V, Rotondi M, Ibañez MM, Chiovato L. Migration flows affect women's dietary iodine intake and jeopardize their iodine sufficiency: a pilot study. *Endocrine.* 2017;56(1):205–7.
 28. Lindorfer H, Krebs M, Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Sager M, Gessl A. Iodine deficiency in pregnant women in Austria. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2015;69(3):349–54.
 29. Mian C, Vitaliano P, Pozza D, Barollo S, Pitton M, Callegari G, et al. Iodine status in pregnancy: role of dietary habits and geographical origin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):776–80.
 30. Capdevila Bert R, Marsal Mora JR, Pujol Salud J, Anguera Farran R. [Prevalence study of iodine deficiency in a 6-year-old school population]. *An Pediatr (Barc).* 2010;72(5):331–8.
 31. Mousavi SM, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risks of papillary and follicular thyroid cancer among immigrants to Sweden. *Int J Cancer.* 2011;129(9):2248–55.
 32. Madar AA, Meltzer HM, Heen E, Meyer HE. Iodine Status among Somali Immigrants in Norway. *Nutrients.* 2018;10(3):305.
 33. Watutantrige Fernando S, Barollo S, Nacamulli D, Pozza D, Giachetti M, Frigato F, et al. Iodine status in schoolchildren living in northeast Italy: the importance of iodized-salt use and milk consumption. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2013;67(4):366–70
 34. Khan S, Fischer L, Ghaziani S, Jeremias T, Scherbaum V. Nutritional Habits of Asylum Seekers Living in Communal Accommodation in Stuttgart, Germany. *Ernaehr Umsch.* 2019;66:18–25.
 35. Erdoğ an MF. (2020). İyot eksikliği hastalıkları ve Türkiye'deki durum.Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları. p.104–119.
 36. Zhou Q, Xue S, Zhang L and Chen G. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol* 2022; 13: 904889
 37. Bürgi H. İyot fazlalığı. *En İyi Uygulama Res Klin Endokrinol Metab.* (2010) 24:107–15. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.010
 38. Hwang Y, Oh HK, Chung JH, Kim SW, Kim JH, Kim JS ve diğerleri. İdrar iyot konsantrasyonu ile papiller tiroid kanseri riski arasındaki ilişki cinsiyet ve yaşa göre: bir vaka kontrol çalışması. *Sci Rep.* (2023) 13:2041. doi: 10.1038/s41598-023-29071-4
 39. Kim HJ, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, Min YK ve diğerleri. İyot alımı, iyot bakımından zengin bir bölgeden gelen papiller tiroid kanseri hastalarında BRAF mutasyonları için bir risk faktörüdür. *Eur J Nutr.* (2018) 57:809–15. doi: 10.1007/s00394-016-1370-2
 40. Zhang X, Zhang F, Li Q, AiHaiti R, Feng C, Chen D, ve diğerleri. İdrar iyot konsantrasyonu ile papiller tiroid kanseri arasındaki ilişki: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Front Endocrinol.* (2022) 13:1049423. doi: 10.3389/fendo.2022.1049423
 41. Southern AP, Anastasopoulou C, Jwayyed S. İyot toksitesi. StatPearls'te. Treasure Island, Florida, ABD: StatPearls Publishing (2025)
 42. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S ve diğerleri. Popülasyonlarda tiroid bozukluklarının bir belirleyicisi olarak iyot alımı. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2010) 24:13–27. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.013
 43. Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A, Vejbjerg P, Jørgensen T, Perrild H ve diğerleri. İyot alımını önerilen düşük seviyeye getiren dikkatli bir iyotlama programı, popülasyonda tiroid otoantikorlarının yaygınlığında artışla ilişkilidir. *Clin Endocrinol (Oxf).* (2011) 75:120–6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04008.x
 44. Gong B, Meng F, Wang X, Han Y, Yang W, Wang C ve diğerleri. Hashimoto tiroiditi olan insanlarda ve farelerde iyot alımının bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak metabolitleri üzerindeki etkileri. *Commun Biol.* (2024) 7:136. doi: 10.1038/s42003-024-05813-6
 45. Mannemuddhu SS, Morgans HA, Pekkucuksen NT, Warady BA, Shoemaker LR. Peritoneal diyaliz alan çocuklarda iyot aşırı yüklenmesine bağlı hipotiroidizm: 4 vaka raporu. *Am J Kidney Dis.* (2020) 76:889–92. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.448
 46. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. Bir inceleme: radyografik iyotlu kontrast medya kaynaklı tiroid disfonksiyonu. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100:376–83. doi: 10.1210/jc.2014-3292
 47. Velasco I, Bath S, Rayman M. Yaşamın ilk 1000 günü boyunca iyot temel besin maddesi olarak. *Besinler.* (2018) 10:290. doi: 10.3390/nu10030290
 48. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Gebelik sırasında maternal tiroid hormonlarının fetal beyin gelişimi üzerindeki etkisi. *Sinirbilim.* (2017) 342:68–100. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070
 49. Bath SC. Gebelikte iyot eksikliğinin çocuk gelişimi üzerindeki etkisi. *Proc Nutr Soc.* (2019) 78:150–60. doi: 10.1017/S0029665118002835
 50. Zimmermann MB. Gebelikte iyot eksikliği ve anne iyot takviyesinin yavrular üzerindeki etkileri: bir inceleme. *Am J Clin Nutr.* (2009) 89:668S–72S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26811C

51. Liu J, Liu L, Jia Q, Zhang X, Jin X, Shen H. Yetişkinlerde aşırı iyot alımının kan şekeri, kan basıncı ve kan lipidleri üzerindeki etkileri. *Biol Trace Elem Res.* (2019) 192:136–44. doi: 10.1007/s12011-019-01668-9,
52. Bian J, Zhang M, Li F, Gao J, Wei Z, Liu Z, ve diğerleri. Dış ortamda uzun süreli yüksek su iyot düzeylerinin karotis arteri üzerindeki etkileri. *Biol Trace Elem Res.* (2022) 200:2581–7. doi: 10.1007/s12011-021-02872-2.
53. Zhang M, Zou X, Lin X, Bian J, Meng H, Liu D. Aşırı potasyum iyodürün sıçan aort endotel hücreleri üzerindeki etkisi. *Biol Trace Elem Res.* (2015) 166:201–9. doi: 10.1007/s12011-015-0264-0

Bölüm 36

Tiroid Kanseri Gelişiminde Mikrorna'ların Moleküler Mekanizmaları ve Gelecekteki Terapötik Potansiyelleri

Çağdaş AKTAN¹

GİRİŞ

Tiroid kanseri, endokrin sistemdeki en yaygın malignitelerden biri olup, son yıllarda görülme sıklığında belirgin bir artış göstermektedir (1-3). Papiller tiroid kanseri (PTC), diferansiye tiroid kanserleri arasında en yaygın alt tip olup genellikle iyi bir prognozla seyretmektedir (4, 5). PTC, Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı alan tiroid malignitelerinin yaklaşık %75-85'ini oluşturmaktadır (3). Her ne kadar tedavi edilebilir bir kanser türü olsa da bazı durumlarda PTC, servikal lenf düğümlerine metastaz yaparak daha agresif ve ölümcül formlara dönüşebilmekte, dediferansiye olabilmektedir (5). PTC'nin yanı sıra diferansiye tiroid kanserleri arasında yer alan bir diğer önemli alt tip, foliküler tiroid kanseri (FTC)'dir (6, 7). Foliküler adenomlar ve foliküler karsinomlar, sitolojik olarak hücresel düzeyde benzer bir görünüm sergiler. Bu nedenle, FTC tanısı yalnızca histopatolojik incelemede kapsüller ya da vasküler invazyonun gösterilmesiyle konulabilmektedir (8). Sitolojik yöntemlerle güvenilir şekilde saptanamayan FTC, tiroid cerrahilerinin yaklaşık %20'sinde tanı amacıyla müdahaleyi gerektirmekte ve bu olguların bir kısmında postoperatif dönemde malignite tespit edilmektedir (9). Yapılan genetik analizler, FTC olgularının %30'undan fazlasında bilinen bir mutasyonun tespit edilemediğini göstermektedir (10, 11). Bu nedenle, özellikle cerrahi öncesi tanı süreçlerinde kullanılabilecek yeni moleküler belirteçlerin keşfi, FTC'nin daha doğru ve erken tanılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Anaplastik tiroid kanseri (ATC), son derece kötü prognoza sahip bir diğer tiroid kanseri türüdür (12-14). ATC, agresif ve farklılaşmamış

bir tümör olup, yüksek agresifliği nedeniyle tümör boyutu, lenf nodu durumu veya uzak metastazlara bakılmaksızın Evre IV olarak sınıflandırılmaktadır (14). ATC, en nadir görülen tiroid kanseri olmasına rağmen, tiroid kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumlu olmaktadır. Bu yüksek ölüm oranı ve etkili tedavi seçeneklerinin yetersizliği, ATC'yi klinik karar açısından önemli bir duruma getirmektedir. mRNA ifade profilleri ATC'nin kendine özgü bir moleküler imzaya sahip olduğunu ortaya koymuştur (15). Son olarak, medüller tiroid kanseri (MTC) kalıtsal ve sporadik olmak üzere iki formda görülmektedir. MTC vakalarının %75'i sporadik olup, genellikle tanı anında nodal metastazlar mevcut ve bu nedenle hastalık çoğunlukla ileri evrede saptanmakta, prognozu ise görece zayıf olmaktadır.

Gen veya hastalıkla ilişkili yollardaki değişiklikler, belirli histolojik özelliklerle doğrudan bağlantılı olabilmektedir. Bu genotip/fenotip korelasyonu, gen ifade profili üzerine yapılan pek çok çalışmanın temelini oluşturmaktadır. mRNA ifade özelliklerinin analizi ile tiroid nodüllerinin ameliyat öncesi tanısı için umut verici bir araç olarak görülmektedir (16).

mikroRNA'lar (miRNA'lar) üzerine yapılan çalışmalar ile temel bilimden potansiyel tanısal uygulamaya geçiş desteklenmektedir. miRNA'lar, bilinen onkogenler ve tümör baskılayıcı genler dahil olmak üzere gen ifadesini olumsuz yönde düzenleyen, hücre farklılaşması için kritik işlevlere sahip küçük kodlamayan RNA molekülleridir. Tiroid kanserinin farklı alt tipleri, kendilerine özgü miRNA profilleriyle ilişkili olmaktadır (17, 18). Teknolojik gelişmeler, formalinle sabitlenmiş ve rutin olarak işlenmiş doku örneklerinin yanı sıra, ince iğne aspirasyon biyopsi

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., caktan@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9125-6444

laşımın daha geniş bir şekilde kullanılmasına olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annual review of medicine*. 2014;65:125-137.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
3. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(6):568-621.
4. Ito Y, Fukushima M, Tomoda C, et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. *Endocr J*. 2009;56(6):759-766.
5. Choi YJ, Yun JS, Kook SH, et al. Clinical and imaging assessment of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas. *World J Surg*. 2010;34(7):1494-1499.
6. Schlumberger MJ, Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14(4):601-613.
7. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):21-28.
8. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3553-3562.
9. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(6):425-437.
10. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3390-3397.
11. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2318-2326.
12. Nachalon Y, Stern-Shavit S, Bachar G, et al. Aggressive Palliation and Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1128-1132.
13. Mohebbati A, Dilorenzo M, Palmer F, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1665-1670.
14. Park JW, Choi SH, Yoon HI, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol J*. 2018;36(2):103-113.
15. Bozorg-Ghalati F, Hedayati M. Molecular Biomarkers of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Curr Mol Med*. 2017;17(3):181-188.
16. Rossing M. Classification of follicular cell-derived thyroid cancer by global RNA profiling. *J Mol Endocrinol*. 2013;50(2):R39-51.
17. Pallante P, Visone R, Ferracin M, et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):497-508.
18. Swierniak M, Wojcicka A, Czetwertynska M, et al. In-depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):E1401-1409.
19. Tetzlaff MT, Liu A, Xu X, et al. Differential expression of miRNAs in papillary thyroid carcinoma compared to multinodular goiter using formalin fixed paraffin embedded tissues. *Endocr Pathol*. 2007;18(3):163-173.
20. Stokowy T, Eszlinger M, Swierniak M, et al. Analysis options for high-throughput sequencing in miRNA expression profiling. *BMC Res Notes*. 2014;7:144.
21. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-524.
22. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843-854.
23. Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001;107(7):823-826.
24. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901-906.
25. Ludwig N, Leidinger P, Becker K, et al. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(8):3865-3877.
26. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2999-3004.
27. Altaraihi M, Hansen TVO, Santoni-Rugiu E, et al. Prevalence of Pathogenic Germline DICER1 Variants in Young Individuals Thyroidectomised Due to Goitre - A National Danish Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727970.
28. Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol*. 1990;4(10):1474-1479.
29. de Kock L, Bah I, Revil T, et al. Deep Sequencing Reveals Spatially Distributed Distinct Hot Spot Mutations in DICER1-Related Multinodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3637-3645.
30. Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*. 2005;26(4):504-524.
31. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2016;1:15004.
32. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(39):13944-13949.
33. Svoronos AA, Engelman DM, Slack FJ. OncomiR or Tumor Suppressor? The Duplicity of MicroRNAs in Cancer. *Cancer Res*. 2016;76(13):3666-3670.
34. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotation

- ting high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D68-73.
35. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63.
 36. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2187-2195.
 37. Lehrer S, Rosenzweig KE. Cold Climate Is a Risk Factor for Thyroid Cancer. *Clin Thyroidol.* 2014;26(10):273-276.
 38. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):35-44.
 39. Gianoukakis AG. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? *Curr Opin Oncol.* 2015;27(1):26-32.
 40. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
 41. Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as Biomarker for the Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:117-137.
 42. Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem.* 2017;8(1):81-85.
 43. Condello V, Torregrossa L, Sartori C, et al. mRNA and miRNA expression profiling of follicular variant of papillary thyroid carcinoma with and without distant metastases. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;479:93-102.
 44. Poma AM, Condello V, Denaro M, et al. DICER1 somatic mutations strongly impair miRNA processing even in benign thyroid lesions. *Oncotarget.* 2019;10(19):1785-1797.
 45. Boufraquech M, Klubo-Gwiedzinska J, Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(5):603-619.
 46. He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(52):19075-19080.
 47. Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, et al. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3584-3591.
 48. Visone R, Pallante P, Vecchione A, et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. *Oncogene.* 2007;26(54):7590-7595.
 49. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1600-1608.
 50. Borrelli N, Denaro M, Ugolini C, et al. miRNA expression profiling of 'noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features' compared with adenomas and infiltrative follicular variants of papillary thyroid carcinomas. *Mod Pathol.* 2017;30(1):39-51.
 51. Denaro M, Ugolini C, Poma AM, et al. Differences in miRNA expression profiles between wild-type and mutated NIFTPs. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):543-553.
 52. Misiak D, Bauer M, Lange J, et al. MiRNA Deregulation Distinguishes Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC) and Supports Upregulation of Oncogene Expression. *Cancers (Basel).* 2021;13(23).
 53. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676-690.
 54. Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, et al. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma. *Hum Pathol.* 2015;46(1):50-57.
 55. Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:287-314.
 56. Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature.* 2014;505(7483):344-352.
 57. Makarova JA, Shkurnikov MU, Wicklein D, et al. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. *Prog Histochem Cytocchem.* 2016;51(3-4):33-49.
 58. Buitrago DH, Patnaik SK, Kadota K, et al. Small RNA sequencing for profiling microRNAs in long-term preserved formalin-fixed and paraffin-embedded non-small cell lung cancer tumor specimens. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121521.
 59. Hunt EA, Broyles D, Head T, et al. MicroRNA Detection: Current Technology and Research Strategies. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2015;8:217-237.
 60. Moldovan L, Batte KE, Trgovcich J, et al. Methodological challenges in utilizing miRNAs as circulating biomarkers. *J Cell Mol Med.* 2014;18(3):371-390.
 61. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet.* 2012;13(5):358-369.
 62. Huggett JF, Whale A. Digital PCR as a novel technology and its potential implications for molecular diagnostics. *Clin Chem.* 2013;59(12):1691-1693.
 63. Paschke R, Hegedus L, Alexander E, et al. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):354-361.
 64. Stokowy T, Wojtas B, Jarzab B, et al. Two-miRNA classifiers differentiate mutation-negative follicular thyroid carcinomas and follicular thyroid adenomas in fine needle aspirations with high specificity. *Endocrine.* 2016;54(2):440-447.
 65. Zhang Y, Zhong Q, Chen X, et al. Diagnostic value of microRNAs in discriminating malignant thyroid nodules from benign ones on fine-needle aspiration samples. *Tumour Biol.* 2014;35(9):9343-9353.
 66. Paskas S, Jankovic J, Zivaljevic V, et al. Malignant risk stratification of thyroid FNA specimens with indeterminate cytology based on molecular testing. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(8):471-479.
 67. Panebianco F, Mazzanti C, Tomei S, et al. The combina-

- tion of four molecular markers improves thyroid cancer cytologic diagnosis and patient management. *BMC Cancer*. 2015;15:918.
68. Wang Z, Zhang H, He L, et al. Association between the expression of four upregulated miRNAs and extrathyroidal invasion in papillary thyroid carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2013;6:281-287.
 69. Sun Y, Yu S, Liu Y, et al. Expression of miRNAs in Papillary Thyroid Carcinomas Is Associated with BRAF Mutation and Clinicopathological Features in Chinese Patients. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:128735.
 70. Acibucu F, Dokmetas HS, Tutar Y, et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):137-143.
 71. Sun M, Fang S, Li W, et al. Associations of miR-146a and miR-146b expression and clinical characteristics in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Biomark*. 2015;15(1):33-40.
 72. Peng Y, Li C, Luo DC, et al. Expression profile and clinical significance of microRNAs in papillary thyroid carcinoma. *Molecules*. 2014;19(8):11586-11599.
 73. Chou CK, Yang KD, Chou FF, et al. Prognostic implications of miR-146b expression and its functional role in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E196-205.
 74. Geraldo MV, Kimura ET. Integrated Analysis of Thyroid Cancer Public Datasets Reveals Role of Post-Transcriptional Regulation on Tumor Progression by Targeting of Immune System Mediators. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141726.
 75. Rosignolo F, Memeo L, Monzani F, et al. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. *Int J Oncol*. 2017;50(5):1767-1777.
 76. Abraham D, Jackson N, Gundara JS, et al. MicroRNA profiling of sporadic and hereditary medullary thyroid cancer identifies predictors of nodal metastasis, prognosis, and potential therapeutic targets. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4772-4781.
 77. Jikuzono T, Kawamoto M, Yoshitake H, et al. The miR-221/222 cluster, miR-10b and miR-92a are highly up-regulated in metastatic minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Int J Oncol*. 2013;42(6):1858-1868.
 78. Yu S, Liu Y, Wang J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2084-2092.
 79. Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. MicroRNA-222 and microRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer*. 2013;119(24):4358-4365.
 80. Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L, et al. Identification of Thyroid-Associated Serum microRNA Profiles and Their Potential Use in Thyroid Cancer Follow-Up. *J Endocr Soc*. 2017;1(1):3-13.
 81. Dettmer M, Perren A, Moch H, et al. Comprehensive MicroRNA expression profiling identifies novel markers in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(11):1383-1389.
 82. Cain RJ, Ridley AJ. Phosphoinositide 3-kinases in cell migration. *Biol Cell*. 2009;101(1):13-29.
 83. Petrulea MS, Plantinga TS, Smit JW, et al. PI3K/Akt/mTOR: A promising therapeutic target for non-medullary thyroid carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(8):707-713.
 84. Agarwal E, Brattain MG, Chowdhury S. Cell survival and metastasis regulation by Akt signaling in colorectal cancer. *Cell Signal*. 2013;25(8):1711-1719.
 85. Shigeyasu K, Toden S, Zumwalt TJ, et al. Emerging Role of MicroRNAs as Liquid Biopsy Biomarkers in Gastrointestinal Cancers. *Clin Cancer Res*. 2017;23(10):2391-2399.
 86. Boufraquech M, Zhang L, Jain M, et al. miR-145 suppresses thyroid cancer growth and metastasis and targets AKT3. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(4):517-531.
 87. Yang X, Li X, Lin Q, et al. Up-regulation of microRNA-203 inhibits myocardial fibrosis and oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy through the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway via PIK-3CA. *Gene*. 2019;715:143995.
 88. Sui GQ, Fei D, Guo F, et al. MicroRNA-338-3p inhibits thyroid cancer progression through targeting AKT3. *Am J Cancer Res*. 2017;7(5):1177-1187.
 89. Li R, Liu J, Li Q, et al. miR-29a suppresses growth and metastasis in papillary thyroid carcinoma by targeting AKT3. *Tumour Biol*. 2016;37(3):3987-3996.
 90. Zhou B, Shan H, Su Y, et al. Let-7a inhibits migration, invasion and tumor growth by targeting AKT2 in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(41):69746-69755.
 91. Mora A, Komander D, van Aalten DM, et al. PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. *Semin Cell Dev Biol*. 2004;15(2):161-170.
 92. Wang X, Qi M. miR-718 is involved in malignancy of papillary thyroid cancer through repression of PDPK1. *Pathol Res Pract*. 2018;214(11):1787-1793.
 93. Bu Q, You F, Pan G, et al. MiR-125b inhibits anaplastic thyroid cancer cell migration and invasion by targeting PIK3CD. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:443-448.
 94. Chen MB, Liu YY, Cheng LB, et al. AMPKalpha phosphatase Ppm1E upregulation in human gastric cancer is required for cell proliferation. *Oncotarget*. 2017;8(19):31288-31296.
 95. Yin Y, Huang J, Shi H, et al. LINC01087 Promotes the Proliferation, Migration, and Invasion of Thyroid Cancer Cells by Upregulating PPM1E. *J Oncol*. 2022;2022:7787378.
 96. Roy R, Durie D, Li H, et al. hnRNPA1 couples nuclear export and translation of specific mRNAs downstream of FGF-2/S6K2 signalling. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(20):12483-12497.
 97. Zhang D, Tao L, Xu N, et al. CircRNA circTIAM1 promotes papillary thyroid cancer progression through the miR-646/HNRNPA1 signaling pathway. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):21.
 98. Wang Y, Wang C, Fu Z, et al. miR-30b-5p inhibits proliferation, invasion, and migration of papillary thyroid cancer by targeting GALNT7 via the EGFR/PI3K/AKT pathway. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):618.

99. Dong S, Meng X, Xue S, et al. microRNA-141 inhibits thyroid cancer cell growth and metastasis by targeting insulin receptor substrate 2. *Am J Transl Res*. 2016;8(3):1471-1481.
100. Zhao X, Li Y, Zhou Y. MicroRNA-96-3p promotes metastasis of papillary thyroid cancer through targeting SDHB. *Cancer Cell Int*. 2019;19:287.
101. Han J, Zhang M, Nie C, et al. miR-215 suppresses papillary thyroid cancer proliferation, migration, and invasion through the AKT/GSK-3 β /Snail signaling by targeting ARFGEF1. *Cell Death Dis*. 2019;10(3):195.
102. Minna E, Romeo P, Dugo M, et al. miR-451a is underexpressed and targets AKT/mTOR pathway in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(11):12731-12747.
103. Ramirez-Moya J, Wert-Lamas L, Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene*. 2018;37(25):3369-3383.
104. Wang WJ, Yuan Y, Zhang D, et al. miR-671-5p repressed progression of papillary thyroid carcinoma via TRIM14. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021;37(11):983-990.
105. Wang W, Huang C, Luo P, et al. Circular RNA circWDR27 Promotes Papillary Thyroid Cancer Progression by Regulating miR-215-5p/TRIM44 Axis. *Oncotargets Ther*. 2021;14:3281-3293.
106. Li YQ, Wang LC, Li AX, et al. LINC00958/miR-627 signal axis regulates the proliferation, migration, and invasion of thyroid papillary carcinoma cells by TRIM44. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38(5):415-424.
107. Shi D, Wang H, Ding M, et al. MicroRNA-26a-5p inhibits proliferation, invasion and metastasis by repressing the expression of Wnt5a in papillary thyroid carcinoma. *Oncotargets Ther*. 2019;12:6605-6616.
108. Wu L, Pei F, Men X, et al. miR-329 inhibits papillary thyroid cancer progression via direct targeting WNT1. *Oncol Lett*. 2018;16(3):3561-3568.
109. Yu S, Cao S, Hong S, et al. miR-3619-3p promotes papillary thyroid carcinoma progression via Wnt/beta-catenin pathway. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):643.
110. Kong W, Yang L, Li PP, et al. MiR-381-3p inhibits proliferation, migration and invasion by targeting LRP6 in papillary thyroid carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3804-3811.
111. Yi T, Zhou X, Sang K, et al. MicroRNA-1270 modulates papillary thyroid cancer cell development by regulating SCAI. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2357-2364.
112. Fang L, Kong D, Xu W. MicroRNA-625-3p promotes the proliferation, migration and invasion of thyroid cancer cells by up-regulating astrocyte elevated gene 1. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:203-211.
113. Li D, Wang Q, Li N, et al. miR-205 targets YAP1 and inhibits proliferation and invasion in thyroid cancer cells. *Mol Med Rep*. 2018;18(2):1674-1681.
114. Zhao H, Zhu X, Luo Y, et al. LINC01816 promotes the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of thyroid carcinoma cells by sponging miR-34c-5p and regulating CRABP2 expression levels. *Oncol Rep*. 2021;45(5).
115. Cheng Q, Zhang X, Xu X, et al. MiR-618 inhibits anaplastic thyroid cancer by repressing XIAP in one ATC cell line. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(4):187-193.
116. Lu Z, Wu Z, Hu J, et al. MicroRNA-15 regulates the proliferation, migration and invasion of thyroid cancer cells by targeting Bcl-2. *J BUON*. 2019;24(5):2114-2119.
117. Sun W, Yin D. Long noncoding RNA CASC7 inhibits the proliferation and migration of papillary thyroid cancer cells by inhibiting miR-34a-5p. *J Physiol Sci*. 2021;71(1):9.
118. Liu F, Lou K, Zhao X, et al. miR-214 regulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation and metastasis by targeting PSMD10. *Int J Mol Med*. 2018;42(6):3027-3036.
119. Lassalle S, Zangari J, Popa A, et al. MicroRNA-375/SEC23A as biomarkers of the in vitro efficacy of vandetanib. *Oncotarget*. 2016;7(21):30461-30478.
120. Wang S, Wu J, Ren J, et al. MicroRNA-125b Interacts with Foxp3 to Induce Autophagy in Thyroid Cancer. *Mol Ther*. 2018;26(9):2295-2303.
121. Bonneau E, Neveu B, Kostantin E, et al. How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC*. 2019;30(2):114-127.
122. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, et al. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res*. 2016;7(2):68-74.
123. Li Z, Rana TM. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(8):622-638.
124. Wojcicka A, Kolanowska M, Jazdzewski K. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: MicroRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R89-98.

Bölüm 37

Egzersizin Mutluluk Hormonları Üzerine Etkileri

Meryem GÜLAÇ¹
Alparslan ÜNVEREN²

GİRİŞ

Antik dönem hekimleri; M.Ö. 2600'de Çin'den gelenler ve M.Ö. 400 civarında Hipokrat dahil, sağlık için egzersizin önemine inanıyorlardı (Lee IM.,2012). Egzersiz ve sağlık arasındaki faydalı ilişki, Hipokrat'ın dediği M.Ö. 5. yüzyıla kadar uzanmaktadır (Sallis RE., 2009). Günümüzde, morbidite ve mortalite üzerinde en fazla etkiye sahip olan ve sağlığın belirleyicileri arasında yer alan egzersizin sağlık açısından faydalarını gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Blair SN, 2009). Egzersiz, yaşlanmanın fizyolojik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini kısmen tersine çevirebilen önemli bir olgu olduğu kesindir.

Günümüz dünyası, tarihinde hiç olmadığı kadar değişim sürecinde olduğu gibi, teknoloji ve bilimde önemli düzeyde gelişim görülmektedir. Ancak, bu değişime ayak uydurabilmek en büyük zorluklardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm bu gelişimlerin, insanlık yararına kullanılması oldukça değerli olduğu kadar, aleyhinde kullanılması insanlarda ciddi düzeyde kaygı yaratmakla birlikte, insanları mutsuz edeceği de aşikardır.

Ayrıca bu gelişimlere paralel olarak, dünya genelinde sağlık sorunlarının arttığı, özellikle COVID-19 pandemisiyle birlikte sağlık sistemlerinin ne kadar kırılgan olduğu görülmüştür. Özellikle, bulaşıcı hastalıklar, kronik hastalıklar, ruh sağlığı sorunları ve olumsuz yaşam koşullarının sebep olduğu hastalıklar önde gelen küresel sağlık problemleri olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanların yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyen bu problemlerin önlenmesinde; bağışıklık sistemini güçlendirici tedbirler almak, bilinçli beslenme, çevresel tehditlerden uzaklaşmak,

ruh sağlığına yönelik farkındalık oluşturmak ve en önemlisi düzenli egzersizi yaşam biçimi haline getirmek oldukça önemlidir.

Günümüz küresel dünyasında hızla artan sağlık sorunları göz önünde bulundurulduğunda, **egzersiz** sağlıklı bir yaşamın olmazsa olmazı haline gelmiştir. Bilinen bir gerçek var ki; teknoloji çağına uyum, hareketsizlik, stres ve sağlıksız beslenme gibi yaşam tarzı birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu gibi beraberinde tedavisi güç birçok kronik hastalığa da sebep olmaktadır. Ancak, düzenli egzersiz yapmak, bu riskleri azaltarak hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı korumaya yardımcı olur.

Düzenli egzersizin kronik etkileri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, kemik hastalıkları, depresyon, anksiyete gibi birçok hastalığı önlediği gibi uyku ve yaşam kalitesini artırmada oldukça önemli bir yöntem olduğu bilinen bir gerçektir. Egzersizin akut etkileri değerlendirildiğinde ise; en önemlisi egzersiz sırasında salgılanan mutluluk hormonları bireylerin ruh halini olumlu yönde etkileyerek hayatını pozitif düşüncelerle yaşamasına, daha üretken bir yaşam sürmesine ve sağlıklı bir zihinsel yapı için önemli katkısının olduğu kesindi

EGZERSİZ VE FAYDALARI

Egzersiz; amacı ne olursa olsun, iskelet kaslarını kullanarak ve dinlenme durumuna kıyasla enerji harcamasında bir artışın eşlik ettiği, zindeliği ve genel sağlığı geliştiren veya koruyan düzenli fiziksel aktiviteler olarak tanımlanmaktadır (Gremeaux V. ve ark. 2012, Kylasov A & Gavrov S.,2011).

¹ Doç. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, ORCID iD:0000-0002-0261-3332

² Prof. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, ORCID iD: 0000-0001-5566-9965

göstereceğini yani bireysel farklılıkların etkili olduğunu literatür desteklemektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, egzersizin türü, süresi ve sıklığı her çalışmada farklılık gösterdiği için ortak bir egzersiz programının varlığından bahsetmek mümkün olmadığı gibi bu egzersiz uygulamalarının katılımcıların kondisyon seviyesi, genetik yapısı, başlangıç hormon seviyesi ve psikolojik durumu gibi faktörlerin belirlenmesi ve egzersizin katkısının ayrıştırılması da oldukça zordur.

Mevcut bilgi boşluklarını gidermek için sürekli araştırmaya duyulan ihtiyaç yinelenmelidir. Egzersiz, nörotransmitterler ve hormonlar arasındaki etkileşimlerin karmaşıklığı vurgulanmalıdır. Kesin mekanizmaları aydınlatmak, bireysel değişkenliği anlamak ve belirli sonuçlar için egzersiz reçetelerini optimize etmek için gelecekteki araştırmaların önemi vurgulanmalıdır.

Bireylere özgü planlanan ya da reçetelenen egzersiz programlarının en önemli detayı olan egzersizin şiddetini/yoğunluğunu belirlemek önemlidir. Kişiyeye özgü bir egzersiz reçetesi planlanırken, bu planlama mutlaka egzersiz uzmanı tarafından yapılmalıdır. Egzersiz uzmanı öncelikle kişinin kalp sağlığı, kronik hastalık durumu varsa ilaç kullanımı gibi sağlık profillerini ortaya koyduktan sonra bireyin amacı doğrultusunda keyif alabileceği egzersiz türünün yoğunluğu, sıklığı, süresi ve dinlenme aralıklarını en doğru biçimde detaylandırılarak egzersiz reçetesi yapılandırılmalıdır.

Genel sağlığı geliştirici veya rehabilitasyon amaçlı planlanan egzersizlerin yoğunluğu belirlenirken kalp atım hızları dikkate alınabileceği gibi egzersize alışık olmayan ve ileri yaştaki bireylerde egzersizin yoğunluğu kalp atış hızından ziyade egzersiz anında bireyin “algılanan zorluk derecesi” dikkate alınarak planlanmalıdır. Diğer taraftan verimliliği artırabilmek için, bireylerin egzersize uyumu ve gelişim düzeyleri dikkate alınarak egzersizin yoğunluğu kontrollü bir şekilde artırılarak ilerlenmelidir. Bu durum; bireylerin hem daha sağlıklı hem de daha keyifli egzersiz yapmalarına neden olabileceği gibi motive olarak egzersizi yaşam biçimi haline getirerek süreklilik sağlayabileceği ayrıca mutluluğunu da olumlu yönde etkileyerek yaşam kalitesini artıracaktır.

Bu doğrultuda; Kok ve arkadaşlarının da özellikle belirttiği gibi, fiziksel egzersizin ana akım bir tedavi

yöntemi olamayacağı ancak tamamlayıcı ve destekleyici bir terapi olarak oldukça etkili bir yöntem olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (Kok RM ve Reynolds CF. 2017).

KAYNAKLAR

- Ardıç, F.,(2014). Egzersizin Sağlık Yararları, Türk Fizik Tıp Rehab Derg;60 (Özel Sayı 2):S9-S14.
- Atkinson, G., Drust, B., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2003). The relevance of melatonin to sports medicine and science., (11), 809–831. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333110-00003>
- Basso JC, Suzuki WA. (2016) The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. ;2(2):127-152. doi: 10.3233/BPL-160040
- Berger M, Gray JA, Roth BL. (2009). The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med. 60:355-66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802. PMID: 19630576; PMCID: PMC5864293.
- Blair S.N.(2009) Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. Br J Sports Med. 43:1–2.
- Buxton, O. M., L'Hermite-Balériaux, M., Hirschfeld, U., & Cauter, E. (1997). Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion., (6), 568–574. <https://doi.org/10.1177/074873049701200611>.
- Carr, D. B., Reppert, S. M., Bullen, B., Skrinar, G., Beitins, I., Arnold, M., Rosenblatt, M., Martin, J. B., & McArthur, J. W. (1981). Plasma melatonin increases during exercise in women., (1), 224–225. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-223>
- Carter CS (1998). Neuroendocrine perspectives on love and attachment. Psychoneuro Endocrinol, 23 : 779-818
- Cavanagh, J.F., Olguin, S.L., Talledo, J.A. (2022). Amphetamine alters an EEG marker of reward processing in humans and mice. 239, 923–933 <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06082-z>
- Chan, Y. S., Jang, J. T., & Ho, C. S. (2022). Effects of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorder., (2), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.011>
- Civan, A., Özdemir, İ., Gencer, Y.G., Durmaz, M. (2018) Egzersiz ve Stres Hormonları Türkiye Spor Bilimleri Dergisi; 2(1);1-14.
- Colt, E. W., Wardlaw, S. L., & Frantz, A. G. (1981). The effect of running on plasma beta-endorphin., (14), 1637–1640. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90319-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90319-2)
- Craft LL, Perna FM. (2004) The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 6(3):104-111. doi: 10.4088/pcc.v06n0301. PMID: 15361924; PMCID: PMC474733.
- Dauwan, M., Begemann, M.J.H., Slot, M.I.E. Lee E.H.M., Scheltens P., Sommer I.E.C (2021). Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiag-

- nostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **268**, 1222–1246 <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09493-9>
- De Souza Nery, S., Gomides, R. S., da Silva, G. V., de Moraes Forjaz, C. L., Mion, D., Jr, & Tinucci, T. (2010). Intra-arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low- and high-intensity resistance exercise., (3), 271–277. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000300006>
- Deslandes, A. C., Moraes, H., Ferreira, C., Veiga, H., Silveira, H., Mouta, R., ... & Laks, J. (2009). Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology*, 59(4), 191–198. <https://doi.org/10.1159/000223730>
- Dfarhud D., Malmir, M., Khanahmadi, M., (2014) Happiness and health: biological factors-a systematic review article, *Iranian Journal of Public Health*, 1468–1477.
- Dunlap, K. L., Reynolds, A. J., Tosini, G., Kerr, W. W., & Duffy, L. K. (2007). Seasonal and diurnal melatonin production in exercising sled dogs., (4), 863–867. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.02.015>.
- Ekkekakis, P., & Petruzzello, S. J. (1999). Acute aerobic exercise and affect: current status, problems and prospects regarding dose-response., (5), 337–374. <https://doi.org/10.2165/00007256-199928050-00005>
- Ekkekakis, P., Hall, E.E., VanLanduyt, L.M., Petruzzello S. J. (2000) Walking in (Affective) Circles: Can Short Walks Enhance Affect?. **23**, 245–275. <https://doi.org/10.1023/A:1005558025163>
- Engfred, K., Kjaer, M., Secher, N. H., Friedman, D. B., Hanel, B., Nielsen, O. J., Bach, F. W., Galbo, H., & Levine, B. D. (1994). Hypoxia and training-induced adaptation of hormonal responses to exercise in humans., (4), 303–309. <https://doi.org/10.1007/BF00571448>
- Escames, G., Ozturk, G., Baño-Otálora, B., Pozo, M. J., Madrid, J. A., Reiter, R. J., Serrano, E., Concepción, M., & Acuña-Castroviejo, D. (2012). Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits., (1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00924.x>
- Farhud D., Tahavorgar A. (2013) Melatonin Hormone, Metabolism and its Clinical Effects: A Review. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*; 15 (2) :211–223.
- Gremeaux V., Gayda M., Lepers R., Sosner P., Juneau M., Nigam A. (2012) Exercise and longevity, *Maturitas*, Volume 73, Issue 4, Pages 312–317, ISSN 0378-5122, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.012>.
- Guyton, A.C. ve Hall J.E. (2007). *Tıbbi Fizyoloji, Çeviren: Hayrünisa Çavuşoğlu, berrak çağlayan yeğen. Nobel kitapevi*, 11. Basım. ISBN:978-975-420-558-9 s. 906.
- Günay M., Kara E., Cicioğlu İ. (2006) *Egzersiz Ve Antrenmana Endokrinolojik Uyumlar*, Gazi Kitabevi, ISBN 975-6009-36-5, s.1-5
- Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. (1998) The endocrine system: an overview. *Alcohol Health Res World*. 22(3):153–64. PMID: 15706790; PMCID: PMC6761896.
- Hu H. (2016). Reward and Aversion., , 297–324. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-014106>
- Hyppä, M. T., Aunola, S., & Kuusela, V. (1986). Psychoendocrine responses to bicycle exercise in healthy men in good physical condition., (2), 89–93. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1025740>
- İkiz, K., Kaymaz, K., Adaköy, A. (2022) *Bağırsaktan Beyine: Mod Değiştiren Nootropikler. Kastamonu-Çankırı Beslenme ve Diyetetik Öğrenci Sempozyumu Bildiri Kitabı*.77-83.
- Jiang, Y., Zou, D., Li, Y., Gu, S., Dong, J., Ma, X., Xu, S., Wang, F., & Huang, J. H. (2022). Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders., (10), 1203. <https://doi.org/10.3390/ph15101203>
- Kahveci M.S. ve Çelebi G. (2021). *Egzersiz ve Opioid Peptidler, Spor Ve Sosyal Bilimler Üzerine Yaklaşımlar*, Güven Plus Grup A.Ş. Yayınlar, S.57-79. E-İsbn: 978-605-7594-96-9.
- Khan, S., Evans, A. A., Hughes, S., & Smith, M. E. (2005). Beta-endorphin decreases fatigue and increases glucose uptake independently in normal and dystrophic mice. *Muscle & nerve*, 31(4), 481–486.
- Kinser P. A., Elswick R.K., Kornstein S.,(2014) Potential Long-Term Effects of a Mind–Body Intervention for Women With Major Depressive Disorder: Sustained Mental Health Improvements With a Pilot Yoga Intervention, *Archives of Psychiatric Nursing*, Volume 28, Issue 6,Pages 377–383,ISSN 0883-9417, <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2014.08.014>.
- Kok RM, Reynolds CF. (2017) Management of Depression in Older Adults: A Review. ;317(20):2114–2122. doi:10.1001/jama.2017.5706
- Koneru A, Satyanarayana S and Rizwan S. (2009): Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors. *Global Journal of Pharmacology*, 3 (3): 149-153.
- Kylasov A, Gavrov S (2011). . Paris: UNESCO: Encyclopedia of Life Support Systems. pp. 462–91. ISBN 978-5-89317-227-0.
- Lee, H.-J. Macbeth AH, Pagani JH, Young WS (2009) Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog. Neurobiol.*, 88 (2009), s. 127 – 151.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. (2012) Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 380:219–29
- Lövheim H. (2012). A new three-dimensional model for emotions and monoamine neurotransmitters., (2),341–348. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.11.016>
- Maresh, C. M., Sökmen, B., Kraemer, W. J., Hoffman, J. R., Watson, G., Judelson, D. A., Gabaree-Boulant, C. L., Deschenes, M. R., Vanheest, J. L., & Armstrong, L. E. (2006). Pituitary-adrenal responses to arm versus leg exercise in untrained man., (4), 471–477. <https://doi.org/10.1007/s00421-006-0198-5>
- Microbiologica, A., & Hungarica, I. (2015). The Immuno-Endocrine System : Hormones, Receptors and Endocrine Function of Immune Cells . The Packed-Transport Theory. (May). <https://doi.org/10.3233/NIB-2011-007>
- Mitsui S., Yamamoto M., Nagasawa M., Mogi K., Kikusui T., Ohtani N., Ohta M., (2011) Urinary oxytocin as a noninvasive biomarker of positive emotion in dogs, *Hormones and Behavior*, Volume 60, Issue 3,Pages

- 239-243, ISSN 0018-506X, <https://doi.org/10.1016/j.jhbeh.2011.05.012>.
- Monteleone, P., Maj, M., Fusco, M., Orazzo, C., & Kemali, D. (1990). Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans., (22), 1989–1995. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90432-q](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90432-q)
- Musso, N. R., Gianrossi, R., Pende, A., Vergassola, C., & Lotti, G. (1990). Plasma dopamine response to sympathetic activation in man: a biphasic pattern., (7), 619–626. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90573-a](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90573-a)
- Nathan J. de Vos, Nalin A. Singh, Dale A. Ross, Theodora M. Stavrinou, Rhonda Orr, Maria A. Fiatarone Singh, (2005) Optimal Load for Increasing Muscle Power During Explosive Resistance Training in Older Adults., Volume 60, Issue 5, Pages 638–647, <https://doi.org/10.1093/gerona/60.5.638>
- Pietrelli A., Matković L., Vacotto M., Lopez-Costa J.J., Basso N., Brusco A. (2018) Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats, *Neurobiology of Learning and Memory*, Volume 155, Pages 528–542, ISSN 1074-7427, <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.007>.
- Qiu, Y., Fernández-García, B., Lehmann, H. I., Li, G., Kroeber, G., López-Otín, C., & Xiao, J. (2023). Exercise sustains the hallmarks of health., (1), 8–35. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2022.10.003>
- Reed J., Ones DS. (2006) The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. ;7(5):477–514.
- Rizo J. (2018) Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein Sci.* Aug;27(8):1364-1391. [PMC free article] [PubMed]
- Ronkainen H, Vakkuri O, Kaupila A. (1986) Effects of physical exercise on the serum concentration of melatonin in female runners. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:827–829.
- Sadier, N. S., El Hajjar, F., Al Sabouri, A. A. K., Abou-Abbas, L., Siomava, N., Almutary, A. G., & Tambuwala, M. M. (2024). Irisin: An unveiled bridge between physical exercise and a healthy brain., , 122393. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122393>
- Sallis RE., (2009) Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! ;43:3-4.
- Sgherza, A. L., Axen K., Fain R., Hoffman R. S., Dunbar C. C. and Haas F. (2002): Effect of Naloxone on Perceived Exertion and Exercise Capacity During Maximal Cycle Ergometry. *J Appl Physiol*; 93: 2023-8.
- Sharma, A., Sood, A., & Dhiman, N. (2014). Endorphin-Natural Pain Killer. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3(3).
- Sheffler ZM, Reddy V, Pillarisetty LS. (2025) Physiology, Neurotransmitters. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539894/>
- Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J., Pingel, J., Helge, J. W., Kiens, B., & Nielsen, J. B. (2014). Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers., , 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.004>
- Stander S, Gunzer M, Metze D, Luger T, Steinhoff M (2002): Localization of μ Opioid Receptor 1A Nerve Fibers in Human Skin. *Regulatory Peptides*; 110, 75-83.
- Theron, J. J., Oosthuizen, J. M., & Rautenbach, M. M. (1984). Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers., (22), 838–841.
- Thorén, P., Floras, J. S., Hoffmann, P., & Seals, D. R. (1990). Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications., (4), 417–428.
- Wilmore JH (2003). “Aerobic exercise and endurance: improving fitness for health benefits”. . **31** (5): 45–51. doi:10.3810/psm.2003.05.367. PMID 20086470. S2CID 2253889.
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A., & Knecht, S. (2007). High impact running improves learning., (4), 597–609. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.11.003>
- Wirobski G., Crockford C., Deschner T., Neumann I.D. (2024). Oxytocin and cortisol concentrations in urine and saliva in response to physical exercise in humans, *Psychoneuroendocrinology*, Volume 168, 107144