

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

SAĞLIK BİLİMLERİ II

Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

ARALIK
2024

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı
Birinci Basım / Aralık 2024 - Ankara
ISBN / 978-625-388-125-2

© copyright

2024, Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir
yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
0312 384 80 40
www.gecekitapligi.com / gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Büro
Sertifika No: 42488

**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER**

II

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

BÖLÜM 1

YAŞLILARDA POLİFARMASİ

Tansel SAKAR, Fatma AYDINOĞLU 7

BÖLÜM 2

SİTOKİNLER VE SAĞLIKTAKİ ROLLERİ

Murat ARI 37

BÖLÜM 3

LİPİT METABOLİZMASINDAKİ TEMEL APOLİPOPROTEİNLER VE ENZİMLER

Ömer ZENBİLCİ, Elif TOKU, Özlem ALPTEKİN 47

BÖLÜM 4

ORAL KONTRASEPTİFLER VE KLİNİK KULLANIMLARI

Melek ABAY, Fatma AYDINOĞLU 77

BÖLÜM 5

COVID-19 PANDEMİSİNİN SAĞLIK TURİZMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Cemile TERZİER, Aslı GİRAY 105

BÖLÜM 6

KANSER GENETİĞİNDE MULTİ-OMİK YAKLAŞIMLAR: GELECEĞİN PERSPEKTİFİ

Betul CELİK, Seref Bugra TUNCER123

BÖLÜM 7

KANSER TEDAVİSİNDE VİRAL VEKTÖRLERİN ROLÜ VE KANSER TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Emine SADIÇ, Tülay AŞKIN ÇELİK139

BÖLÜM 8

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ KANSER TEDAVİSİNDE GENETİK VE GENOMİK YAKLAŞIMLAR YENİ NESİL TIBBA DOĞRU

Betul CELİK, Seref Bugra TUNCER165

CHAPTER 9

SHAPING MODERN ANALYTICAL CHEMISTRY: THE ROLE OF GREEN CHEMISTRY

Fatma Betül DİLMEN, Tuğrul Çağrı AKMAN181

”

BÖLÜM 1

YAŞLILARDA POLİFARMASİ

Tansel SAKAR¹, Fatma AYDINOĞLU²

1 Ecz. Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

2 Doç.Dr. Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

1. Yaşlanma

Yaşlanmanın meydana geliş süreci ve bu süreci oluşturan faktörler karmaşıktır. Biyolojik yönden yaşlılık kavramı moleküler ve hücresel hasarların kümülatif birikimi ve bu birikim sonucunda fizyolojik kapasitenin azalması durumudur (1). Yaşlanma yaşamın önceki dönemleriyle karşılaştırıldığında zihinsel ve fiziksel işlevlerdeki bozulmanın giderek daha fazla belirgin hale geldiği yaşam dönemidir (2). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yaşlılık bir bireyin çevreye uyum yeteneğinin kendi kontrolü dışında azalması anlamına gelir ve 65 yaş ve üstü bireyleri kronolojik olarak tanımlamaktadır. DSÖ yaşlılığı kronolojik olarak: 65 yaş ve üzeri için yaşlılık ve 85 yaş üzeri için çok ileri yaşlılık olarak sınıflandırmaktadır (3).

Dünya, artan yaşam süresi ve azalan doğurganlık seviyeleri nedeniyle nüfusun yaş yapısında sürekli bir değişim yaşamaktadır. 2020 yılında 65 yaş ve üzeri 727 milyon kişi kayıt edilmiştir. Önümüzdeki otuz yılda, küresel yaşlı sayısının iki kattan fazla artarak 2050'de 1,5 milyarı aşacağı tahmin edilmektedir (4). Türkiye'de 65 yaş ve üzeri bireylerin sayısı 2018 yılında 7 186 204 iken, 2023 yılında 8722806 olarak tespit edilmiştir. 2030 yılında bu sayının 12 066 092 çıkması beklenmektedir (5).

2. Polifarmasi

Çoklu ilaç kullanımı "polifarmasi" olarak tanımlanmasına rağmen polifarmasinin net bir tanımı yoktur. Literatürlerde polifarmasi için ilaç sayısı ve kullanım süresine göre farklı tanımlar da mevcuttur. Polifarmasi için en genel tanımı 5 ya da daha fazla ilacın eş zamanlı kullanımıdır. Bu tanım tezgahüstü ilaçlar, reçeteli ilaçlar ve hastanın kullandığı geleneksel ve tamamlayıcı ilaç ya da ürünleri de kapsamaktadır (6). Literatürdeki diğer tanımları ise; "gereksiz ilaç kullanımı" veya "endikasyonsuz ilaç kullanımı" (7) "en az bir veya daha fazla gereksiz ilaç kullanmak" (8) veya "5 ya da daha fazla ilacın en az 90 gün kullanımı, 1 ayda 5 ya da daha fazla ilacın yılda 6 ay veya daha uzun sürelerde kullanımı" (9), "2 ya da daha fazla ilacın en az 240 gün süre ile birlikte kullanımı" (10) şeklindedir.

Polifarmasiyle ilişkili olarak minör polifarmasi, majör polifarmasi, aşırı polifarmasi, uygun polifarmasi ve uygun olmayan polifarmasi kavramları literatürde yer almaktadır. Majör polifarmasi 4 veya daha fazla ilaç kullanımı majör polifarmasi olarak, ikiden fazla ilaç kullanımı ise minör polifarmasi olarak tanımlanmaktadır (11). Aşırı polifarmasi ise aynı anda 10 ve daha fazla ilaç kullanımı şeklinde tanımlanmıştır. Uygun ve uygun olmayan polifarmasi kavramları daha da benimsenerek yaşlılarda çoklu ilaç kullanımının gerekli veya gereksiz olmasının ayrımı yapılabilmektedir (9). Hastanın tedavisinde ilaçlar amaçlanan terapötik hedeflere uygun ve bu hedeflere ulaşıyor ise, ilaçların advers etkilerini minimize edecek optimum tedavi sağlamışsa, hastanın tedavisine uyumu tamsa uygun polifar-

masiden bahsedebiliriz. Uygun olmayan polifarmasi ise bir veya çok sayıda ilacın gereksiz reçete edilmesi, ilacın artık endike olmadığı durumlarda ya da gerekli olmayan yüksek dozda kullanımı, bir veya daha fazla ilacın terapötik hedefe yönelik olmayan kullanımı, bir veya daha fazla ilacın ters ilaç reaksiyonuna yol açması ve hasta tarafından tedavinin arzu edilmesi durumlarında söz konusu olmaktadır (6).

3. Polifarmasi Prevelansı

Yaşlanmayla artan akut ve kronik hastalıklar sonucunda yaşlılar çoklu ilaç kullanımına maruz kalmaktadırlar. Polifarmasinin prevelansı dünya genelinde artış göstermekle birlikte yaşlılar için önemli bir sağlık sorunudur (6). Yaşlanmayla fizyolojik kapasitenin azalmasına bağlı olarak çoklu hastalık sayısında artış meydana gelmektedir. Bu çoklu hastalık varlığı yaşlıları polifarmasi riskine sokmaktadır (7). Yapılan çalışmalarda bildirilen polifarmasi prevelansı polifarmasinin tanımı, belirlenen yaş grubu, çalışmanın coğrafi konumuna göre %10-90 aralığında değişmektedir (9).

Polifarmasinin gerçek yaygınlığı, küresel nüfusun yaşlı nüfus oranına bağlı olarak demografik değişim içinde olması ve yaşla birlikte artan multimorbidite oranları nedeniyle saptanamamaktadır (6). Tanıma bakılmaksızın, polifarmasi yaşlı yetişkinlerde, özellikle huzurevi sakinlerinde ve hastanede yatan hastalarda oldukça yaygındır. Yaygınlığı, toplumda yaşayan yaşlı insanlar arasında %4' ten hastanede yatan hastalarda ise %96,5'in üzerine kadar değişmektedir (12).

2018 yılında 17 Avrupa ülkesi ve İsrail'de 65 yaş ve üstü bireylerde polifarmasi prevelansını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada polifarmasinin %26,3-39,9 arasında değişen oranlarla yaşlı nüfusta oldukça yaygın bir durum olduğu görülmüştür. Polifarmasi yaygınlığı Portekiz'de %36,9, İsrail'de %37,5 ve Çek Cumhuriyeti'nde %39,9 oranlarında görülürken İsviçre'de %26,3, Hırvatistan'da %27,3 ve Slovenya'da ise %28,1 gibi daha düşük oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Avrupa genelinde ise yaşlı yetişkinlerin %32,1'inin günde 5 veya daha fazla ilaç kullandığı bildirilmiştir. Genel polifarmasi prevelansı 65-74 yaş aralığında %25,3, 75-84 yaş grubunda %36,4 ve 85 yaş üstündeyse %46,5 olarak gözlemlenmiş ve yaş gruplarının artışıyla polifarmasinin daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (13). İspanya'da bir huzurevinde polifarmasi ve aşırı polifarmasinin yaygınlığını araştıran bir çalışmada yaşlıların %54,9'unun polifarmasi, %22,1'inin hiperpolifarmasiye sahip olduğu ve ortalama 7.02 ± 3.31 ilaç kullandıkları gösterilmiştir (14).

Türkiye'de 65 yaş ve üstü yaşlılarda yapılan bir çalışmada polifarmasi prevelansı %42, günlük olarak kullanılan ortalama ilaç sayısı 4,26 ve reçetesiz ilaç kullanım oranı %20 olarak saptanmıştır (15). Öztürk ve Uğraş (2017) tarafından ülkemizde bir aile sağlığı merkezine başvuran 65 yaş

ve üstü 218 yaşlı hastanın ilaç kullanımı değerlendirilmiş ve %8,7'sinin dört ilaç ve %38,5'inin ise beş ve daha fazla ilacı birlikte kullandığı saptanmıştır (16). Dişçigil ve ark. (2006) toplum içi ve huzurevinde yaşayan yaşlılarda polifarmasi prevalansını karşılaştırdıkları çalışmada, polifarmasi prevalansı huzurevinde yaşayan yaşlılar için %81,2 iken toplumda yaşayan yaşlılarda %36,2 olarak tespit edilerek huzurevinde kalan yaşlılarda polifarmasinin daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (17).

3.1. Polifarmasinin Nedenleri

Polifarmasinin nedenleri hastayla ilişki ve sağlık sistemi ve sağlık profesyonelleri ile ilişkili nedenler olmak üzere iki farklı grupta toplanmaktadır.

Çoklu reçete, reçete kaskadı, ilerlemiş yaş, kognitif fonksiyonlarda bozulma, reçetesiz ilaç kullanımı, görme ve işitmede bozukluklar, hekimin ilaç yan tesirleri ve ilaç etkileşimleri konusunda yetersiz bilgiye sahip olması, birden çok hekime başvurma, yaşının bir başkasının önerisiyle ilaç kullanması, hekimden önceden kullanılan ilaçların tekrar reçetelenmesini istemek polifarmasinin diğer nedenleri arasında yer almaktadır (10,18).

3.1.1. Hastayla ilişkili faktörler

Multipl komorbidite, kognitif bozukluk, kırılganlık, gelişimsel yetersizlik, ruh sağlığı koşulları, birden fazla doktora görünmek, uzun süreli bir bakım tesisinde ikamet etmek, reçetesiz ilaç kullanımı, düşük sağlık okuryazarlığı, bilişsel işlev bozukluğunun sonucu yanlış iletişim veya doktorun yanlış anlaşılması, şekil veya renk benzerliği nedeniyle yanlış ilaç kullanımı, reçete kaskadı ve yaş hastayla ilişkili faktörler arasında yer alan polifarmasinin nedenleridir (10, 19, 20).

Yaş ilerledikçe artan komorbiditeler birden fazla ilaç kullanımı için bir risk faktörüdür. Yaşlanma artan hastalık ve ölüm riskinden sorumlu olan ilerleyen yaşla birlikte hücrelerde ve dokularda meydana gelen çeşitli zararlı değişikliklerin birikimi olarak tanımlanmaktadır (21). Yaşlanmayla birlikte kronik hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı engellilik ile morbidite oranları artmaktadır. Yaşlılar hastalık prevalansının artmasıyla çok sayıda ilaç kullanımına maruz kalmaktadır (22). Çoklu morbidite ile yaşayan insanlar planlanmamış hastaneye yatış, daha düşük bir yaşam kalitesi, daha yüksek oranlarda polifarmasi ve AİR yaşamaktadır (23). Yaşlılarda multimorbidite yaygınlığı %35-%80 arasında değişmektedir. Çoklu morbidite varlığı ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek hastalığı gibi kronik rahatsızlıklar polifarmasinin risk faktörlerindendir (24). Türkiye'de hipertansiyon (%30,7), kalp yetmezliği (%13,7), koroner damar hastalığı (%9,8) gibi kardiyovasküler hastalıklar; osteoartrit (%20,4), osteoporoz

(%8,2) gibi eklem hastalıkları ve diyabet (%10,2) yaşlılarda en fazla görülen kronik hastalıklardandır (25).

Türkiyede hastaneye yatan yaşlılarda %41,24 ile en fazla dolaşım sistemi hastalıkları ve %26,81 oranında solunum sistemi hastalıkları belirlenmiştir (26). Türkiye’de bir aile hekimliği polikliniğinde yapılan 300 hastanın katıldığı anket çalışmasında 65 yaş ve üzeri yaşlılarda ortalama komorbid hastalık sayısı $2,60 \pm 1,40$ bulunmuştur. Bu çalışmada en sık görülen kronik hastalıklar ise hipertansiyon, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), kas ve iskelet sistemi rahatsızlıkları ve diabetes mellitus olmuştur (8).

Çoklu morbidite engellilik, kırılganlık ve hayat standardının ana belirleyicisidir. Multimorbidite ve mortalite arasında pozitif bir ilişki vardır (27). Türkiye’de 2019 yılında yaşlıların %41,5’i dolaşım sistemi hastalıkları, %15,3’ü malign ve benign neoplazmalar ile solunum sistemi hastalıkları, %5,3’ü ise sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları mortaliteye neden olmuştur (5). Yapılan bir çalışmada komorbidite sayısı arttıkça polifarmasi ve aşırı polifarmasi oranlarının artış gösterdiği bulunmuştur. 1-2 komorbiditeye sahip hastaların %26’sı polifarmasi %1’i aşırı polifarmasi, 3-4 komorbiditeye sahip hastaların %64’ü polifarmasi %10,3’ü ise aşırı polifarmasi, 4’ün üzerinde komorbiditesi olanların ise %73,4 ‘ü polifarmasi ve %17,7 ‘si aşırı polifarmasi göstermiştir (28). Klinik kılavuzlar genellikle tek bir hastalığa odaklanılarak oluşturulmakta ve bu kılavuzlardaki önerilerin basitçe uygulanması multimorbiditeye sahip kişilerde dolaylı olarak zararlı ilaç kombinasyonlarına ve polifarmasiye neden olabilmektedir (29).

Polifarmasinin etiyolojisinde yer alan reçete kaskadı bir ilacın oluşturduğu advers ilaç reaksiyonunun (AİR) başka bir tıbbi sorun olarak algılanması sonucunda hastaya yeni bir ilaç reçete edilmesi durumudur (30). Antipsikotik ya da metoklopramid kullanımıyla gelişen semptomların tedavisi için hastaya antiparkinson ilaç verilmesi bir reçete kaskadı örneğidir. Bunun sonucunda hasta antiparkinson ilacın neden olduğu deliryum ve ortostatik hipotansiyon gibi yeni yan tesirlere maruz kalabilir (31).

Son 6 ay içinde hastanede tedavi olmak, depresyon, yaşlıların ilaç kullanimlarında çevreden aldıkları öneriler, yaşlıda hastalığa değil şikayetlere göre ilaç kullanılması, reçetelere çok sayıda ilaç yazımı, yaşlıların doktorlardan fazla ilaç beklentisi ve hastanın beklentilerini karşılama polifarmasinin diğer nedenleri arasında sayılabilmektedir (28).

3.1.2. Sağlık sistemi ve sağlık profesyonelleri ile ilişkili faktörler

Doktorların fazla ilaç reçetelemeye eğilimli olması ve hastaya eski ilaçlarını bıraktırıp yeni ilaçlar yazmaya istekli olması, doktorların ilaçların yan tesirleri ve etkileşimler konusunda bilgi eksikliği, kötü tıbbi kayıt

tutma ve kötü bakım geçişleri polifarmasinin nedenleri arasında olan sağlık sistemi ve sağlık profesyonelleri ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir (10, 19, 28).

4. Polifarmasinin Sonuçları

Yaşlılar artan kırılabilirlik, zayıf homeostatik rezervler ve farmakokinetik ve farmakodinamikteki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle olumsuz etkilere daha duyarlıdır (32). Bu nedenle polifarmasi yaşlı yetişkinlerde birçok olumsuz sonuca yol açmaktadır. Spesifik olarak birden fazla ilaç almanın yükü, daha yüksek sağlık bakımı maliyetleri, artan AİR riski, ilaç etkileşimleri, uyunç sorunu, azalmış fonksiyonel kapasite ve çoklu geriatrik sendromlar ile ilişkilendirilmiştir (33).

Yaşlılarda farmakolojik tedavi özellikle karmaşık ve zordur. Bu hasta grubu ileri yaş, çoklu morbidite ve polifarmasinin bir arada bulunması nedeniyle ilaç etkileşimlerinin ve yanlış ilaç kombinasyonlarının yan tesirlerinin ortaya çıkmasına daha eğilimlidir (34). Potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanan yaşlı hastalarda; birinci basamakta %4,4, huzurevinde %3,3 ve hastanede %28,9 oranında şiddetli ilaç-ilac etkileşimlerinin ortaya çıktığı, yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (35).

Polifarmasi AİR için bir risk faktörüdür. AİR riski 2 ilaç alan kişide %13, 5 ilaç için %58 ve 7 veya daha fazla ilaç için %82'ye yükseldiği bildirilmiştir (36). Yaşlılarda 5-7 ilaç alımında orta risk AİR, ≥ 8 ilaç alımında ise yüksek risk AİR görülmektedir. AİR'ler yaşlı yetişkinlerde hastaneye yatırılmanın önemli önlenbilir nedenlerindendir. Bir çalışmada 65 yaş ve üstü yetişkinlerin AİR'leri için tahmini 265 802 acil servis ziyaretinin meydana geldiği ve bu ziyaretlerin %341'i hastaneye yatışla sonuçlandığı bildirilmiştir. Hematolojik ajanlar %71,3'ü akut kanamalar, endokrin ajanların %94,6'sı hipoglisemi, kardiyovasküler ilaçlar ise %68,9 ile elektrolit ve sıvı bozukluğu, halsizlik veya uyuşukluk nedeniyle hastaneye en yüksek yatışları oluşturmuştur (37).

Uygunsuz ilaç kullanımı yaşlı insanlar arasında oldukça yaygındır ve polifarmasi ile AİR riskini arttırmaktadır. Örneğin; demansta güçlü antikoagüler ajanların alt üriner sistem sendromu, kabızlık gibi AİR nedeniyle kullanımı uygun değildir (38). 65-74 yaşlarındaki 273 kişide 2 yıl takipli olan bir çalışmada yaşlıların %31'inde polifarmasi, %1,8 'inde aşırı polifarmasi belirlenmiş ve %21'inde potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar tespit edilmiştir. En sık reçete edilen potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar kardiyovasküler ilaçlar (prazosin), proton pompası inhibitörleri (PPI) ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) olarak saptanmıştır. Potansiyel olarak uygunsuz ilaçları almaya devam eden popülasyonda diabetes mellitus prevalansı, kırılabilirlik, hastaneye yatış, toplam reçeteli ilaç sayısı, tekrarlayan düşmeler ve depresyonda artış gözlenmiştir (39).

Türkiye’de evde sağlık birimine kayıtlı 65 yaş ve üstü yaşlılarda yapılan bir çalışmada ise hastaların %62,45’inde polifarmasi ve %18,57’sinde aşırı polifarmasi saptanmıştır. Hastaların potansiyel uygunsuz ilaç (PUI) kullanımında hem 2015 Beers kriterleri hem de 2019 Beers kriterlerine göre en sık uygunsuzluğa neden olan ilaçlar ketiapin, doksazosin ve hid-roksizin olarak tespit edilmiştir (40).

Ayrıca polifarmasinin düşük yaşam kalitesi, artan mobilite sorunları, engellilik, düşme, kırılgnalık, uygunsuz ilaç kullanımı, huzurevine yerleş-tirilme, bilişsel yetersizlik, üriner inkontinans, depresyon, malnütriyon, denge ve yürüme bozuklukları gibi olumsuz sonuçları da bulunmaktadır (41).

Geriatrik sendromlar, yaşlı erişkinlerde izole bir hastalık olmayan ve kendi içlerinde ortak risk faktörlerine sahip olan karmaşık klinik belirtiler-dir ve mortalite, morbidite ve artan sağlık bakımı maliyetlerinin önemli nedenleridir. Türkiye’de geriatri polikliniğine başvuran ve kapsamlı geri-atrik değerlendirme ile değerlendirilen toplam 2.816 yaşlı hastada yapı-lan bir çalışmada polifarmasi % 54.5, idrar kaçırma % 47.6, malnütrisyon % 9.6, depresyon % 35.1, demans %21.6, düşme % 33.6, sarkopeni % 31.7, kırılgnalık % 28.3 ve basınç ülserleri % 1.1 olarak tespit edilmiştir. Aynı kişide dört veya daha fazla sendroma sahip olma oranı% 27.1 iken ,% 22.9’unda bir sendrom ve% 21’inde iki sendrom görülmüştür (42).

4.1. Yaşlılarda Kırılgnalık ve Polifarmasi

Kırılgnalığın başlangıcı veya ilerlemesi için risk faktörleri ilerlemiş yaş, kadın cinsiyeti, etnik azınlık, düşük eğitim ve sosyoekonomik konum, yalnız yaşamak, yalnızlık demografik ve sosyal faktörler; multimorbidite ve kronik hastalıklar, obezite, malnutrisyon, bozulmuş biliş, depresif be-lirtiler, polifarmasi klinik faktörler; fiziksel hareketsizlik, düşük protein alımı, sigara, alkol alımında artış yaşam tarzı faktörleri ve enflamasyon (yüksek sitokinler veya CRP), endokrin faktörler (androjen eksikliği veya IGF-1), mikrobesein eksiklikleri (düşük karotenoidler, B6 vitamini, D vita-mini veya E vitamini) biyolojik faktörler olarak sıralanabilmektedir (43).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada geriatri polikliniğine başvuran 2816 yaşlı bireyde polifarmasi %54,5 olarak tespit edilmiştir. Kırılgnalı-ğın değerlendirildiği 1017 yaşlı bireyde kırılgnalığın yaygınlığı 60–69 yaş arasındaki bireyler için %10, 70–79 yaş aralığındakiler için %31 ve 80 yaş ve üzeri bireylerde ise %48 oranlarında bildirilmiştir (42). Aile hekimli-ğine başvuran 65 yaş ve üzeri 271 yaşlı hastada polifarmasi ve kırılgnalık ilişkisinin değerlendirildiği bir araştırmada, polifarmasi %49,1 oranında olduğu ve polifarmasi olan bireylerin %55,6 ‘sında da kırılgnalık tespit edilmiştir. Sonuç olarak, polifarmasiye sahip yaşlılarda kırılgnalığın arttığı saptanmıştır (44).

Kırılganlıkla yaşayan bireylerin, karaciğer ve böbrek ilaç klirensinin azalması dahil olmak üzere, ilaç dağılımının değişmesine neden olan fizyolojik değişikliklere sahip olma olasılığı yüksektir (45). Kırılganlıkta gastrik motilitenin yavaşlaması, azalmış karaciğer metabolizması oral yoldan verilen ilaçların gecikmiş emilimine ve azalmış biyoyararlanıma neden olabilir. Sarkopeni, göreceli adipozite, azalan plazma albümini kırılğan yaşlılarda ilaçların dağılımını etkileyebilmektedir. Kırılğan yaşlılarda faz II klirensinin azaldığı ve GFR'nin düşmesi nedeniyle renal klirensin de azalabildiği bildirilmiştir (46).

4.2. Yaşlılarda Düşme ve Polifarmasi

Düşmeler yaşlılarda sık görülen önemli bir geriatrik sendromdur. Bireyin dengesini kaybetmesi sonucunda bulunduğu yerden yukarıdan aşağıya inmesi olarak ifade edilmiştir (47). Dünya genelinde yaşlı nüfusun artmasıyla düşme vakalarının sayısının da bir artış gözlemlenmektedir. 65 yaş ve üstü yaşlıların her yıl yaklaşık %28-35 düşme tespit edilmektedir. 70 yaş üzerindeki kimselerde ise bu oran %32-42'ye yükselmektedir (48). ABD'de 2018 yılında 65 yaş ve üzeri yaşlıların %27,5'inin son 1 yılda en az bir kez düştüğü ve %10,2'sinde ise düşmeye bağlı yaralanma ile sonuçlandığı bildirmiştir (49). Yaşlılarda düşme sonucunda vücudun çeşitli bölgelerinde kırıklar, çürükler, yaralanmalar, ağrılar, mortalite, işlevsel azalma, depresyon, fiziksel harekette azalma, özgüven kaybı yaşanmaktadır (50).

Yaşlılarda düşmeler çeşitli risk faktörlerinin sonucunda gerçekleşmekte olup, bunlar intrinsik ve ekstrinsik faktörler olarak sınıflandırılmışlardır. İntrinsik faktörler; yaş, cinsiyet, tek başına yaşama, artrit, yürüme ve denge bozuklukları, görme bozukluğu, bilişsel bozukluklar, depresyon, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, düşme geçmişi, düşme riskini çeşitli ilaçlar ve polifarmasidir. Ekstrinsik faktörler ise aydınlatmanın yetersizliği, ıslak ve kaygan zeminler, basamaklar, uygunsuz yürüme yardımcıları veya yardımcı cihazlardır (51). İngiltere'de yaşlılarda polifarmasi ve düşme riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada polifarmasi olan grupta (≥ 4 ilaç) polifarmasi olmayan gruba göre %18 daha fazla düşme riski görülmüştür. Aşırı polifarmasi (≥ 10 ilaç) olarak karşılaştırma yapıldığında ise %50 daha fazla düşme oranı saptanmıştır (52).

Huzurevinde yaşayan yaşlılar ev ortamındaki yaşlılara göre daha yaygın kognitif bozukluk, komorbidite, fiziksel zayıflık ve polifarmasi riski taşımaktadırlar. Bu da huzurevindeki yaşlılarda düşme insidansının evde yaşayan yaşlılara göre 3 kat fazla olmasına neden olmaktadır. İngiltere'de 84 bakım evinde gerçekleştirilen bir kohort çalışmada, yaşlılarda demansın %67 oranında en yaygın görülen hastalık olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada reçete edilen her ilave ilaç için düşme riskinin 1,058 kat arttığı ve ay-

rica antidepresan ve BDZ kullanan yaşlılarda düşme riskinin arttığı tespit edilmiştir (53).

Yaşlılarda ilaçların özellikle psikotropiklerin gözden geçirilmesi, ortostatik hipotansiyona ve sedasyona neden olan ilaçların sayısının azaltılması, D vitamini ve kalsiyum takviyesi almak, uygun yardımcı cihaz kullanımıyla denge ve yürüme sorununun çözülmesi, evde düşmeye neden olabilecek çevresel tehlikelerin ortadan kaldırılması (uygun mobilya seçimi, banyo ve merdivenlerde tutunma yerleri gibi), egzersiz, görme sorunlarının değerlendirilmesi düşmeyi önleme müdahaleleri arasında yer almaktadır. (47)

Hastanede yatan hastalarda düşme olayının incelendiği bir çalışmada 280 düşme gerçekleşmiş olup bu düşmelerin 233'ünün 65 yaş ve üstü yaşlı hastalara ait olduğu belirlenmiştir. Düşen hastalar ortalama $8,8 \pm 4,2$ ilaçla tedavi edilmiş, kadınların erkeklerden daha fazla ilaç kullandığı ve daha fazla düşme yaşadığı saptanmıştır. Düşmeye neden olma ihtimali yüksek olan ilaçlar %47,1 oranında antipsikotikler ile nöroleptikler, %15,4 oranında benzodiazepin (BDZ)'ler ve %23,6 oranında ise selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) olarak tespit edilmiştir. Düşmeye bağlı bir risk faktörü olarak ise %52,1 ile beta-blokör, %34,6 ile furosemid ve %19,6 ile kalsiyum kanal blokörleri kabul edilmiştir (54).

Yaşlılarda antikolinergik etkilere sahip ilaçlarla kalça kırığı ve düşme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında; antipsikotikler, antiparkinson ilaçları, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), PPI 'leri artmış kalça kırığı riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubuna göre vaka grubunda polifarmasi (5 veya daha fazla ilaç kullanımı) (vaka grubu:%57,3 kontrol grubu:%50) ve aşırı polifarmasi (10 veya daha fazla ilaç kullanımı)(vaka grubu:%17,6 kontrol grubu:%11,6) daha sık olduğu rapor edilmiştir (55). Düşme sonucunda kalça kırığına yol açabilecek ilaçlar antikonvülsanlar, anksiyolitikler, barbitüratlar, opioidler, kafein, antihipertansiflerdir. Trisiklik antidepresanlarda konfüzyon, sedasyon ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kalça kırık riskini arttırabileceği bildirilmiştir (56).

4.3. Yaşlılarda Demans ve Polifarmasi

Demans, günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal işlevselliği etkileyen, daha önce ulaşılan bir bilişsel seviyeden düşüş ile karakterize hızla büyüyen küresel bir halk sağlığı sorunudur ve yaşlılar arasında önemli bir engellilik ve bağımlılık nedenidir. Dünya çapında demans, 2015 yılında 50 milyon insanı etkilerken 2030 yılında bu sayının 82 milyona ulaşması beklenmektedir (57). Türkiye'de 65 yaş ve üzeri yaşlılarda yapılan bir çalışmada alzheimer hastalığının %23,33 ile en sık tanılar arasında bulunduğu tespit edilmiştir (40). Kısa süreli hafıza kaybı, kelime bulma zorlukları veya kelime anlamı-

nın kaybı, ilgisizlik, depresyon, sanrılar gibi bilişsel ve psikolojik belirtiler; disinhibisyon, saldırganlık, gezinme gibi davranışsal belirtiler; yürüme bozukluğu ve düşme gibi fiziksel belirtiler demansın semptomlarından (58). Yaşlılarda demans veya bilişsel bozuklukta antikolinergik ilaçlar, BDZ'ler ve Z-ilaçlar potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Antipsikotik ilaçlar demanslı kişilerde artmış inme riskine ve daha yüksek bilişsel gerileme ile mortaliteye neden olduğu için yaşlılarda farmakolojik olmayan seçenekler başarısız olmadıkça veya mümkün olmadıkça ve yaşlı yetişkin kendine veya başkalarına ciddi zarar verme tehdidinde bulunmadığı sürece demans veya deliryumun davranışsal problemleri için antipsikotiklerden kaçınmak gerektiği belirtilmektedir (59).

Avustralya'da yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri hastanede yatan yaşlı hastalarda demans prevalansı %13,9 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada, hastaların %78'inin polifarmasiye, %76'sının en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine ve %56'sının en az bir PUI kullanımına sahip olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı bireylerin %10'unun ise üç farklı kolinesteraz inhibitörü ve bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistini demans tedavisinde kullandıkları saptanmıştır. Polifarmasi, PUI kullanımı ve ilaç-ilaç etkileşiminin üçlü kombinasyona maruz kalan hastaların kardiyak tedavi, diüretik ilaç, psikoleptik ve psikanaleptik ilaç kullanımı açısından bu kombinasyona maruz kalmayan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, 2019 Beers Kriterlerine göre ilaç-hastalık veya ilaç-sendrom etkileşimlerinden kaynaklanan 657 PUI kullanımı tespit edilmiş ve bu uygunsuz ilaç kullanımına en sık neden olan klinik durumların santral sinir sistemi, demans veya bilişsel bozukluk, düşme veya kırık öyküsü olduğu saptanmıştır. Antipsikotikler %38,2, BDZ'ler %16,9 ve antidepresanlar %6,3 oranında en sık uygunsuz ilaç kullanımından olan ilaç grupları olarak belirlenmiştir. Ayrıca, demans hastalarında, psikodavranışsal belirtilerle seyreden demans, düşme ve idrar yolu enfeksiyonu mevcut hastaneye yatışların ana nedenleri arasında yer almaktadır (60). Benzer olarak, yapılan diğer bir çalışmada da yaşlılarda demans hastalığında uygunsuz ilaç kullanımı daha yüksek hastaneye yatış riskiyle ilişkilendirilmiştir (61).

Yaşlı bireylerde en sık demansın nedeni olan alzheimer hastalığında donepezil, galantamin, rivastigminin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı ile ortaya çıkan en sık yan tesirler kolinerjik yan tesirler, iştahsızlık, diyare, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, üriner inkontinans, senkop, yorgunluktur (62). Demanslı hastalarda alt üriner sistem disfonksiyonu yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Alt üriner sistem disfonksiyonun en belirgin semptomları arasında üriner inkontinans bulunmaktadır. Demans hastalarında alt üriner sistem disfonksiyonunun yönetimi, bilişsel durum, fonksiyonel bozukluk, eşzamanlı komorbiditeler, polifarmasi ve üro-

lojik durum dahil olmak üzere birçok faktöre dayanmaktadır. Üriner inkontinans demansın son aşamalarında ortaya çıkabilmektedir.

Asetilkolinesteraz inhibitörleri hem santral hem de periferik sinir sistemini etkilediği için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımının demansla ilişkili gibi üriner kontinansı daha da kötüleştirebileceği bildirilmiştir. Bu fenomen genellikle hastalığın ilerlemesinin bir işareti olarak yanlış yorumlanabilmektedir. Üriner inkontinanslı demans hastalarında kognitif gerileme ve deliryum riski nedeniyle tedavideki asetilkolinesteraz inhibitörlerinin dozunun azaltılması tedaviye yeni bir antimuskarinik ilaç eklenmesine göre daha uygundur (63, 64). Bununla birlikte, yaşlı kişilerde antikolinergik yan tesirler ve özellikle uzun süreli antimuskarinik kullanımıyla bilişsel bozukluğu şiddetlendirme riski nedeniyle bir endişe kaynağıdır (64). Asetilkolinesteraz inhibitörleri peptik ülser, nöbet bozukluğu ve idrar yolu tıkanıklığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, asetilkolinesteraz inhibitörleri bradikardiye neden olmakta ve bradikardiye bağlı senkop gelişebilecek yaşlı erişkinlerde kullanımı önlenmelidir. Memantin ise kardiyovasküler hastalığı, nöbet bozukluğu ve şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (58,59).

Alzheimer hastalığı ve bu hastalığa eşlik eden komorbiditeler, polifarmasi ve ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 2016-2018 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanenin polikliniğine başvuran 115 hastaların polifarmasi sıklığı %53,9 olarak tespit edilmiştir. Üç ve daha fazla komorbid hastalığın varlığı ile polifarmasinin ilişkili olduğu ve alzheimer hastalığına eşlik eden en yaygın kronik hastalıkların depresyon, hipertansiyon ve hipertansiyon dışındaki kardiyovasküler sistem hastalıkları olduğu saptanmıştır. Yaşlıların %77,4'ünde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi olduğu belirlenmiştir. Hastaların %47,8'inde donepezilin, %29,6'sında asetilsalisilik asit, %24,3'ünde sitalopram / essitalopramın, %19,1'inde ketiapienin, %5,2'sinde ise risperidonun ilaç-ilaç etkileşimine neden olduğu saptanmıştır (65).

5. Yaşlılarda Sık Kullanılan İlaçlar

5.1. Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri asid salınımına bağlı hastalıkların tedavisinde son derece etkili ilaçlardır. Gastroözofageal reflü hastalığı, gastroduodenal ülserler, Zollinger-Ellison sendromu veya NSAİİ'lerin neden olduğu mide lezyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar genellikle iyi tolere edilebilirler ve hastaların çoğunda sağladıkları yarar zarardan üstündür. Ancak, uzun süre kullanımlarının AİR ve ilaç-ilaç etkileşim riski olduğu gibi polifarmasi ile de ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda kullanımında artış olan PPI'lerin bildirilmiş çok sayıdaki yan tesirleri olması ve aşırı kullanımları nedeniyle endişe duyulmaktadır (66).

İngiltere’de yapılan bir araştırmada, birinci basamak sağlık hizmetlerinde 1990-2018 yılları arasında toplamda 1 699 837 olan PPI reçetesinin %39’unun 60 yaş ve üstü yaşlılara ait olduğu tespit edilmiştir (67). Arı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2014-2017 aile hekimliği reçete verileri incelendiğinde PPI reçetelerinin %43,46’sının 60 yaş ve üzeri yaşlı bireylere ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca PPI’lerinin en fazla kadınlara reçete edilirken en sık GÖRH için reçete edildiği ve en sık sırasıyla esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol ilaçlarının reçetelendiği saptanmıştır (68).

PPI’leri kısmen CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Bu enzimin kapasitesi yeterince büyük değildir, PPI uygulaması bu enzimle metabolize edilen diğer ilaçların metabolizmasını azaltabilir ve farmakolojik etkilerini şiddetlenmesine neden olabilir. Klopidoğrel’in aktivasyonu için CYP2C19 enzim aktivitesi gereklidir. Bu nedenle, klopidoğrel ile tedavi edilen hastalarda PPI kullanılması klopidoğrel’in antitrombotik aktivitesini azaltabilir (69).

65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda uygunsuz PPI kullanımının incelendiği bir çalışmada, 758 hastanın %30,6’sının PPI kullanmakta olduğu ve %4,9’unun uygun bir şekilde PPI kullanmakta iken %67,5’inin uygun bir şekilde PPI kullanmadığı, %25,7’sinin uygun bir endikasyon olmadan PPI kullandığı ve %1,8’inin ise uygun endikasyona sahip ancak PPI almayan hastalar olarak belirlenmiştir. PPI alan hastaların yüzdesi 5 ilaç kullanımına kadar artış gösterirken, 6’nın üzerinde ilaç kullanımında yaklaşık %50 oranında sabit kalmıştır (70). PPI kullanımına bağlı olarak hastaların %1-5’inde baş ağrısı, diyare, kabızlık, mide bulantısı ve döküntü gibi kısa vadeli yan tesirler gözlenmektedir. Bu ilaç grubunun uzun dönem kullanımlarının ise hipergastrinemini neden olduğu ciddi yan tesirleri vardır. Fundik bez polipleri, pnömoni, *Clostridium difficile*’ye bağlı diyare, B₁₂ vitamin eksikliği, osteoporoz ve kırık riski, hipomagnezemi, akut interstisyel nefrit, demir emiliminin engellenmesi, artan neoplazi riskinin görülme sıklığında artışlar bu ciddi yan tesirler arasında yer almaktadır (71,72).

PPI’lerin neden olduğu mide pH’ındaki yükselmenin, üst gastrointestinal sistemde bakterilerin aşırı çoğalmasına yol açtığı ve bunun daha sonra yukarı doğru hareket edip gastroözofageal reflü ve mikroaspirasyon yoluyla alt solunum yolunu kolonize edebileceği hipotezi öne sürülmüştür (70). PPI kullanımının pnömoni riskini arttırdığına dair karşıt görüşler bulunmaktadır. İngiltere’de birinci basamak sağlık hizmetleri alan yaşlı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, bir yıl veya daha uzun süre PPI alan 75.050 hasta, PPI almayan eşit sayıda kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve en az 1 yıldır PPI reçetesi olan yaşlıların PPI reçetesinin ilk 30 günü boyunca toplum kökenli pnömoni ortaya çıkma oranlarının arttığı tespit etmiştir. PPI tedavisinin ikinci yılında pnömoni riskinin daha da arttığı rapor edilmiştir

(73). COMPASS (Antikoagülan Stratejileri Kullanan Kişiler için Kardi-yovasküler Sonuçlar) adlı kontrollü randomize bir çalışmada, rivaroksa-ban veya aspirin alan yaş ortalaması yaklaşık 67 olan hastalardan günde 1 kez pantoprazol (40 mg) alan 8791 hasta ve 8807 hasta ise plasebo grubu olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada *C. difficile* enfeksiyonuna bağlı diyare pantoprazol kullananlarda daha yüksek oranda ortaya çıktığı saptanmıştır (74).

Osteoporoz ve kırık riskinin yaşlı hasta grubunda istenmeyen so-nuçlara yol açabilmektedir (75). PPI'leri ile kırık riski arasında olası bir ilişki olduğu konusu tartışmalıdır. PPI'lerin neden olduğu olası kırık me-kanizmaları arasında hipergastrinemiye bağlı hiperparatiroidizm ve aşırı histaminin salgılanması, hipoklorhidriye bağlı Ca^{+2} , Mg gibi mineral, B12 vitamini malabsorpsiyonu yer almaktadır (76). Peptik ülser veya GÖRH şikayetleri olan 65 yaş ve üzeri kadın hastada PPI kullanımı ile kırık riskinin incelenmesinde 21.754 hasta osteoporotik kırık vakası olarak 43.508 hasta ise kırık öyküsü olmayan kontrol grubu olarak belirlenmiş-tir. Kırık vakaların %57,7'sinin PPI kullanırken, kontrol grubundakilerin %49,8'inin PPI kullandığı gözlemlenmiştir. PPI kullanımı ile kırık riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. PPI kullanım süresi ile kırık riski arasındaki korelasyon analizi sonucu ise osteoporotik kırık riskinin PPI kullanım süresiyle arttığını göstermiştir (77).

Akut interstisyel nefrit, potansiyel olarak kronik böbrek yetmezliği-ne yol açabilen ve PPI tedavisinin nadir fakat ciddi bir yan tesiridir (78). Türkiye'de nefroloji polikliniğine başvuran 75 yaş ve üzeri hastalarda ya-pılan bir çalışmada, PPI kullanım sıklığının proteinüri ve böbrek hasarıyla olan ilişkisi incelenmiş, yaşlılarda bu ilaç grubunun %61,6 gibi yüksek bir oranda reçetelendiği ve kronik böbrek hastalığı bulunmasa bile PPI kulla-nımının proteinüri riskini arttığı tespit edilmiştir (79).-PPI'lerinin 2-8 hafta kadar kullanımları önerilmektedir. Ancak, bu ilaçların özellikle yaşlılarda ortalama 1-4,6 yıl arasında kullanım süresinin değiştiği gözlemlenmiştir. PPI'lerinin 12 haftadan daha uzun süre kullanan yaşlılarda, bu ilaçları kul-lanmayanlara göre tüm nedenlere bağlı mortalite oranını artırdığı gözlem-lenmiştir (80).

Asit baskılayıcı ilaç kullanımı ile demans riski arasındaki potansiyel bağlantıya ilişkin çalışma sonuçlarında tutarsızlık gözlemlenmektedir. PPI kullanımı ve demans insidansı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışma-da PPI kullananların, kullanmayanlara göre önemli ölçüde artmış demans riskine sahip oldukları tespit edilmiştir (81). Uzun süreli PPI uygulaması, özellikle gündüz postprandiyal dönemde mide asidi salgılanmasını azal-tabilir, böylece demir, kalsiyum ve B12 vitamini emilimini azaltabilir ve muhtemelen bu besinlerin eksikliğiyle bağlantılı patolojik bir duruma ne-den olabilir (67).

Polifarmasi ve uygunsuz reçeteleme, insanlar yaşlandıkça yetersiz beslenme riskine katkıda bulunabilir. PPI'leri genellikle uygunsuz şekilde reçete edilmektedir ve uzun süreli kullanımı B12 eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Metformin tedavisi alan hastalarda da B12 vitamini eksikliği görülmektedir ve B12 vitamini eksikliği sonucunda anemi, yorgunluk ve bilişsel bozukluk ortaya çıkabilmektedir (82). Tip 2 diyabetli hastalarda aşırı kilo/obezite GÖRH için bir risk faktörüdür. Diyabetli hastada metformin ve PPI'lerinin eş zamanlı kullanımı, potansiyelize bir etkiyle B12 vitamini eksikliğine neden olmaktadır ve diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır. B12 vitamini eksikliğinin belirti ve bulguları, diyabetik nöropati ile kolaylıkla karıştırılabilmektedir. Diyabetik nöropati diye düşünülen tanının kısmen de olsa metformin ve PPI'nin birlikte kullanımından kaynaklanan B12 eksikliğine bağlı nöropati olabileceği düşünülmelidir (83).

5.2. Non-Steroidall Antienflamatuvar İlaçlar

Ağrı, yaşlılarda oldukça yaygın ve klinik olarak önemli bir sorundur. Geriatrik hastalarda ağrının değerlendirilmesi çoklu komorbiditelerin karmaşıklığı ve polifarmasinin yaygınlığı nedeniyle zorlaşmaktadır (84). Dünya genelinde, kronik ağrısı olan yaşlılarda NSAİİ kullanımının sık olduğu rapor edilmiştir. NSAİİ'ler yaşlılarda yaşam kalitelerini korumada temel nitelikte olsalar da bu yaş grubu komorbiditeler nedeniyle genellikle birden fazla ilaç kullanmaktadır. Bu nedenle polifarmasi riski, ilaç etkileşimleri ve yan tesirler büyük önem taşımaktadır (85).

Yaşlı bireylerde analjezik kullanımının değerlendirildiği bir araştırmada, 1420 yaşlı bireyde 1 yıl boyunca reçeteli olarak analjezik kullanım oranının %84 olduğu ve bu kişilerin %77 oranıyla en sık NSAİİ kullandıkları tespit edilmiştir (86). Türkiye'de NSAİİ'lerin reçetesiz kullanımı 65-70 yaş aralığındaki bireylerde %29,1, 70-75 yaş aralığındaki grupta %14, 75-80 yaş aralığındaki bireylerde %25, 80-85 yaş arasındaki yaşlılarda ise %43,7 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada NSAİİ'lerin kullanım sıklığı karşılaştırıldığında ise, 65-70 yaş bireylerin %26,3 oranında her gün, %53,3 oranında ara sıra, 70-75 yaş arasındaki bireylerin %18,6'sının her gün, %54,7'sinin ara sıra, 75-80 yaş arasındaki bireylerin %19'u her gün, %44,8'i ara sıra ve 80-85 yaş arasındaki bireylerin ise %15'i her gün, %40'ı ara sıra olarak saptanmıştır. Sonuç olarak yaşlı bireylerde reçetesiz NSAİİ ilaç kullanım sıklığının da yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir (87). Başpınar ve Basat tarafından, Türkiye'de 65 yaş ve üzeri 331 yaşlı hastanın polifarmasi prevalansı ve analjezik kullanımı değerlendirilmiş, bu hastalarda polifarmasi prevalansı 5 ve daha fazla ilaç kullanımı şeklinde %87,3 oranında olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların yarısının en az bir analjezik ilaç kullanmakta olduğu ve NSAİİ'leri ise üç hastadan en az birinin yani %33,2 oranında kullanıldığı gözlemlenmiştir (88). Gastro-koruyucu ajanlar, kronik NSAİİ kullanan yaşlıların %25,4'ünde NSAİİ ile birlikte reçete edilmiştir. En büyük ilaç etkileşim

riskine sahip NSAİİ'ler 168 vakayla aspirinin, 52 vakayla indometasinin, 46 vakayla ibuprofenin ve 41 vakayla diklofenak ilacının olduğu tespit edilmiştir. Aspirin ve ibuprofen etkileşimi ile antitrombosit antagonizasyonu, aspirinin enalapril ile etkileşimi hipotansif ve vazodilatör etkinin zayıflamasına, aspirinin insülin ve glimeprid ile etkileşimi hipoglisemi riskinde artışa, aspirinin hidroklorotiyazid ile etkileşimi ise artmış antitrombosit etkisine, indometasin ve metilprednizolon etkileşimi ise gastrointestinal toksisite riskinde artışa neden olan en yaygın görülen potansiyel ilaç etkileşimleri olarak saptanmıştır (85).

Ayrıca, yaşlı bireylerde NSAİİ ile eş zamanlı antihipertansif ilaçların kullanımı %63,9, gastroprotektan ajanların kullanımı %32,1, antiplatelet ilaçların kullanımı %29,9, statinlerin kullanımı %23,8 ve antidepresan ilaçların kullanımı %12 olarak tespit edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan tüm yaşlıların en az yarısına uygunsuz bir şekilde NSAİİ reçete edildiği ve en sık uygunsuz reçete edilen NSAİİ'lerin ketorolak ve indometazin olduğu saptanmıştır (89). Uygunsuz analjezik ilaç kullanımının en yaygın nedenleri olarak, NSAİİ ve antitrombositik ilaçların eş zamanlı kullanımında, PPI'lerin kullanılmaması ve kalp yetmezliği veya şiddetli hipertansiyon hastalarının NSAİİ'leri kullanmaları olarak tespit edilmiştir (88).

Beers Kriterlerinde (2019); non-selektif NSAİİ kullanımı ile 75 yaş üzeri bireyler veya oral / parenteral kortikosteroid, antikoagülan veya antitrombositik ajan kullananlar dahil olmak üzere peptik ülserli veya gastrointestinal kanama riski artmış olan yüksek risk gruplarında gelişebilecek kanama riskinin PPI veya mizoprost kullanımıyla azalabileceği, ancak ortadan kalkmayacağı bildirilmiştir. Bu ilaç grubunu 3-6 ay kullanan hastaların yaklaşık %1'inde, 1 yıl kullananların %2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama veya perforasyon görülmüş, bu riskin uzun kullanım süresiyle artacağı rapor edilmiştir. Ayrıca, bu kılavuzda NSAİİ'lerin kan basıncını arttırabileceği ve böbrek hasarına neden olabilecekleri de belirtilmiştir. Gastrointestinal kanama, peptik ülser veya böbrek hasar riskinin yaşlılarda artmış olduğu bildirilmiştir. NSAİİ'ler arasında en fazla yan tesire indometazinin sahip olduğu ve diğer ilaçlara oranla santral yan tesirlere neden olduğu da belirtilmiştir (59).

Gastrointestinal kanama önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle yaşlı yetişkinler için gastrointestinal kanama riskini belirlenmesi ve azaltılması önem taşımaktadır. Amerikan *Gıda ve İlaç Dairesi* (FDA) advers olay raporlama sisteminden alınan sonuçlarda, 65 yaş ve üzeri 1347 yaşlı bireyde aspirin kullanımının advers ilaç reaksiyonu vakalarının %72,5'inde şüphe edilen ilk ilaçlar NSAİİ'lerdir. Diğer birincil şüphe edilen NSAİİ'lerin %,6 oranında naproksen, %6,8 oranında ibuprofen, %6,1 oranında diklofenak, %5,9 oranında se-

lekoksib ve %1,1 oranında ise diğerleri olduğu bildirilmiştir. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunun gastrointestinal kanama olduğu, ek yaygın advers ilaç reaksiyonları arasında da hemorajik inme, akut böbrek hasarı veya kronik böbrek yetmezliği, aşırı duyarlılık, tanımlanmamış kanama ve cilt reaksiyonunun yer aldığı saptanmıştır. Vakaların %79'unun hastaneye yatışla sonuçlandığı gözlemlenmiş ve %4,8'inde ölüm gerçekleştiği tespit edilmiştir (90).

NSAİİ'lerin renal prostaglandin sentezini inhibe etmeleri sodyum retansiyonu, hiponatremi, hiperkalemi ve azalmış böbrek fonksiyonu dahil olmak üzere çeşitli elektrolit ve asit-baz bozukluklarına neden olmaktadır (91). NSAİİ'ler özellikle kronik olarak kullanıldıklarında nefrotoksisite ile ilişkilidirler. İleri yaş ve komorbiditeler gibi GFR'de azalmaya yol açan faktörler, NSAİİ ile ilişkili nefrotoksisite riskini artırır ve yan tesirlerin gelişmesine katkıda bulunur. (92). NSAİİ 'ler siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostaglandinlerin oluşumunu engellemekte ve ortaya çıkan kan basıncı yükselmesiyle de renal perfüzyonu azaltmaktadırlar. NSAİİ'ler ile COX-2 inhibisyonu su ve sodyum tutulumu artırarak natriürezde bir azalma gerçekleştirir ve bunun sonucunda hipertansif hastalarda kan basıncı ve ödemi kötüleştirebilmektedirler (93).

Thomas tarafından (2000) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımının 'üçlü sorun' yaratabileceği görüşü sürülmüştür. Kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalarda NSAİİ'lerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (94).

5.3. Antidepresanlar

Çoğu antidepresanın genellikle güvenli olduğu düşünülse de yaşlılarda antidepresan kullanımının yaşa bağlı oluşan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, polifarmasi ve komorbiditelerde artış nedeniyle olumsuz etkilere yol açma olasılığı daha yüksektir (95). 2005 yılında yapılan bir çalışmada, A.B.D.'lerinde reçete sistemi veri tabanında 5003 yaşlıda, antidepresan kullanmayan 60 yaş ve üzeri yaşlı bireylerin kullandıkları ortalama ilaç sayısının 4 ve antidepresan kullanan yaşlı bireylerin ise kullandıkları günlük toplam ilaç sayısının 6 olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, antidepresan kullanan yaşlı bireylerin %96'sının birbirinden farklı bir ilaç rejimi aldıkları bildirilmiştir (96). Avrupa'da 57 huzurevinde yapılan bir çalışmada 4.023 yaşlı bireyin %49,7'sinin polifarmasi, %24,3'ünün ise aşırı polifarmasiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Polifarmasi olan yaşlı grubun %31,5'inin, aşırı polifarmasi olanların ise %41,2'sinin depresyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Huzurevinde yaşayan yaşlılarda %35,6'sının antidepresan, % 36'sının BDZ ve % 26,4'ünün antipsikotik kullandığı saptanmıştır (97).

Paroksetin ve fluoksetin CYP2D6'nın güçlü inhibitörleridir. Paroksetin ve nebivolol birlikte kullanıldığında, nebivololün kandaki seviyesi belirgin bir şekilde yükselerek bradiaritmi ortaya çıkmaktadır (98). Yaşlanmayla serum plazma albüminin azalması selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) serum konsantrasyonunu arttırabilirken, α 1-asit glükoproteinindeki artış ise plazmadaki serbest trisiklik antidepresan ilaçların konsantrasyonunu azaltabilmektedir. Bazı antidepresanların farmakokinetiği yaşlılardaki kullanımlarını sınırlayabilir. Örneğin fluoksetin uzun yarılanma ömrü ve uzun süreli yan tesirleri nedeniyle önerilmemektedir. Nigrostriatal yoldaki dopaminerjik nöron ve reseptörlerin azalması, SSGİ'lerin ekstrapiramidal etkilerine duyarlılığı artırır (99).

Antidepresan ilaçlardan özellikle SSGİ'ler yaşlılarda yaygın olarak kullanılmaktadır. SSGİ'ler, yaygın kullanım nedeniyle serotonin sendromuna neden olan en yaygın ilaç sınıfıdır (100). Serotonin sendromu riskini azaltmak için SSRI ve MAOI'lerin kullanımları arasında 2 haftalık bir bekleme süresi olmalıdır (101). Ayrıca serotonin, trombosit agregasyonunu arttırmaktadır. SSGİ, serotoninin kandan trombositlere geri alımını azaltır ve böylece kanama eğilimine yol açmaktadır (98). Yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri antidepresan ilaç kullanan 132 812 yaşlı hastanın yıl boyunca gözlemlenmesi sonucunda 974 yaşlının üst gastrointestinal kanama nedeniyle hastaneye başvurduğu tespit edilmiştir. Üst gastrointestinal kanama riski 1000 kişi yılı başına 7,3 olarak saptanmıştır. Yüksek serotonin geri alım inhibisyonuna sahip antidepresan ilaçların üst gastrointestinal kanama riskini arttırdığı saptanmıştır (102). Sitalopramın, deliryum veya demans ile ortaya çıkabilen uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımını indükleyerek hiponatremiye neden olabilir. Diüretikler ve SSGİ'lerin eş zamanlı kullanımı hiponatremi riskini arttırdığı bildirilmiştir (98).

Bhattacharjee ve ark.'ları yapılan bir çalışmada demansı ve yeni teşhis edilmiş majör depresif bozuklukları olan 7.625 yaşlı yetişkinin %7,59'una en az bir potansiyel olarak uygunsuz antidepresan tedavisi başlatıldığını ve paroksetinin %68,05, amitriptilinin %17,96, nortriptilinin %6,04 ile en yaygın başlatılan potansiyel olarak uygunsuz antidepresan ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Bu ilaçlar antikolinerjik yan tesir ve advers olay insidansları nedeniyle potansiyel olarak uygunsuz olarak kabul edilmiştir (103).

Trisiklik antidepresanlar QT aralığı uzaması, ortostatik hipotansiyon, taşikardi; SSGİ'leri ortostatik hipotansiyon, hafif bradikardi ve QT aralığı uzaması gibi ileti anormallikleri, selektif serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) kalp atış hızında ve sistemik kan basıncında hafif bir artışa, monoamin oksidaz inhibitörleri hipertansiyon ve taşikardi gibi kardiyovasküler etkilere sebep olabilirler (104). İtalya'da 2008-2010 yılları arasında kardiyovasküler hastalığı nedeniyle hastaneden taburcu edilen 65 yaş ve üzeri yaşlı hastaların antidepresan tedavisi ve kardiyovasküler olay-

la hastaneye yatış riski arasındaki ilişkiyi değerlendirildiği bir çalışmada, 97.739 yaşlı hastanın izlem sırasında hastaneye yattığı gözlemlenmiştir. Yaşlı hastaların %22,1'inin daha önceden antidepresan ilaç kullandığı saptanmıştır ve takip sırasında yaşlıların %5,6'sının SSGİ, %3'ünün atipik antidepresan, %0,3'ünün ise trisiklik antidepresan kullanmaya başladığı tespit edilmiştir. SSGİ ve atipik antidepresan kullanımının inme, aritmi ve kalp yetmezliği riskini arttırdığı ve herhangi bir antidepresanın mevcut kullanımı ile artmış bir kalp yetmezliği riski saptanmıştır (105). Amitriptilin, imipramin, klomipramin, maprotilin, trimipramin, doksepin gibi antidepresanların kabızlık, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, kardiyak iletim anormallikleri, bilinç bulanıklığı, deliryum, huzursuzluk, düşme gibi yan tesirleri nedeniyle yaşlılarda kullanımı uygun değildir (106). Trisiklik antidepresanların advers ilaç reaksiyonlarının SSGİ ve SNGİ'lere göre yüksek olması nedeniyle birinci basamak antidepresan tedavide trisiklik antidepresanların başlatılması sakıncalıdır. Demans ve glokom hastalarında, kardiyak ileti anormallikleri olan hastalarda, prostat hastalarında veya önceden idrar retansiyonu öyküsü olanlarda trisiklik antidepresan ilaç kullanımı bu durumları daha da kötüleştirebilmektedir (107).

5.4. Benzodiazepinler

Yaşlılar BDZ kullanan hastalar arasında en büyük grubu oluşturmakta ve yaşlılarda BDZ kullanımı giderek artmaktadır. Bu ilaç grubu anksiyete bozuklukları, insomnia, status epileptikus ve yoksunluk semptomlarının tedavisiyle birlikte santral etkili kas gevşetici ve antikonvülsan olarak kullanılmaktadırlar. Yaşlılarda en çok anksiyete ve uyku bozuklarının tedavisinde reçete edilmekte olup, ciddi yan tesirlere ve bağımlılık yapma potansiyeline sahiptirler. İlerleyen yaşla birlikte, BDZ'lerin santral sinir sistemi üzerine etkilerine, neden oldukları sedasyon ve ortostatik hipotansiyona duyarlılık artmıştır (108)

Vücut yağ oranının yaşlılıkta artmış olması, BDZ'ler gibi lipofilik ilaçların dağılım hacminlerinin artmasına ve yarılanma ömürlerinin uzamasına neden olmaktadır (109). Yaşlı hastalarda, diazepam ve alprazolam faz I enzimleri tarafından aktif metabolitlere dönüşerek daha uzun bir etki süresine sahip olabilirken, lorazepam ve oksazepam inaktif metabolitlere konjugasyona uğrar ve bu ilaçların etki süresi yaş ile değişmez (110).

BDZ'ler yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk, deliryum, düşme, kırık ve motorlu araç kazası riskini artırmaktadır. Bu ilaç grubu 2019 AGS Beers Kriterleri'nde potansiyel uygunsuz ilaçlar olarak kabul edilmiştir (59).

Fransa'da kronik polifarmasiye (5 veya daha fazla ilacın 6 ay boyunca günlük kullanımı) ve kronik hiperpolifarmasiye (≥ 10 ilaçların 6 ay boyunca günlük kullanımı) sahip orta yaşlı (45-65 yaş) ve yaşlı bireylerin (≥ 65 yaş) potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımlarının araştırıldığı bir

çalışmada, 65 yaş ve üzeri 117.545 yaşlı bireyin polifarmasi prevalansının %23,7, hiperpolifarmasi prevalansı ise %2,4 olduğu ve yaşlıların %64,8'inin en az bir kronik potansiyel olarak uygunsuz ilaca sahip olduğu gözlemlenmiştir. En sık görülen PUİ'lerden kısa ve orta etkili BDZ'ler polifarmasi söz konusu olan yaşlı yetişkinlerin %13,7'sinde; kronik hiperpolifarmasi olan yaşlı yetişkinlerin %23'ünde saptanmıştır (111).

Tseng ve ark. tarafından 2003-2012 yılları arasında poliklinik ortamında oral BDZ veya z-hipnotik kullanmaya başlayan 65 yaş ve üstü 260 502 yaşlı bireyin demans gelişim riskinin değerlendirildiği bir çalışmada ise BDZ veya z-hipnotikleri kullanmayanlara göre uzun etkili (yarı ömür ≥ 20 saat) BDZ kullanan yaşlıların %47 oranında, kısa etkili BDZ'leri (yarılanma ömrü <20 saat) kullananların %98 oranında ve z-hipnotikleri kullananların %79 oranında daha yüksek demans riski taşıdıklarını tespit etmişlerdir. Uzun etkili BDZ + kısa etkili BDZ + z-hipnotik kombinasyonunu kullanan yaşlılarda demans riski, kullanmayanlara göre 4,79 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (112).

BDZ'ler uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi / yürüyüş bozukluğu gibi yan tesirleriyle düşmeye neden olmaktadır. Izza ve ark. tarafından huzurevinde yaşayan 1655 yaşlı bireyde polifarmasi prevalansının %62 olduğu ve gözlem süresinde yaşlıların %31'inin düşme öyküsü belirlenmiştir. Bu kişilerde, polifarmasi ve psikotrop ilaç reçetelerinin yaygın olduğu ve artan düşme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Benzodizepin ve antidepresan ilaç kullanan yaşlılarda antipsikotik ilaç kullanmayanlara göre düşme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (53).

5.5. Oral Antikoagülanlar

Vitamin K antagonistleri (VKA) atriyal fibrilasyon (AF), kardiyoembolik inme, non-valvüler ve valvüler kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği, venöz tromboemboli hastalıkları ve periferik arter hastalığı gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (113).

Varfarin %99 kadar yüksek oranda albümine bağlanan bir ilaç olup, bu proteine bağlanan diğer ilaçlar tarafından serbest hale gelebilmektedir. Bu şekilde dar bir terapötik indekse sahip bu ilacın serbest fraksiyonunun artacağı ve potansiyel olarak kanama riskini daha sık ortaya çıkacağı anlamına gelmektedir (110). Antikoagülan ilaçlar yaşlılarda gençlere kıyasla benzer plazma varfarin konsantrasyonlarında aktif K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini daha fazla inhibe etmektedir (114). Varfarinin daha güçlü metaboliti olan S-izomeri, CYP2C9 tarafından metabolize edilmektedir. Bu enzimi inhibe eden amiodaron, flukonazol, fluvastatin, izoniazid ve sertralin ilaçlar varfarinin etkisini şiddetlendirmektedir. Rifampin gibi CYP 2C9 indükleyicileri ise varfarinin etkisini inhibe etmektedir. Varfarinin R-izomeri ise CYP 1A2 ve CYP 3A4 enzimleri tarafından

metabolize edilmektedir. Kinolonlar CYP 1A2'yi ve makrolidler ise CYP 3A4'ü inhibe eder. Besinlerle varfarin etkileşime bakıldığında zaman yüksek K vitamini içerikli gıdalar, multivitamin takviyesi antikoagülan etkiyi azaltabilirken greyfurt suyu antikoagülan etkiyi arttırabilmektedir (115). Varfarinin NSAİİ, amiodaron, siprofloksasin, makrolidler (azitromisin hariç) ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi ilaçlarla etkileşimi artan kanama riskine neden olmaktadır. Yaşlılarda varfarin ile bu ilaçların birlikte kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır eğer birlikte kullanılırsa INR yakından izlenmelidir (59). Yaşlanmayla gelişen fizyolojik değişiklikler, komorbiditeler ve eş zamanlı ilaçlar, yaşlı hastalarda VKA yönetimini zorlaştırmakta ve artan advers olay riski ile ilişkilidir (116). VKA ana komplikasyonu kanama olmakla birlikte cilt nekrozu, gangren ve mor ayak parmağı sendromu gibi komplikasyonları da bulunmaktadır. VKA'ların uzun süreli uygulanmasıyla ilişkili olduğu bildirilen advers olaylar arasında vasküler kalsifikasyon, antikoagülasyonla ilişkili nefropati ve osteoporoz yer almaktadır (117).

Yapılan bir çalışmada oral antikoagülasyon tedavisi alan 1691 yaşlı hastada polifarmasi prevalansı %84,1 olarak tespit edilmiştir. 5 veya daha fazla ilaç alan hastalarda VKA ile birlikte alındığında INR düzeyini etkileyen en sık kullanılan ilaçlar %72,9 oranında diüretikler, %46,6 oranında statinler ve %19,9 oranında düşük doz asetilsalisilik asit olarak saptanmıştır. VKA ile birlikte kullanıldığında INR'yi ve kanama riskini arttıran ilaçlardan statinler 5-8 ilaç kullanan hastalarda %35,9, ≥ 9 ilaç kullanan hastalarda %58,7; trombosit agregasyon inhibitörleri ise 5-8 ilaç kullanan hastalarda %14 ve ≥ 9 ilaç kullanan hastalarda %32,6 oranında kullanıldığı belirlenmiştir. INR'yi azaltan ve tromboembolik olay riskini arttıran ilaçlarda ise diüretiklerin 5-8 ilaç kullanan hastalarda %59,4, ≥ 9 ilaç kullanan hastalarda ise %88,1 oranıyla en sık kullanılan ilaç olarak saptanmıştır. Polifarmasi ile ilişkili olarak antikoagüle hastaların kanama, hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde önemli ölçüde artış gösterdiği ayrıca ek ilaç başına kanama riskinin %4 oranında arttığı tespit edilmiştir (118).

AF'si olan yaşlı hastalarda non vitamin K oral antagonistler (NOAK) ve VKA etkililiğinin ve güvenliğinin değerlendirildiği bir meta analizde, NOAK'ların VKA'lara göre daha düşük inme ve sistemik emboli, intrakraniyal kanama, hemorajik inme ve ölümcül kanama riski ile ilişkili olduğu ancak gastrointestinal kanamaları arttırdığı tespit edilmiştir. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ile karşılaştırıldığında majör kanama riskini artırabilirken, apiksaban, dabigatran ile karşılaştırıldığında majör kanama riskini azalttığı gözlemlenmiştir (119).

Polifarmasi, AF'si olan hastalarda yaygındır ve antitrombotik tedavinin güvenliğini ve etkinliğini etkileyebilecek ilaç etkileşimleri riski dü-

şünüldüğünde ek bir zorluk çıkarmaktadır. Atrial Fibrilasyonda İnme ve Diğer Tromboembolik Olaylarda Azalma İçin Apiksaban (ARISTOTLE) ve Atrial Fibrilasyonda Emboli Denemesi (ROCKET AF) gibi AF araştırmalarının sistematik bir inceleme ve meta-analizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada polifarmasi prevalansının apiksaban, rivaroksaban veya varfarin alan toplam 32 465 katılımcının, %55'i 5-9 ilaç ve %16'sı ≥ 10 ilaç kullanmıştır. ARISTOTLE 'de polifarmasi prevalansı %77 oranında iken ROCKET-AF 'de ise %64 oranında tespit edilmiştir. Polifarmasi olan hastaların polifarmasi olmayanlara göre daha yaşlı olma eğiliminde ve daha sıklıkla diyabet, KOAH ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelere sahip olduğu saptanmıştır. 0-4 ilaç kullanan, 5-9 ilaç kullanan ve ≥ 10 ilaç kullanan hastalarda eşlik eden ilaç sayısı arttıkça daha yüksek mortalitenin ve majör kanamanın görüldüğü gözlemlenmiştir. NOAK'larla (P-glikoprotein / CYP3A4 inhibitör) etkileşen ilaçlar hastaların %20'si tarafından kullanılmıştır. Birden fazla kombine P-gp ve CYP3A4 ile etkileşimli ilaç kullanımı ARISTOTLE çalışmasında polifarmasi olan hastaların %24'ünde ve ROCKET-AF çalışmasında polifarmasi olan hastaların %21'inde tespit edilmiştir. Rivaroksaban ile 1 kombine P-gp ve CYP3A4 inhibitörü kombinasyonunun varfarin ile karşılaştırıldığında daha yüksek kanama riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (120).

Apiksaban, dabigatran ve rivaroksabana göre renal atılımı daha düşük olduğundan, genellikle yaşlı yetişkinler için tercih edilen ajan olarak kabul edilmektedir. Son dönem böbrek hastalığı olanlar için apiksaban veya varfarin kullanımı daha akılcıdır (121).

5.KAYNAKLAR

1. **Beard JR, Officer AM, Cassels AK.** The World Report on Ageing and Health. *Gerontologist*, **2016**; 56 Suppl 2: S163-6.
2. World Health Organization Scientific Group. *Psychogeriatrics: Report of a WHO scientific group*. WHO, 1972.
3. World Health Organization. Men, ageing and health : achieving health across the life span. World Health Organization, **2001**. <https://iris.who.int/handle/10665/66941>
4. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing **2020** Highlights: Living arrangements of older persons. ST/ESA/SER.A/451.2020
5. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılar, Elderly Statistics, **2023**
6. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. World Health Organization, **2019**.WHO/UHC/SDS/2019.11.
7. **Varghese D, Ishida C, Haseer Koya H.** Polypharmacy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2021**
8. **Başer DA, Gümüştakım RŞ.** Birinci basamakta yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı: Bir kırsal alan örneği. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, **2019**; 23(1), 2-8.
9. **Khezrian, M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK.** "An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy." *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **2020**; 11: 2042098620933741.
10. **Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME.** Polifarmasi.*Klinik Gelişim*, **2012**; 25.3: 18-23.
11. **Değer Bayram V.** Yaşlılık, Polifarmasi, Akılcı İlaç Kullanımı ve Önemi. *Geriatrye Disiplinler Arası Yaklaşım*. İstanbul: Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları. **2019**: 210-231.
12. **Pazan F, Wehling M.** Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. **2021**; 12(3):443-452.
13. **Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E.** Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. **2018**; 78:213-220.
14. **Cadenas R, Díez MJ, Fernández N, García JJ, Sahagún AM, Sierra M, López C, Susperregui J, Díez R.** Prevalence and Associated Factors of Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. **2021**; 18(4):2037.

15. **Kurt M, Akdeniz M, Kavukcu E.** Assessment of Comorbidity and Use of Prescription and Nonprescription Drugs in Patients Above 65 Years Attending Family Medicine Outpatient *Clinics. Gerontol Geriatr Med.* **2019**; 6;5:2333721419874274.
16. **Öztürk Z, Uğraş KG.** Drug use and polypharmacy in elderly patients. *Tepecik Eğit Hast Derg.* **2017**; 27(2): 103-108
17. **Dişçigil G, Tekinç N, Anadol Z, Bozkaya AO.** Toplum içinde yaşayan ve bakımevlerinde kalan yaşlılarda polifarmasi. *Türk J Geriatrics* **2006**; 9: 117-21.
18. **Elkin N.** “Yaşlılarda Polifarmasi ve Akılcı İlaç Kullanımına Aile Hekimliği Yaklaşımı.” *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2020**; 11: 279-290.
19. **Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D.** Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician.* **2019**; 100(1):32-38.
20. **Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, As-sari S.** Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open.* **2016**;24;6(3): e010989.
21. **Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M.** The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging*,**2007**; 2(3):401-12
22. **McLean AJ, Le Couteur DG.** Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, **2004**; 56(2):163-84.
23. **Aggarwal P, Woolford SJ, Patel HP.** Multi-Morbidity and Polypharmacy in Older People: Challenges and Opportunities for Clinical Practice. *Geriatrics (Basel)*, **2020**; 28;5(4):85.
24. **Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, Salerno F, Pasina L, Franchi C, Iorio A, Marcucci M, Corrao S, Licata G, Mannucci PM.** Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*, **2011**; 22(6):597-602.
25. **Aydos RT.** Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. Eğitimciler için Eğitim Rehberi. Yaşlı Sağlığı Modülleri. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Anıl Matbaacılık AŞ, Ankara, **2011**; Bölüm: 37, 413-24.
26. **Bozkurt E, Parlar A, & Arslan SO.** Yaşlı hastalarda uygunsuz ilaç kullanımının incelenmesi ve polifarmasi varlığı. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2019**; 5(1), 1254-1266.
27. **Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA.** Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016; 67:130-8.
28. **Kutsal YG.** Yaşlılarda Çoklu İlaç Kullanımı.*Türk Geriatri Dergisi* **2006**; 37-44.

29. **Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thompson A, Payne K, Guthrie B.** Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. **2015**; 11;350:h949.
30. **Rochon PA, Gurwitz JH.** Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. **1997**; 25;315(7115):1096-9.
31. **Rochon, P. A., & Schmader, K. E.** Drug prescribing for older adults. **2019**; *Site Internet: www. upto date. com*.
32. **Liacos, M., Page, A. T., & Etherton-Beer, C.** Deprescribing in older people. *Australian prescriber*, **2020**; 43(4), 114.
33. **Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER.** Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. **2014**;13(1):57-65.
34. **Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M.** Pharmacological Interactions in the Elderly. *Medicina (Kaunas)*, **2020**; 28;56(7):320.
35. **Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P.** Drug-Drug Interactions in Elderly Patients with Potentially Inappropriate Medications in Primary Care, Nursing Home and Hospital Settings: A Systematic Review and a Preliminary Study. *Pharmaceutics*. **2021**; 16;13(2):266.
36. **Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA.** Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Med*. **2012**; 125(6):529-37.e4.
37. **Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL.** Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. **2011**; 24;365(21):2002-12.
38. **Nobili A, Garattini S, Mannucci PM.** Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb*. **2011**; 27: 28-44.
39. **Fernández A, Gómez F, Curcio CL, Pineda E, Fernandes de Souza J.** Prevalence and impact of potentially inappropriate medication on community-dwelling older adults. *Biomedica*. **2021**; 19;41(1):111-122.
40. **Arslan ŞE, Dağcıoğlu BF.** Uygunsuz İlaç Kullanımı Açısından 2015 ve 2019 AGS Beers Kriterleri Arasında Klinik Olarak Anlamlı Fark Var mı: Kesitsel Bir Çalışma. *Ankara Med J*, **2020**; (4):1027-1040
41. **Unutmaz, G. D., Soysal, P., Tuven, B., & Isik, A. T.** Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clinical interventions in aging*. **2018**;
42. **Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT.** Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging*. **2018**; 13: 1899-1905.
43. **Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP.** Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*, **2019**;

12;394(10206):1365-1375.

44. **Arslan M, Keskin Arslan E, Koç EM, Sözman MK, Kaplan YC.** Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde kırılabilirlik ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişki. *Med Bull Haseki*, **2020**; 58: 33-41.
45. **Maher, D., Ailabouni, N., Mangoni, A. A., Wiese, M. D., & Reeve, E.** Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **2021**; 17(1), 41-52.
46. **Hilmer SN, Gnjidic D.** Prescribing for frail older people. *Australian prescriber*, **2017**; 40(5): 174–178.
47. **Kondakcı DD, Kılavuz A.** Geriatrik bireylerde düşme riskinin değerlendirilmesi. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, **2020**; 13(1), 56-63.
48. World Health Organization. Ageing, and Life Course Unit. *WHO global report on falls prevention in older age*. World Health Organization. **2008**
49. **Moreland B, Kakara R, Henry A.** Trends in nonfatal falls and fall-related injuries among adults aged ≥ 65 years—United States, 2012–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **2020**; 69(27);875–881
50. **Terroso M, Rosa N, Marques AT, Simoes R.** Physical consequences of falls in the elderly: a literature review from 1995 to 2010. *European Review of Aging and Physical Activity*, **2014**; 11(1), 51-59.
51. **Yerlikaya T.** Geriatrik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. *Geriatriye Disiplinler Arası Yaklaşım*. İstanbul: Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları. **2019**;464-487
52. **Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K.** Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*, **2017**; 16;7(10): e016358.
53. **Izza MAD, Lunt E, Gordon AL, Gladman JRF, Armstrong S, Logan P.** Polypharmacy, benzodiazepines, and antidepressants, but not antipsychotics, are associated with increased falls risk in UK care home residents: a prospective multi-centre study. *Eur Geriatr Med*, **2020**; 11(6):1043-1050.
54. **Maly J, Dosedel M, Vosatka J, MalaLadova K, Kubena AA, Brabcova I, Vlcek J.** Pharmacotherapy as major risk factor of falls—analysis of 12 months experience in hospitals in South Bohemia. *J Appl Biomed*, **2019**;17(1), 53-60.
55. **Machado-Duque ME, Castaño-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodríguez A, González-Montoya A, Machado-Alba JE.** Drugs With Anticholinergic Potential and Risk of Falls With Hip Fracture in the Elderly Patients: A Case-Control Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, **2018**; 31(2):63-69.
56. **Marks R.** Hip fracture epidemiological trends, outcomes, and risk factors, 1970-2009. *Int J Gen Med*, **2010**; 8;3:1-17.

57. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: *WHO Guidelines*, **2019**
58. **Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA.** Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, **2019**; 22;322(16):1589-1599
59. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, **2019**; 67(4):674-694.
60. **Ruangritchankul S, Peel NM, Hanjani LS, Gray LC.** Drug related problems in older adults living with dementia. *PLoS One*, **2020**; 31;15(7):e0236830.
61. **Sköldunger A, Fastbom J, Wimo A, Fratiglioni L, Johnell K.** Impact of Inappropriate Drug Use on Hospitalizations, Mortality, and Costs in Older Persons and Persons with Dementia: Findings from the SNAC Study. *Drugs Aging*, **2015**; 32(8):671-8.
62. **Işık AT, Çelik T.** *Geriatrı Pratiğinde İlaç Tedavisi*.1.Basım, İzmir: O'Tıp Kitabevi ve Yayıncılık, **2015**: 84-107
63. **Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA.** A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med*, **2005**; 11;165(7):808-13.
64. **Na HR, Cho ST.** Relationship between Lower Urinary Tract Dysfunction and Dementia. *Dement Neurocogn Disord*, **2020**; 19(3):77-85.
65. **Savran M, Aşcı H, Şengeze N, Önal Ö, Demirci S.** The Potential Drug-Drug Interactions in Alzheimer Patients' Treatment. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2019**; 10(4), 381-388.
66. **Pilková A.** Proton pump inhibitors from clinical pharmacists point of view. *Cas Lek Cesk*, **2019**; 158(7-8):282-288.
67. **Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer M, Azoulay L.** Trends in acid suppressant drug prescriptions in primary care in the UK: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*, **2020**; 7;10(12):e041529.
68. **Arı, Cumhur H, et al.** "Sakarya'daki Aile Hekimliği Uygulamalarından Elde Edilen Proton Pompa İnhibitörleri Reçete Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi." *Journal of Human Rhythm* **2020**; 6.3: 138-146.
69. **Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S.** Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*, **2018**; 30;24(2):182-196.
70. **Voukelatou P, Vrettos I, Emmanouilidou G, Dodos K, Skotsimara G, Kontogeorgou D, Kalliakmanis A.** Predictors of inappropriate proton pump inhibitors use in elderly patients. *Current gerontology and geriatrics research*, **2019**; :1-5

71. **İspiroğlu M, Gişi K, Kantarçeken B.** Proton Pompa İnhibitörlerinin Uzun Dönem Kullanımındaki Etkileri. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*,**2020**; 15(3), 76-81.
72. **Cardona-Ospina, Jaime A., et al.** “Evidence based medicine perspective on long-term adverse effects of proton pump inhibitors.” *Revista Colombiana de Gastroenterologia* **2016**; 31(4), 403-408.
73. **Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, Melzer D, Ble A.** Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, **2018**; 66(7):1332-1338.
74. **Moayyedi, Paul, et al.** “Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin.” *Gastroenterology* **2019**; 157 (3) :682-691.
75. **Johnston CB, Dagar M.** Osteoporosis in Older Adults. *The Medical Clinics of North America*, **2020**; 104(5), 873-884.
76. **Thong BKS, Ima-Nirwana, S., & Chin, K. Y.** Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *International journal of environmental research and public health*, **2019**; 16(9): 1571.
77. **Kim JJ, Jang EJ, Park J, Sohn HS.** Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based case-control study. *Plos one*, **2020**; 15(7), e0235163.
78. **Geevasinga N, Kairaitis L, Rangan GK, Coleman PL.** Acute interstitial nephritis secondary to esomeprazole. *Med J Aust*, **2005**; 7;182(5):235-6.
79. **Alp A, Ersan S.** Yaşlılarda Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Renal Fonksiyonlarla İlişkisi. **2020**; 14(3): 403 – 406
80. **Ben-Eltriki M, Green CJ, Maclure M, Musini V, Bassett KL, Wright JM.** Do proton pump inhibitors increase mortality? A systematic review and in-depth analysis of the evidence. *Pharmacol Res Perspect*, **2020**; 8(5):e00651.
81. **Chen, Liang-Yu, et al.** “Clinical Use of Acid Suppressants and Risk of Dementia in the Elderly: A Pharmaco-Epidemiological Cohort Study.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **2020**; 17(21): 8271.
82. **Little MO.** Updates in nutrition and polypharmacy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **2018**; 21(1):4-9.
83. **Zdilla MJ.** Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B12 Depletion. *Clin Diabetes*, **2015**; 33(2):90-5.
84. **Borsheski R, Johnson QL.** Pain management in the geriatric population. *Mo Med*, **2014**; 111(6):508-11.

85. **Abdu N, Mosazghi A, Teweldemedhin S, Asfaha L, Teshale M, Kibreab M, Anand IS, Tesfamariam EH, Russom M.** Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. *PLoS One*, **2020**; 9;15(10):e0238868.
86. **Marttinen, Maiju K., et al.** “Analgesic purchases among older adults—a population-based study.” *BMC Public Health*, **2021**; 21(1), 1-11.
87. **Balbaloğlu Ö.** 65 yaş üstündeki bireylerin ağrı kesici kullanım sıklığı ve özellikleri. *Bozok Tıp Dergisi*, **2017**; 7(2):7-13.
88. **Baspınar MM, Basat O.** Evaluation of the Rational Analgesic use in elderly adults: A cross-sectional study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **2020**; 36(5), 1063.
89. **Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Menditto E, Scuteri A, Tari M, , ... & Trifiro G.** Analgesic drug use in elderly persons: A population-based study in Southern Italy. *PloS one*, **2019**; 14(9), e0222836.
90. **McDonald DD.** Predictors of gastrointestinal bleeding in older persons taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results from the FDA adverse events reporting system. *J Am Assoc Nurse Pract*, **2019**; 31(3):206-213.
91. **Kim S, Joo KW.** Electrolyte and acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*, . **2007**; 5(2), 116.
92. **Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD.** Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*, **2019**; 41(1):124-130.
93. **Mukete BN, Ferdinand KC.** Polypharmacy in Older Adults With Hypertension: A Comprehensive Review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. **2016**;18(1):10-8.
94. **Thomas MC.** Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs--the triple whammy. *Med J Aust*, **2000**; 21;172(4):184-5.
95. **Sultana J, Spina E, Trifirò G.** Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, **2015**; 11(6):883-92.
96. **Preskorn SH.** Drug-drug Interactions in Psychiatric Practice, Part 1: Reasons, Importance, and Strategies to Avoid and Recognize Them. *J Psychiatr Pract*, **2018**; 24(4):261-268.
97. **Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, Gallo PF, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Bernabei R, Landi F.** SHELTER Project. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **2012**; 67(6):698-704.

98. **Kratz T, Diefenbacher A.** Psychopharmacological Treatment in Older People: Avoiding Drug Interactions and Polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int*, **2019**; 22;116(29-30):508-518.
99. **Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S.** Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics*, **2014**; 14(4):261-8.
100. **Simon LV, Keenaghan M.** Serotonin Syndrome. 2021 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2021** Jan].
101. **Cooper BE, Sejnowski CA.** Serotonin syndrome: recognition and treatment. *AACN Adv Crit Care*, **2013**; 24(1):15-20; quiz 21-2.
102. **van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI.** Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. **2001**; 22;323(7314):655-8.
103. **Bhattacharjee S, Lee JK, Patanwala AE, Vadieli N, Malone DC, Knapp SM, Lo-Ciganic WH, Burke WJ.** Extent and Predictors of Potentially Inappropriate Antidepressant Use Among Older Adults With Dementia and Major Depressive Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, **2019**; 27(8):794-805.
104. **Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S.** Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent*, **2013**; 28;8(4):169-76.
105. **Biffi, A., Rea, F., Scotti, L., Lucenteforte, E., Vannacci, A., Lombardi, N., ... & Corrao, G.** Antidepressants and the risk of cardiovascular events in elderly affected by cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy. *Journal of clinical psychopharmacology*, **2020**; 40(2), 112-121.
106. **Öztop KE, Aykaç V, & Varım P.** Yaşlılarda Kullanılması Uygun Olmayan İlaçlar: Priscus Listesi. *Journal of Human Rhythm*, **2018**; 4(2), 104-110.
107. **O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P.** STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*, **2015**; 44(2):213-8.
108. **Gupta A, Bhattacharya G, Balaram K, Tampi D, & Tampi RR.** Benzodiazepine use among older adults. **2021**; 5-8.
109. **Shi S, Mörike K, Klotz U.** The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*, **2008**; 64(2):183-99.
110. **Sera LC & McPherson, M. L.** Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clinics in geriatric medicine*, **2012**; 28(2), 273-286.
111. **Guillot J., Maumus-Robert, S., Marceron A, Noize P, Pariente A, Bezin, J.** The Burden of Potentially Inappropriate Medications in Chronic Polypharmacy. *Journal of clinical medicine*, **2020**; 9(11), 3728.

112. **Tseng LY, Huang ST, Peng LN, Chen LK, Hsiao FY.** Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics*, **2020**; 17(1):156-164
113. **Zirlik A, Bode C.** Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Apr;43(3):365-379.
114. **Mangoni A, Jansen P, Jackson S.** Clinical pharmacology of ageing. *Prescribing For Elderly Patients*, **2009**; 1-12.
115. **Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS.** Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, **2005**; 23;165(10):1095-106.
116. **Bauersachs RM, Herold J.** Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. *Hamostaseologie*, **2020**; 40(1):74-83.
117. **Agno W, Donadini M.** Breadth of complications of long-term oral anticoagulant care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, **2018**; 30;2018(1):432-438.
118. **Eggebrecht, Lisa, et al.** "Relevance of polypharmacy for clinical outcome in patients receiving vitamin K antagonists." *Journal of the American Geriatrics Society*, **2019**; 67(3): 463-470.
119. **Silverio A, Di Maio M, Prota C, De Angelis E, Radano I, Citro R, Carrizzo A, Ciccarelli M, Vecchione C, Capodanno D, Galasso G.** Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, **2021**; 9;7(F11):f20-f29.
120. **Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, van Weert HCPM, Lopes RD.** Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*; **2019**; 33(5):615-62.
121. **Disdier Moulder MP, Hendricks AK, Ou NN.** Towards appropriate polypharmacy in older cardiovascular patients: How many medications do I have to take?. *Clinical cardiology*, **2020**; 43(2), 137-144

”

BÖLÜM 2

SİTOKİNLER VE SAĞLIKTAKİ ROLLERİ

Murat ARI¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi Aydın Adnan Menderes Üniversitesi OR-
CID: 0000-0002-1504-7050

Giriş

Sitokinler, bağışıklık sisteminde ve vücudun diğer bölgelerinde hücreler arası iletişimi sağlayan proteinlerdir. Bağışıklık yanıtının düzenlenmesi, inflamasyonun kontrolü ve hücre büyümesi gibi birçok biyolojik süreçte kritik rol oynarlar (Nororoiha vd., 1995). Hem sağlıkta hem de hastalıkta sitokinlerin rolü, bunların denge içinde tutulmasına bağlıdır; çünkü aşırı veya yetersiz sitokin üretimi çeşitli hastalıklara yol açabilir. Sitokinler, immün/inflamatuvar yanıt veren hücrelerin aktivitelerinin artırılması amacıyla uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenen peptid ya da glikoprotein yapısında bulunan maddeler olarak tanımlanır. Molekül ağırlıkları çok düşüktür (Waldmann, 2018).

Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler, bağışıklık sistemi ve diğer fizyolojik süreçlerde hücreler arası iletişimi sağlayan proteinlerdir. Birçok biyolojik işlevi düzenlerler ve vücut homeostazının korunmasında kritik rol oynarlar. Sitokinler, bağışıklık, inflamasyon ve hematopoezi yönlendiren ve regüle eden küçük çaptaki protein yapılarıdır. Uyarılmış olan hücreler tarafından çok kısa zamanda salgılanabilirler, ancak depolanmazlar. Genel olarak uzun olmayan mesafelerde, uzun olmayan zaman aralıklarında ve oldukça düşük yoğunluklarda hareket ederler (her zaman olmasa da). Hücre davranışlarını farklı hale getirmek için (gen ekspresyonu), genellikle tirozin kinazlar aracılığıyla ikinci habercilerle sinyal ileten belirli membran reseptörlerine bağlanarak işlev gösterirler. Çeşitli hücreler tarafından üretilebilirler ve farklı hücrelerde etkili olabilirler (pleiotropik). Aynı zamanda birbirine benzer etkiler de gösterebilirler (redundant). Kendi aralarında agonist ya da antagonist etkileşimler de yapabilirler. Polipeptid yapıdaki hormonların yaptığı gibi, hedef hücreler üzerindeki özel olan reseptörlere bağlanmayı gerçekleştirerek görevlerini yapabilirler. Genel itibarıyla parakrin, otokrin, ve endokrin özelliklik göstererek etki edebilme özelliğine sahiptirler (Liu vd., 2021).

Sitokinlerin Genel Etkileri

-Lenfoid sistemdeki hücrelerin çoğalmasını ve aynı zamanda farklılaşmasını gerçekleştirirler.

-İnflamasyonda görev yapan hücreleri baz mekanizmalarla aktive ederek reaksiyonun olduğu bölgeye taşırlar.

-Yara iyileşmesi gibi önemli bir olayı gerçekleştirirler.

-Kemik iliğinde etki göstererek hematopoietik düzenlemeyi sağlarlar.

-Embriyogenezi ve aynı zamanda sinir sisteminin gelişimine katkı yaparlar.

-Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımında rol oynarlar.

-Antiviral özellikleri de vardır (Wang vd., 2023; Inglot, 1997).

Sitokinlerin Sınıflandırılmaları

Sitokinler, hücrelerarası sinyal iletiminde rol oynayan proteinlerdir. Farklı biyolojik süreçlerine göre, gösterdikleri fonksiyonelliklere ve kaynaklarına göre çeşitli kategorilere ayrılırlar. Fakat başka hücreler tarafından üretilibilmeleri ve aynı zamanda pek çok değişik hücreyi etkileyebilmelerinden dolayı sınıflandırma yaparken bazı sınırlamalar olabileceği de unutulmamalıdır (Inglot, 1997).

1.Fonksiyonlarına göre sınıflandırma

Proinflamatuvar sitokinler: Enflamasyonu tetikleyen sitokinlerdir. Örnekler: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ .

Antiinflamatuvar sitokinler: Enflamasyonu baskılayan veya düzenleyen sitokinlerdir. Örnekler: IL-10, IL-4, TGF- β .

Hematopoetik sitokinler: Kan hücrelerinin üretiminde rol oynayan sitokinlerdir. Örnekler: IL-3, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör).

Kemotaktik sitokinler (kemokinler): Hücrelerin belirli bölgelere göç etmesini sağlayan sitokinlerdir. Örnekler: CCL2, CXCL8 (IL-8) (Dinarello, 1996; Lo vd., 1999).

2. Yapısal Özelliklerine Göre Sınıflandırma

İnterlökinler (IL): Bağışıklık hücreleri arasındaki iletişimi düzenleyen sitokinlerdir. Çoğunlukla lenfositler tarafından salgılanır. Örnekler: IL-1, IL-2, IL-6.

İnterferonlar (IFN): Antiviral yanıtı tetikleyen ve immün sistemi düzenleyen sitokinlerdir. Örnekler: IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

Tümör nekroz faktörleri (TNF): Hücre ölümünü ve enflamasyonu kontrol eden sitokinlerdir. Örnek: TNF- α .

Koloni uyarıcı faktörler (CSF): Hematopoetik kök hücrelerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını teşvik ederler. Örnekler: G-CSF, GM-CSF (Meagher vd., 2001; Beyzaee vd., 2022).

3. Etki Alanlarına Göre Sınıflandırma

Otokrin sitokinler: Salgılandıkları hücreyi etkilerler. Örnek: IL-2, bazı büyüme faktörleri

Parakrin sitokinler: Yakındaki hücreleri etkilerler. Örnek: TNF- α , IL-1

Endokrin sitokinler: Dolaşım sistemi aracılığıyla uzak hücrelere etki ederler. Örnek: IL-6 (Grivennikov vd., 2010; Zhang & Ann, 2007).

4. Etki Ettikleri Hücre Tiplerine Göre Sınıflandırma

Lenfokinler: Lenfositler tarafından salgılanan sitokinler. Örnekler: IL-2, IFN- γ .

Monokinler: Monosit ve makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler. Örnekler: TNF- α , IL-1.

Kemokinler: Hücre göçünü düzenleyen sitokinlerdir. Örnekler: IL-8, CCL5 (Karmali vd., 2013; Nachbaur vd., 1991).

Sitokinlerle İlişkili Hastalıklar

Sitokinlerle ilişkili hastalıklar, sitokinlerin aşırı üretimi, yetersiz üretimi veya dengesiz dağılımı nedeniyle ortaya çıkan çeşitli sağlık sorunlarını içerir. Bu hastalıklar genellikle bağışıklık sisteminin aşırı veya yetersiz tepkisi sonucu gelişir. Sitokinler ile ilişkili bazı önemli hastalıkları aşağıdaki başlıklarda sıralayabiliriz (Nachnaur, 1991).

1. Kronik Enflamatuvar Hastalıklar

Romatoid Artrit: TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar özellikte olan sitokinlerin aşırı üretimi, eklem hasarına ve kronik inflamasyona yol açar.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBD): Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit gibi durumlar, IL-12, TNF- α ve diğer sitokinlerin dengesizliği ile ilişkilidir.

2. Otoimmün Hastalıklar

Multiple Skleroz: Pro-inflamatuvar sitokinler, merkezi sinir sisteminde inflamasyona ve myelin hasarına neden olur.

Tip 1 Diyabet: T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımını başlatır.

3. Kanser

Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma: Sitokinlerin aşırı üretimi veya düzensizliği, lenfatik sistemdeki hücrelerin kontrolsüz büyümesine yol açabilir.

Bazı solid tümörler: Sitokinler, tümör mikroçevresinde tümör büyümesini ve metastazı etkileyebilir. Örneğin, IL-6 bazı kanser türlerinde tümör büyümesini teşvik edebilir.

4. Enfeksiyonlar ve Sepsis

Sepsis: Enfeksiyon sonucu ortaya çıkan aşırı sitokin üretimi, vücutta yaygın inflamasyona ve organ yetmezliğine yol açabilir (sitokin fırtınası).

Viral Enfeksiyonlar: Örneğin, COVID-19 hastalarında IL-6 ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi, ciddi inflamatuvar yanıtlar ve akciğer hasarı ile ilişkilidir.

5. Alerjik Hastalıklar

Astım: IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler, alerjik inflamasyonu tetikler ve astım semptomlarını kötüleştirir.

Alerjik Rinit: Benzer sitokinler, burun mukozasında inflamasyona neden olur ve alerjik semptomlara yol açar.

6. Kronik Enflamasyon ve Metabolik Hastalıklar

Obezite: Adipoz dokudan salınan pro-inflamatuar sitokinler (örneğin, TNF- α , IL-6) kronik düşük dereceli inflamasyona ve insülin direncine katkıda bulunabilir.

Tip 2 Diyabet: Pro-inflamatuar sitokinler, insülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir.

7. Nörodejeneratif Hastalıklar

Alzheimer Hastalığı: Pro-inflamatuar sitokinlerin beyindeki kronik inflamasyonu, nöron hasarına ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Parkinson Hastalığı: Benzer şekilde, beyindeki inflamatuvar yanıtlar, nöron dejenerasyonuna neden olabilir.

8. Fibrozis

Akciğer Fibrozisi: TGF- β ve diğer sitokinlerin aşırı üretimi, akciğer dokusunda skar oluşumuna yol açar.

Karaciğer Fibrozisi: Sitokinler, karaciğer hücrelerinin hasar görmesi ve skar dokusunun oluşması süreçlerinde rol oynar.

9. Sitokin Salınım Sendromu (Sitokin Fırtınası)

CAR-T Hücre Tedavisi: Kanser tedavisinde kullanılan CAR-T hücreleri, bazen aşırı sitokin salınımına neden olarak şiddetli inflamatuvar yanıtlar ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Sitokinlerle ilişkili hastalıkların tedavisi, genellikle sitokinlerin üretimini, salınımını veya etkilerini düzenlemeyi hedefler. Anti-TNF tedavileri, IL-6 reseptör antagonistleri ve diğer biyolojik tedaviler, bu hastalıkların yönetiminde önemli rol oynar (Nachbaur vd., 1991; Palladino vd., 2014; Kuzrock vd., 1993).

Sitokinler ve Kanser

Sitokinler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın yönetilmesinde önemli rol oynayan proteinlerdir. Sitokinlerin kanser biyolojisindeki anahtar rolü ilk olarak 1893 yılında William Coley adında bir araştırmacının tespit ettiği bakteriyel olarak gelişen enfeksiyonların ardından malign tümörlerin inhibe olduğunu kanıtlamasıyla farkedilmiştir. Kanser bağlamında, sitokinlerin hem tümör gelişimini destekleyici hem de tümörle mücadeleyi teşvik edici etkileri olabilir (Heikkilä vd., 2007; Bien & Balcerska, 2008; Mroczko & Szmitkowski, 2004).

İnflamasyon ve Kanser: Kronik inflamasyon, tümör gelişimini ve ilerlemesini destekleyebilir. Proinflamatuvar sitokinler, bu süreçte önemli bir role sahiptir:

TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü- α): Yüksek düzeyde kronik inflamasyon yaratabilir ve kanser hücrelerinin büyümesini, yayılmasını destekleyebilir.

IL-6 (İnterlökin-6): Kronik inflamasyonun sürdürülmesinde rol oynar ve kanser hücrelerinin büyümesini ve metastazını destekleyebilir. Meme, kolon ve prostat kanserlerinde IL-6'nın yüksek düzeyleri tespit edilmiştir.

IL-1: Tümör mikroçevresinde inflamatuvar süreçleri aktive eder, tümör hücrelerinin büyümesini ve metastazını artırabilir.

IL-10: Normalde anti-inflamatuvar etkisi olmasına rağmen, bazı durumlarda bağışıklık sisteminin tümörle savaşma kapasitesini baskılayabilir ve tümör gelişimini destekleyebilir.

Tümörle Mücadele Eden Sitokinler

Sitokinler, kanser hücrelerine karşı bağışıklık tepkilerini güçlendirerek tümörle mücadelede de rol oynarlar:

IFN- γ (İnterferon-Gamma): Antitümöral bağışıklık yanıtını tetikler. Doğal öldürücü (NK) hücreleri ve makrofajları aktive ederek kanser hücrelerinin tanınmasını ve yok edilmesini sağlar.

IL-2 (Interlökin-2): T hücrelerinin büyümesini ve aktivasyonunu destekleyerek kanser hücrelerine karşı güçlü bir immün yanıt oluşturur. IL-2, bazı kanser tedavilerinde (örneğin, böbrek kanseri ve melanomda) immünoterapi olarak kullanılır.

GM-CSF (Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör): Kanserle savaşan bağışıklık hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder. Kanser aşılılarıyla kombine edilebilir.

TNF- α : Yüksek dozlarda doğrudan tümör hücrelerine zarar verici etkisi olabilir; ancak kronik inflamasyonun artmasına da yol açabileceği için dikkatle kullanılır.

Özet olarak sitokinler, kanser gelişimi ve tedavisinde çift yönlü etkiye sahip olan kritik moleküllerdir. Hem tümör büyümesini ve metastazını destekleyebilirler hem de bağışıklık sistemi aracılığıyla tümör hücrelerinin yok edilmesini teşvik edebilirler. Kanser tedavisinde sitokin bazlı immünoterapilerin geliştirilmesi, bağışıklık yanıtını güçlendirmek ve tedaviye direnç geliştiren tümörlerle mücadele etmek açısından önemli bir stratejidir (Heikkilä vd., 2007; Bien & Balcerska, 2008).

Sitokinler ve Kanser İmmünoterapisine Direnç

Sitokinler, aynı zamanda kanser immünoterapisine karşı direnç geliştirilmesinde rol oynayabilir. Örneğin, IL-10 ve TGF- β gibi bazı sitokinler, tümör mikroçevresinde immün yanıtı baskılayarak tedaviye direnç oluşturabilir. Bu nedenle, sitokinlerin rolünü dengelemek ve tedaviye duyarlılığı artırmak amacıyla kombine tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (Bien & Balcerska, 2008).

Tümör Markırı Sitokinler

Tümör markırı olarak kullanılan bazı sitokinler, hem kanser teşhisinde hem de hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde önemli rol oynar. Sitokinler, tümör mikroçevresinde üretilerek kanser gelişimi ve ilerlemesi hakkında bilgi verebilir. İşte tümör markırı olarak değerlendirilen başlıca sitokinler, Interlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α), Interlökin-8 (IL-8), Interlökin-10 (IL-10), Interferon Gama (IFN- γ), Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) olarak sıralanabilir (Mroczko & Szmítkowski, 2004; Bedkowska vd., 2015).

Bazı hastalıklarda sitokin seviyelerinin ölçümü tedaviye yanıt ve prognoz hakkında bize bilgi verir. Bu da önemli bir parametredir (20). Örneğin; myelomanın diğer monoklonal gamopatilerden (MGUS) ayırımı ve prognozunun tayininde interlökin-6 (IL-6) ölçümünün çok enteresan bir rolü vardır. Monoklonal MGUS'li hastalardaki IL-6 düzeyleri, genellikle

normal veya düşük saptanmıştır (Moore vd., 2012; Azzam vd., 2013).

IL-6 seviyeleri, myelomalı hastaların büyük bir kısmında artmıştır ve hastalık aktivitesi, proliferasyon indeksi ve yaşam süresi ile anlamlı bir korelasyon gösterir. Hodkin's hastalığı ve non-Hodgkin's lenfomada, ateş ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyon vardır, IL-6 düzeylerinin yüksek olması kötü prognoza işaret eder (Esquivel-Velazquez vd., 2015).

Sonuç

Sonuç olarak, sitokinler her yerde bulunan ve etki gösteren moleküllerdir. Bağışıklık hücreleri arasında ve arasında anahtar haberciler olarak görev yapar ve bağışıklık sisteminde hassas ve karmaşık bir dengeyi koruma görevi vardır. Sitokinler neredeyse her biyolojik süreci etkiler. İlâveten kök hücre farklılaşmasında, aşı etkinliğinde de rol oynarlar. Ayrıca kanser teşhisinde ve hastalık takibinde tümör markırı olarak değerli bilgiler sağlarlar. Proinflatuvar sitokinler, tümör büyümesi ve metastaz riskini gösterirken, bazı antiinflatuvar sitokinler de bağışıklık sistemiyle ilgili önemli ipuçları sunar. Klinik uygulamalarda, sitokin düzeylerinin izlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognoz belirlenmesinde önemli bir yardımcı araçtır.

Tüm bu sebeplerden dolayı, sitokin yolaklarının terapötik olarak hedeflenmesinin, birçok tedavi edilemeyen kronik hastalıktan muzdarip hastalar için önem teşkil etmektedir.

Referanslar

1. Nororiha, I. L., Niemir, Z., Stein, H., Waldher, R. (1995). Cytokines and growth factors in renal disease, *Nephrol Dial Transplant*, 10, 775-786.
2. Waldmann, J. T. A. (2018). Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(12).
3. Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 8(15).
4. Wang, X., Tong, J., Liang, C., Wang, X., Ma, Y., Tao, S., Liu, M., Wang, Y., Liu, J., Yan, S., Gao, G., Wu, X., Huang, K., Cao, Y., & Tao, F. (2023). Trimester-specific effects of maternal exposure to single and mixed metals on cord serum inflammatory cytokines levels: A prospective birth cohort study. *The Science of the total environment*, 895, 165086.
5. Ingnot, A. D. (1997). Classification of cytokines according to the receptor code. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 45(5-6), 353–357.
6. Dinarello, C. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 87, 2095-2147.
7. Lo, Y. J., Liu, C. M., Wong, M. Y., Hou, L. T., & Chang, W. K. (1999). Interleukin 1beta-secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients. *Cytokine*, 11(8), 626–633.
8. Meagher, C., Sharif, S., Hussain, S., Cameron, M., Arreaza, G., Delovitch, T. (2001). Cytokines and chemokines in the pathogenesis of murine type 1 diabetes In: Santamaria P, ed. *Cytokines and Chemokines in Autoimmune Disease Austin*: RG Landes Co.
9. Beyzaee, A. M., Goldust, M., Patil, A., Rokni, G. R., & Beyzaee, S. (2022). The role of cytokines and vitamin D in vitiligo pathogenesis. *Journal of cosmetic dermatology*, 21(11), 6314–6325.
10. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883–899.
11. Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27–37.
12. Karmali, R., Paganessi, L. A., Frank, R. R., Jagan, S., Larson, M. L., Venugopal, P., Gregory, S. A., & Christopherson, K. W., 2nd (2013). Aggressive disease defined by cytogenetics is associated with cytokine dysregulation in CLL/SLL patients. *Journal of leukocyte biology*, 93(1), 161–170.
13. Nachbaur, D. M., Herold, M., Maneschg, A., & Huber, H. (1991). Serum levels of interleukin-6 in multiple myeloma and other hematological disorders: correlation with disease activity and other prognostic parameters. *Annals of hematology*, 62(2-3), 54–58.

14. Palladino, C., Bruno, B., & Boccadoro, M. (2014). Discovering the meaning of monoclonal gammopathy of undetermined significance: current knowledge, future challenges. *Translational medicine @ UniSa*, 8, 12–18.
15. Kurzrock, R., Redman, J., Cabanillas, F., Jones, D., Rothberg, J., & Talpaz, M. (1993). Serum interleukin 6 levels are elevated in lymphoma patients and correlate with survival in advanced Hodgkin's disease and with B symptoms. *Cancer research*, 53(9), 2118–2122.
16. Heikkilä, K., Ebrahim, S., & Lawlor, D. A. (2007). A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of epidemiology and community health*, 61(9), 824–833.
17. Bien, E., & Balcerska, A. (2008). Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 13(1), 1–26.
18. Mroczko, B., & Szmitkowski, M. (2004). Hematopoietic cytokines as tumor markers. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 42(12), 1347–1354.
19. Będkowska, G. E., Ławicki, S., Gacuta, E., Pawłowski, P., & Szmitkowski, M. (2015). M-CSF in a new biomarker panel with HE4 and CA 125 in the diagnostics of epithelial ovarian cancer patients. *Journal of ovarian research*, 8, 27.
20. Hamed, E. O., Ahmed, H., Sedeek, O. B., Mohammed, A. M., Abd-Alla, A. A., & Abdel Ghaffar, H. M. (2013). Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagnostic pathology*, 8, 11.
21. Moore, R. G., Miller, M. C., Steinhoff, M. M., Skates, S. J., Lu, K. H., Lambert-Messerlian, G., & Bast, R. C., Jr (2012). Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(4), 351.e1–351.e3518.
22. Azzam, A. Z., Hashad, D. I., & Kamel, N. A. (2013). Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward?. *Archives of gynecology and obstetrics*, 288(1), 167–172.
23. Esquivel-Velázquez, M., Ostoa-Saloma, P., Palacios-Arreola, M. I., Nava-Castro, K. E., Castro, J. I., & Morales-Montor, J. (2015). The role of cytokines in breast cancer development and progression. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 35(1), 1–16.

”

BÖLÜM 3

LİPİT METABOLİZMASINDAKİ TEMEL APOLİPOPROTEİNLER VE ENZİMLER

*Ömer ZENBİLCİ¹, Elif TOKU²,
Özlem ALPTEKİN³*

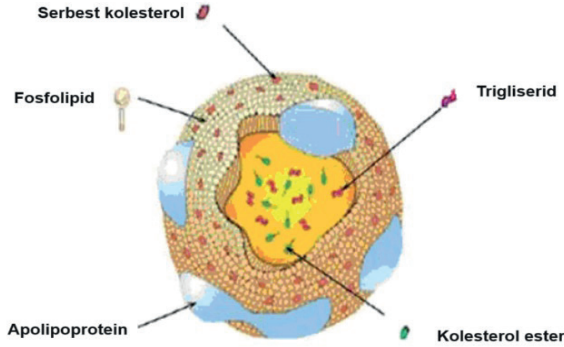
1 Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 0009-0000-8468-7943

2 Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 0009-0006-4836-9888

3 Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 0000-0002-0458-7609

Lipoproteinler

Lipidler genellikle polar ve apolar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Polar lipidler, kısmen suda çözünebilir ve bu grupta kolesterol, yağ asitleri, glikosfingolipidler ve gliserofosfolipidler bulunur. Apolar lipidler ise trigliseridler ve kolesterol esterlerini içerir. Apolar lipidler, hidrofobiktir ve kanda lipoproteinler ile taşınırlar (Şekil 1) (1).



Şekil 1. Lipoproteinlerin Yapısı (2)

Lipoproteinlerin iç kısmında kolesterol esterleri ve trigliseridleri içeren nötr lipidler, dış tabakada daha polar yağlar ve apolipoproteinler vardır (2). Lipoproteinler, yoğunluk gradient ultrasantrifüjleme yöntemi ile şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) olarak 5 grupta sınıflandırılmışlardır (1). Lipoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. Başlıca Lipoprotein Sınıflarının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

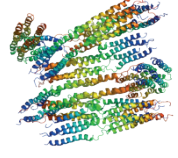
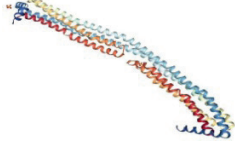
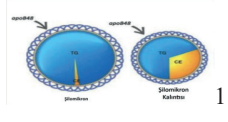
Lipoprotein	Yoğunluk (g/dL)	Moleküler Ağırlık (Dalton)	Çap (nm)	Trigliserid* (%)	Kolesterol* (%)	Fosfolipidler *(%)
Şilomikron	0,95	400×10^6	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0,95-1,006	$10-80 \times 10^6$	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1,006 - 1,019	$5-10 \times 10^6$	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1,019 - 1,063	$2,3 \times 10^6$	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1,063-1,21	$1,7-3,6 \times 10^5$	5-12	5-10	15-25	20-30

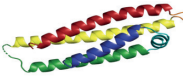
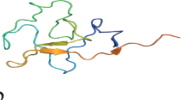
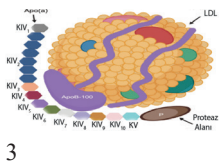
Lipidlerin yüzde bileşimi; geri kalanını apolipoproteinler oluşturur.

1. Apolipoproteinler

Lipidlerle beraber lipoproteinlerin bileşiminde bulunan proteinler apolipoprotein olarak adlandırılırlar (3). Apolipoproteinler 10 ana sınıfa ayrılmıştır. Apolipoprotein sınıfları ve işlevleri Tablo 2’de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 2. Başlıca Apolipoprotein Sınıflarının Özellikleri

Apolipo-protein	Molekül Ağırlığı (kDa)	Bulundukları Lipoprotein	Metabolik Fonksiyon	Yapısı	Ref.
Apo A-I	28.016	HDL, Şilomikronlar	HDL’nin yapısal bileşeni; Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz aktivatörü		(4)
Apo A-II	17.414	HDL, Şilomikronlar	HDL		(5)
Apo A-IV	46.465	HDL, Şilomikronlar	HDL ile şilomikronlar arasında diğer apolipoproteinlerin transferini kolaylaştırır.		(6)
Apo B-48	264.000	Şilomikronlar	Şilomikronların ince bağırsak’tan toplanması ve salgılanması için gereklidir.		(7)
Apo B-100	540.000	VLDL, IDL, LDL	VLDL’nin karaciğerden toplanması ve salgılanması için gereklidir; VLDL, IDL, LDL’nin yapısal proteinidir.		(8)
Apo C-I	6.630	Şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL	Şilomikron ve VLDL kalıntılarının hepatik alımını inhibe edebilir.		(9)
Apo C-II	8.900	Şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL	Lipoprotein lipaz aktivatörüdür.		(10)

Apo C-III	8.800	Şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL	Lipoprotein lipaz inhibitörü; Şilomikron ve VLDL kalıntılarının hepatik alımını engelleyebilir.		(11)
Apo E	34.145	Şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL	Çeşitli lipoproteinlerin LDL reseptörüne ve LDL reseptörüyle ilişkili reseptöre bağlanması için ligand olarak görev alır.		(12)
Apo(a)	250.000-800.000	Lp(a)	Apo(a)'ya kovalent olarak bağlanan Apo B'li LDL'den oluşur; işlevi tanımlanmamıştır ancak koroner arter hastalığının bağımsız bir belirleyicisidir.	 2	(13)
				 3	(14)

1: TG, Trigliserit ; CE,Kolesterol Ester

2: Lp(a) 3D yapısı

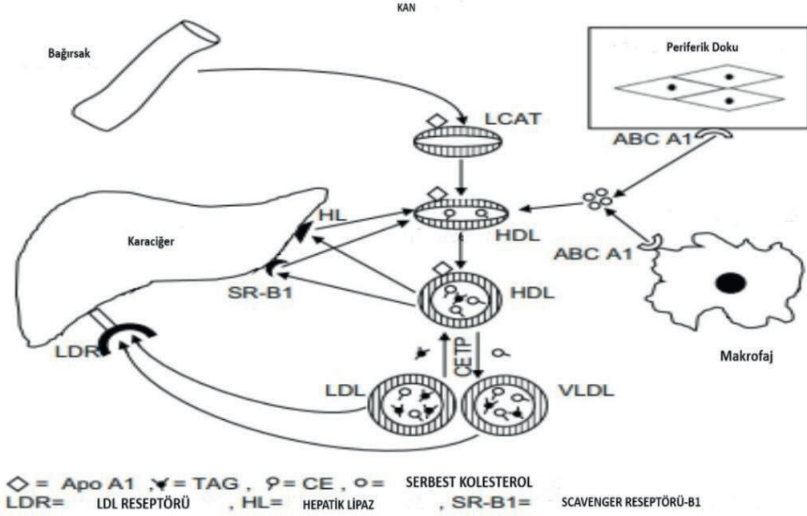
3: Apo(a) ve Lp(a)'nın Yapısı

1.1. Apolipoprotein A-I (Apo A-I)

Apo A-I, 2261 amino asitten oluşan HDL'nin yapısal ve fonksiyonel proteinidir (15). 149 kb uzunluğundaki kodlayıcı gen, 9q22-q31 üzerinde yer alır. Elli ekzon ve 49 intron grubu içerir. Büyük kısmı hepatositlerde, geri kalanı ince bağırsak epitel hücrelerinde ve proksimal tübülde üretilen Apo A-I, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT)'ı aktive ederek HDL partiküllerinin olgunlaşmasını sağlar (16). Hücrel kolesterol homeostazisinde hayati rol oynar. Bağışıklık, iltihaplanma, apoptoz, viral, bakteriyel enfeksiyon gibi patolojik durumlarda rol alır. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (17).

Ters kolesterol taşınması (RCT) sırasında, ABCA1 (ATP Bağlayıcı Kaset A1), ABCG1 (ATP Bağlayıcı Kaset G1), SR-B1 (Scavenger Reseptör B1) ve LCAT gibi farklı reseptörler, enzimler ve taşıyıcılar VLDL, LDL

ve çoğunlukla disk şeklinde olan HDL ile etkileşime girer (16). Böylece aşırı kolesterol karaciğer'e girer, burada katabolize uğrayıp safra üzerinden bağırsağa boşaltılması sağlanır. Bileşiminde amfipatik protein bulunduran ve lipid bulundurmeyen özel yapısı ile Apo A-I plastisiteye ve esnekliğe sahiptir (Şekil 2) (17).



Şekil 2. Ters Kolesterol Taşınması (RCT)

Disk şeklindeki HDL yoluyla çeşitli hücrelerden kolesterol akış mekanizması, yeniden yapılanma sürecine bağlıdır; Apo A-I yapısı, HDL' nin RCT'deki rolü için önemlidir (17).

Apo A-I koruyucu bir yağ giderme partikülü olarak arter duvarlarındaki beyaz kan hücrelerinden kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Bu hücrelerde yağ birikimini engelleyerek ateroskleroza önlemeye yardımcı olur.

1.2. Apolipoprotein A-II (Apo A-II)

Apo A-II, total HDL proteininin yaklaşık %20'sini oluşturur (18). Apo A-II'nin plazma düzeylerini genetik faktörler etkiler. APOA2 geninde kodlanır. Karaciğer'de 100 aminoasitlik preproapo A-II öncüsü olarak sentezlenir (19). Preproapo A-II, proapo A-II' yle birlikte translasyonel olarak (18 aminoasit) bölünür. Translasyon sonrası bir bölünme (5 aminoasit), plazmada bir disülfid köprüsüyle bağlanan iki 77 aminoasit zincirinden oluşan bir homodimer olarak bulunan olgun Apo A-II' yi üretir. 18 aminoasitlik bir sinyal peptidi ve proteinin ortama salgılanması üzerine kısmen

bölünen 5 aminoasitlik bir prosegment vardır. Apo A-II insanda kromozom 1 üzerinde yer alır. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör (PPAR), Retinoid X Reseptörü (RXR), Retinoik Asit Bağımlı Öksüz Reseptör (ROR) ve Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein-2 (SREBP-2), Tiroid Hormon Reseptörü (T3R) ve Hepatosit Nükleer Faktörü (HNF) gibi nükleer reseptörler Apo A-II ekspresyonunu düzenler.

1.3. Apolipoprotein A-IV (Apo A-IV)

Apo A-IV 396 aminoasit 46 kDa proteinini kodlayan üç eksondan oluşur (20). Apo A-IV, hem lipit bağlanmasını hem de sulu etkileşimi kolaylaştıran 12 amfipatik heliksten oluşur. Bu özelliği sayesinde lipit parçacıklarının yüzeyine kolaylıkla bağlanabilir. Apo A-IV, ince bağırsakta sentezlenir ve şilomikronlar ile mezenterik lenfe salgılanır. Lipid metabolizması, bağırsak emilimi ve ateroskleroz gibi süreçlerde önemli rol alan bir protein olarak bilinir.

İnce bağırsak enterositlerinde gerçekleşen Apo A-IV sentezini sadece uzun zincirli yağ asitleri indükleyebilir (21). Emilim sonucunda uzun zincirli yağ asitlerinin artması Apo A-IV sentezini ve sekresyonunu artırır. Emilen uzun zincirli yağ asitleri şilomikronlar halinde depolanırken Apo A-IV ise yüzeyinde birikir. Şilomikronlar, bağırsaklardan emilen yağları taşımak için kullanılan büyük lipoprotein partikülleri olduğundan Apo A-IV üretimi şilomikrona bağımlıdır ve daha sonra Apo A-IV'ü şilomikronlar önce lenfe sonra dolaşıma salınır. Kandaki Apo A-IV düzeyinin yaklaşık %60'ı ince bağırsak sayesinde. Dolaşımdaki Apo A-IV'ün çoğu lipoprotein içermez ve Apo A-IV'ün bir kısmı şilomikronlardan HDL'ye aktarılır. Apo A-IV, trigliseridlerin emilimini ve sindirimini düzenler (22). Apo A-IV, HDL'nin bileşeni olarak da bulunabilir. Anti-aterojenik, anti-inflamatuvar, anti-oksidan özelliklere sahip olan Apo A-IV'ün iştah üzerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir.

1.4. Apolipoprotein B-48 (Apo B-48)

APOB geni, apolipoprotein B (Apo B) proteininin iki versiyonunu, apolipoprotein B-48 adı verilen kısa bir formunu ve apolipoprotein B-100 olarak bilinen daha uzun bir formunu yapmak için bilgi taşır. Bu proteinlerin her ikisi de kanda yağ ve yağ benzeri maddeleri (kolesterol gibi) taşıyan lipoproteinlerin bileşenleridir (23).

Apo B-48, lipitlerin ince bağırsaktan periferik dokulara, yağ dokusuna ve iskelet kasına taşınmasında görev alır. Trigliserit zengini lipoproteinlerin ana yapısal apolipoproteinidir (24). Bu lipitleri, enerji sağlamak ve karaciğeri aşırı trigliserit ve/veya öncüllerinin birikmesinden korumak için periferik dokulara yönlendirir.

Bir Apo B-48 molekülü, her bir şilomikron ve şilomikronun kalıntı parçacığını çevreler (7). Şilomikron kalıntı parçacığı bozulmamış şilomikrondan daha az trigliserit içerirken aynı miktarda kolesterol içerir. Trigliserit kütleindeki fark, yağ dokusuna ve iskelet kasına taşınan trigliserit kütleleridir. Apo B-48, ince bağırsakta sentezlenen ve kanda dolaşan bir apolipoproteindir. Apo B-48, trigliserid emilimini ve taşınmasını düzenler.

Apo B-48'in eksikliği veya fonksiyonel bozuklukları lipid emilim bozukluğu veya abetalipoproteinemi olarak adlandırılır. Lipid emiliminde sorunlara ve lipid metabolizması bozukluklarına yol açabilir. Apo B-48 ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

1.5. Apolipoprotein B-100 (Apo B-100)

APOB geni tarafından kodlanan Apo B-100 (515 kDa) tüm apolipoproteinlerin en büyüğüdür (3). 4536 aminoasit içerir. Apo B-100 geni 28 intron ve 29 ekzondan oluşur ve kromozom 2 üzerinde yer alır (25).

Apo B-100'ün büyük boyutlu olması, hidrofobik olması ve lipoprotein partikülleri arasında aktarılamaması gibi spesifik özellikleri bulunmaktadır (26). Lipoprotein partikülü olan LDL tarafından Apo(a) ile birlikte Apo B-100'e bağlanır ve etrafını kaplar.

Apo B-100, lipoproteinlerin hücre ve dokulara kolesterol taşımasında önemli bir rol oynar. LDL'ler, kolesterolü hedef dokulara taşıırken, Apo B-100 bu sürecin temel bileşenlerinden biridir. Ayrıca, Apo B-100, ateroskleroz gelişiminde kritik bir rol oynayabilir ve yüksek LDL kolesterol seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Karaciğerde VLDL'nin sentezinde ve dolaşımında önemli bir etkisi vardır (25). Her VLDL parçacığı bir Apo B-100 molekülü içerir, böylece hepatositler tarafından VLDL ve trigliseritlerin üretimini etkiler.

1.6. Apolipoprotein C-I (Apo C-I)

Apo C-I, en küçük apolipoprotein olup yalnızca 6,6 kDa'dır (27). HDL ve trigliseritler açısından oldukça önemli olan Apo C-I, membranın yeniden şekillenmesi, kolesterol katabolizması ve dendritik yeniden yapılanma gibi birçok süreçte oldukça önemlidir. Apo C-I, karaciğerde sentezlenen ve kanda dolaşan bir apolipoproteindir (28). Apo C-I'in lipid homeostazına katılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.

Apo C-I'in genetik varyantları ve fonksiyonel bozuklukları tip 1 ve tip 2 diyabet, diyabetik nefropati, alzheimer, ateroskleroz, glomerüloskleroz, kardiyovasküler hastalık gibi durumlarla ilişkilidir (27). Apo C-I'in mide, meme, akciğer ve pankreas kanserinde kritik bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (29). Apo C-I'in mekanizmaları ve etkileri halen araştırılmaktadır.

Apo C-II'nin genetik varyantları, fonksiyonel bozuklukları veya eksikliği; trigliserid metabolizmasında bozukluklar, akut pankreatit ve kardiyovasküler hastalık gibi durumlara yol açabilir (31). Bu durumların ilaçla tedavisi olmadığından düşük lipid içerikli bir beslenme ile tedavileri sağlanır. Apo C-II'deki çeşitli varyantlar, yetersiz LPL aktivasyonuna bağlı çok şiddetli hipertrigliseridemiye neden olur. Buna bağlı trigliseridleri katabolize edememe ile karakterize edilen ailesel şilomikronemi sendromu gözlemlenir. Bu sendrom tekrarlayan akut pankreatit (kısa süreli pankreas iltihabı), Lipemia retinalis (yüksek kan lipid değerlerine bağlı retinanın beyazlaşması) ve erüptif ksantomlar (yüksek kan lipid değerlerine bağlı ekstremitelerdeki iyi huylu lezyonlar) ile sonuçlanabilir. Apo C-II'nin trigliserid metabolizması üzerindeki etkileri ve moleküler mekanizmaları halen araştırılmaktadır.

1.8. Apolipoprotein C-III (Apo C-III)

APOC3 geni, insankromozomu 11q23'ün uzun kolundaki 17 kb APOA5/APOA4/APOC3/APOA1 gen kümesinde APOA1 ve APOA4 genleriyle birlikte bulunur (33). Dört ekzon ve 3 introndan oluşur. 99 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Ama olgun formda sinyal peptidinin ilk 20 aminoasiti yoktur. Bu apolipoprotein çoğunlukla hepatositlerde ve enterositlerde eksprese edilir. Burada hücre içi bir bölünmeye uğrayarak 79 aminoasitlik Apo C-III oluşur.

Apo C-III, ince bağırsak ve karaciğerde sentezlenen ve kanda dolaşan bir apolipoproteindir (34). Apo C-III, lipoprotein partiküllerinde bulunan bir apolipoprotein olup lipoprotein metabolizmasında önemli bir rol oynar ve trigliserid metabolizmasını düzenler. Apo C-III, LPL enziminin aktivitesini inhibe ederek trigliserid hidrolizini azaltır. Bu nedenle, Apo C-III trigliserid metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

Yüksek Apo C-III düzeyleri, hipertrigliseridemi ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (35). Apo C-III'ün trigliserid metabolizması üzerindeki inhibe edici etkileri ateroskleroza neden olabilir. Apo C-III'ün genetik varyantları ve fonksiyonel bozuklukları, lipid metabolizması bozuklukları ve kardiyovasküler hastalık gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Apo C-III düzeyleri genetik faktörlerin yanı sıra beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörlerinden de etkilenebilir.

1.9. Apolipoprotein E (Apo E)

299 aminoasite sahip Apo E'nin kütlesi ise yaklaşık 34 kDa'dır (36). APOE geni tarafından kodlanan Apo E'nin küresel ölçekte oranı %8,4 ile ε2, %77,9 ile ε3 ve %13,7 ile ε4 olmak üzere üç polimorfik alele sahiptir. Ayrıca bu üç alel sistein veya argininin 112 ve 158 numaralı aminoasitlerinde bulunup bulunmamasına göre de ayrılırlar. Yani Apo E2 (Cys112,

Cys158), Apo E3 (Cys112, Arg158) ve Apo E4 (Arg112, Arg158) şeklinde gösterilebilirler. Bu iki pozisyondaki aminoasit farklılıkları Apo E izoformlarının yapısını etkileyerek lipid bağlanmasını, reseptör bağlanmasını, Amiloid-Beta proteini (A β)'ne bağlanmasını, oligomerizasyon eğilimini ve stabiliteyi modüle eden yapıda izoforma özgü varyasyonlara neden olur.

Apo E, kolesterol ve diğer lipidlerin taşınmasında önemli bir rol oynayan bir apolipoproteindir (37). Apo E esas olarak periferde karaciğerdeki hepatositler ve makrofajlarda ayrıca beyin, adrenal bezler ve diğer dokularda sentezlenir. Apo E, lipoprotein partiküllerinin hedef hücrelere bağlanmasını ve lipid metabolizmasının düzenlenmesini sağlar. Apo E'nin ana görevlerinden biri, kolesterol ve diğer lipidlerin hücrelere taşınmasını ve metabolizmasını düzenlemektir.

Apo E'nin üretimi karaciğerde olur ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Lipid taşınmasında özellikle kolesterol için oldukça önemlidir (38). Apo E4, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve felce yol açan hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve alzheimer ile ilişkilidir. Bu alellerin farklı kombinasyonları, bireylerin lipid metabolizması ve kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkili olabilir. Apo E'nin genetik varyantları, lipid metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar, alzheimer ve diğer sağlık durumları ile ilişkilidir. Apo E genotipi, bireylerin hastalık riskini etkiler. Dolayısıyla tip alanında önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

1.10. Apolipoprotein(a) ve Lipoprotein(a)

Lp(a), Apo(a)'ya tek bir disülfid bağlantısı yoluyla bağlanan Apo B-100'e sahip, LDL benzeri parçacıktan oluşur (39). LDL kolesterol gibi hareket eden bir lipoprotein tipidir (40). Lp(a) molekülü, yapısı ve lipid bileşimi bakımından LDL'nin aynısıdır. Çevresi Apo B-100 ile kaplıdır ek olarak Apo(a) isimli apolipoprotein içerir. Apo(a), tek bir disülfid bağıyla Apo B-100'e bağlanır ve genellikle karaciğerde sentezlenen büyük bir glikoproteindir. LDL ile Apo(a)'nın hepatosit yüzeyinde birleştiği düşünülmektedir.

Lp(a), ilk bileşeni, Apo B-100'e sahip olan ve LDL'ye benzer LDL parçacıklarını içerirken diğer tarafı ise disülfid bağlarıyla Apo(a)'ya kovalent bağlanır (13). Apo(a), 10 farklı kringle IV (KIV) alt türü bulundurulur. Bu alt türler, Kuzey Avrupa kekine benzediği için "Kringles" ismini almışlardır (Tablo 2) (40,14).

Lp(a), ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (40). LDL'yi andıran yapısı sebebiyle Lp(a), oksitlenmiş fosfolipitlerin temel taşıyıcısıdır. Lp(a) seviyelerinin genetik varyasyonları, kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkili olabilir. Bu da Lp(a) düzeyi yüksek olan bireylerde kardiyovasküler hastalık ve felç görülme riskini

artırmaktadır.

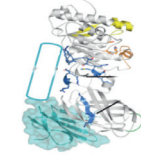
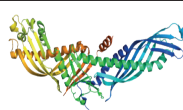
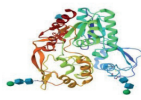
Apo(a), insanlarda HDL’de bulunur (14). Apo(a), Lp(a) ile bir lipoprotein kompleksi (Lp-B100) oluşturmak için Apo B-100’e bağlanır .

Sabit bir uzunluğu olmadığından Apo(a) 275- 800 kDa’dır (39). Sentezi karaciğer endoplazmik retikulumunda gerçekleşirken golgi aygıtında oluşumu tamamlanır. Apo(a)’nın bileşimi plazminojen gibidir. Plazminojen, proteaz aktivitesine sahip bir terminal kısma sahip olan beş agregatla birleşmiş bir protein zincirinden oluşur.

Apo(a), Apo B-100 geni ile homolog olan ve kandaki Lp(a) düzeyini belirleyen LPA geninde kodlanır (14). Apo(a) proteininin yapısında, Apo B-100’e benzeyen ve aterojenik etkiyi artıran bir kringle bölgesi ile bir kringle dışı alan bulunur. Apo(a)’nın plazma düzeylerini genetik faktörler belirler ve bireyler arasında büyük farklılıklar görülebilir.

2. Enzimler ve Diğer Önemli Proteinler

Tablo 3. Enzimler ve diğer önemli proteinlerin özellikleri

Enzim	Molekül Ağırlığı (kDa)	Metabolik Fonksiyon	Yapısı	Ref.
Lipoprotein Lipaz (LPL)	55	HDL’nin yapısal bileşeni; Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz aktivatörü		(41)
Hepatik Lipaz (HL)	-	IDL’nin LDL’ye dönüştürülmesini katalizler.		(42)
Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP)	74	HDL ile şilomikronlar arasında diğer apolipoproteinlerin transferini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.		(43)
Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz (LCAT)	67	Kolesterol ve Fosfatidilkolinin Kolesterol ester ve Lizofosfatidilkolin’e dönüşümünü katalizler.		(44)

2.1. Lipoprotein Lipaz (LPL)

LPL, bir N-terminal α/β -hidrolaz alanı ve bir C-terminal PLAT alanından oluşan 55 kDa'lık bir glikoproteindir. α/β -hidrolaz alanı, öncelikle trigliseritlerin sn-1/sn-3 ester bağlarını hidrolize eden, böylece iki esterleşmemiş yağ asidini ve bir sn-2 monoasilgliserölü serbest bırakan aktif bölgeyi barındırır (41). Hidroliz, kapiller endotel hücrelerinin iç yüzeyinde LPL, şilomikronlar ve VLDL'lerin nötr lipid çekirdeklerinde bulunan trigliseritleri parçalayarak üretilen serbest yağ asitleri, enerji eldesi için kullanılabileceği gibi yağ dokularında tekrar trigliserit biçiminde de saklanabilirler.

LPL'nin ekspresyon seviyesi, yüksek oksidatif metabolizmaya sahip hücre ve organlarda güçlüdür ancak makrofajların yanı sıra dalak, testis, akciğer, böbrekler ve beyin gibi intravasküler lipolizle ilişkili olmayan diğer doku türlerinde de eksprese edilir. Hücrenin metabolik durumu ve enerji ihtiyacına yanıt olarak, protein düzeyi ve etkisi çeşitli mekanizmalar sayesinde hassasiyetle kontrol edilir. Örneğin, diyet, yemek yeme, koşu ve üşüme gibi faktörler hücresel enerji ihtiyaçlarını karşılamak için yağ asitlerinin belirli hücre tiplerine yönlendirilmesini sağlayabilir.

2.2. Hepatik Lipaz (HL)

HL'ler pankreatik lipaz ve endotelyal lipaza sahiptirler (45). HL geni insanlarda 15. kromozomda (q15 –q22) ve farelerde 9. kromozomda bulunur. 60 kb'nin üzerinde bir alanı kaplar. Sekiz intron ve dokuz ekson 1,6 kb'ye karşılık gelir.

HL, fosfolipaz A1 ve trigliserit hidrolaz aktiviteleri gösterir. Bu sayede LDL, IDL, HDL ve trigliseritleri parçalayarak serbest yağ asitlerini (FFA) ve daha küçük lipoprotein partiküllerini oluşturur (46). Ayrıca, HL, HDL kolesterol esterlerinin spesifik girişine ve Apo B'ye sahip lipoprotein çeşitlerinin membrandaki heparin sülfat proteoglikanlarına tutunarak atılmasına yardımcı olur.

HDL, HL'nin karaciğerden salınmasını düzenler (47). Ayrıca HL'nin taşınmasını ve aktivasyonunu da kontrol eder. HDL-Apolipoprotein bileşimindeki değişiklikler, enzimin salınmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek HL'nin fonksiyonunu bozabilir. HDL bu etkisi ile plazma trigliserit düzeylerini ve koroner kalp hastalığı riskini etkileyebilir.

2.3. Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP)

Lipid transfer proteini/lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LTP/LBP) gen ailesinin bir üyesidir. CETP ekspresyonu çoğunlukla karaciğerde nadiren de astrositlerde gerçekleşir. Ayrıca CETP'nin kolesterol metabolizmasına etki ederek beyin sağlığına etki edebildiği gözlemlenmiştir (48).

2.4. Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz (LCAT)

LCAT, çoğunlukla karaciğerde eksprese edilir. HDL'ye bağlı olarak plazmada dolaşır ancak aynı zamanda Apo B-100 içeren parçacıklar üzerinde de bulunabilir (49).

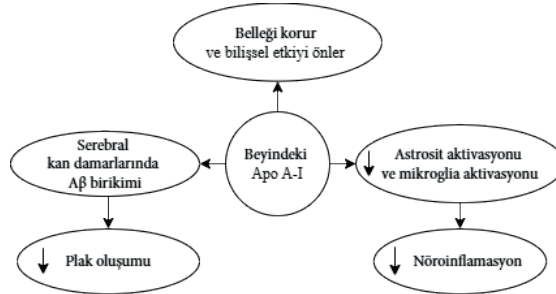
LCAT, doku ve kan kolesterol seviyelerinin ayarlanması(49), HDL ile birlikte Apo A-I etkisiyle transesterifikasyonun gerçekleşmesini sağlamak gibi önemli işlevlere sahip bir enzimdir (50). İnsanlarda LCAT geni, altı ekson ve beş intron içeren yaklaşık 4200 baz çiftinin tam uzunluğuna sahip, kromozom 16'nın (16q22) uzun kolunda bulunur. LCAT esas olarak karaciğerde ve az miktarda da beyin ve testis gibi diğer dokularda sentezlenir.

3. Hastalıklar

3.1. Alzheimer

Alzheimer demansın en sık görülen tipi olup Aβ birikmesiyle nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklara neden olan, yavaş ilerleyen nörodegeneratif bir hastalıktır (51). Dünyadaki toplam Alzheimer hastası sayısının 2022 yılı itibarıyla 50 milyon civarı olduğu ve bu sayının ilerleyen yıllarda artması beklenmektedir (52).

Apo A-I hakkında yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda merkezi sinir sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (53). Beyinde Aβ birikimini önlediği ve plak oluşumunu azalttığı için Alzheimer'a karşı koruduğu belirtilmiştir. Böylece daha az mikrogial ve astrosit aktivasyonu sağlayarak beyindeki nöroinflamasyonu azaltmıştır. Ayrıca hafıza koruyucu etkisi de vardır (Şekil 4).

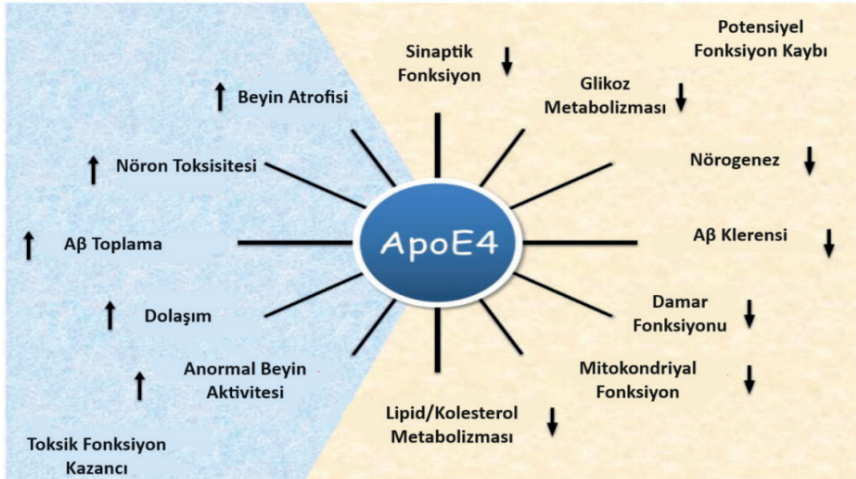


Şekil 4. Beyindeki Apo A-I'in etkilerinin şematik gösterimi (53)

RCT'deki rolü nedeniyle kolesterol homeostazisinin değişmesi alzheimer ile ilişkilidir (54). Beyinde yeterince Apo A-I üretilmemesinden dolayı Apo A-I beyinde gerekli miktarı korumak amacıyla kan beyin bariyerini geçebilir (55). Dolayısıyla Apo A-I düzeyine etki eden terapötiklerin alzheimer'a da olumlu etki gösterebileceği tahmin edilmektedir.

Alzheimerda, kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli durumlar yüzünden zarar gören damarlarda Apo E yığılması sonucu oluşan fibrozis bazal membranın dayanıklılık kapasitesini azaltır (56). Sonuç olarak, kandaki proteinler beyin ekstrasellüler aralıklardan damar duvarına daha kolay geçiş yapabilir. Plazmada Apo E seviyeleri alzheimer hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük olma eğilimindedir (57). Etkileri dikkatlice incelenmiş ilaçlar yardımıyla yapılabilecek Apo E ekspresyonundaki artışın, A β ve lipid metabolizmalarını hızlandırarak alzheimer ilerlemesini yavaşlatabileceği düşünülmektedir.

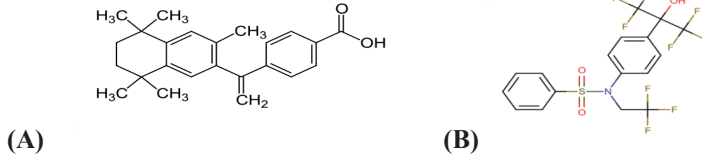
Apo E4, alzheimer patogenezinde toksik fonksiyon kazanımı, nöroprotektif fonksiyon kaybı veya ikisini de sağlar (58). Apo E4'ün Alzheimer'daki etkisi Şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 5. Apo E4'ün Alzheimer'daki Etkisi (38) A β , Amiloid- β ; Apo E, Apolipoprotein E

Apo E4, homozigotlarda riski 15 kata kadar artıran gen dozuna bağlı alzheimer için önemli bir genetik risk faktörüdür (36). Apo E2 ise alzheimer olma riskini neredeyse yarı yarıya azaltır ve uzun ömürlülüğe katkıda bulunur. Apo E2'nin alzheimer ile ilişkili patolojiye karşı koruma sağladığı gösterilmiş olsa da ilgili mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır.

Son çalışmalara göre, bir RXR agonisti olan Beksaroten'in (Şekil 6A) bir amiloid fare modeline oral yoldan uygulanmasının A β plak birikimini azalttığını ve Apo E'ye bağımlı bir şekilde bilişsel işlevi iyileştirdiğini göstermiştir (53). Ayrıca bir karaciğer x reseptör agonisti olan TO-901317'in (Şekil 6B) amiloid fare modellerindeki çalışması sonucunda beyindeki Apo E seviyelerini arttırarak hafıza kaybını tersine çevirdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 6. (A)Bekсарoten'in Kimyasal Yapısı (72) (B)TO-901317'in Kimyasal Yapısı (59)

Bu çalışmalar insanlarda Apo E3 veya Apo E4 düzeylerinin artmasına bağlı olası etkiler incelenmemiştir. Dolayısıyla ek klinik öncesi çalışmalara ihtiyaç vardır (53).

Tablo 4. Alzheimer Tedavisi İçin Apo E4 Hedefli Yöntemler (38)

Farmakolojik Yaklaşımlar	Gerekeç	Örnekler
Apo E seviyelerini modüle etmek	Aβ temizlenmesini, lipit homeostazisini ve sinaptik fonksiyonu destekler	LXR/RXR Agonistleri, Küçük Moleküller
Apo E – Aβ etkileşimini bozmak	Aβ toplanmasını ve birikmesini azaltır	Aβ12-28P, küçük molekül inhibitörleri, Apo E'ye özgü antikör
Apo E4'ü Apo E3'e dönüştürmek	Apo E3 ile ilişkili koruyucu fonksiyonları artırır ve Apo E4 ile ilişkili toksik etkileri azaltır	Küçük bileşikler (Örneğin disülfonat ve monosülfonalkil)
Apo E işlevlerini geri yüklemek	Apo E koruyucu fonksiyonları artırır ve nöroinflamasyonu azaltır	Apo E-mimetik peptid
Apo E fragmentasyonunun blokajı yapmak	Mitokondriye yönelik toksisiteyi azaltır	Apo E parçalanmasında rol oynayan spesifik proteazlara yönelik inhibitörler
Apo E reseptörü 2 ve/veya VLDLR düzeylerini artırmak	Apo E sinyalini ve sinaptik plastisiteyi artırır	Küçük Moleküller
Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar		
İmmünoterapi öncesi APOE genotipleri	Aβ hedefli veya diğer tedaviler için klinik sonuçların tahmin edilmesine yardımcı olur	Aβ immünoterapisi ve Apo E taşıyıcı olmayanlarda daha etkili olabilir
Önleyici bakım	Sağlıklı beyin damar sistemi fonksiyonunu korur	Egzersiz, sağlıklı beslenme

Kısaltmalar: Aβ, amiloid-β; ABCA1, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1; AD, Alzheimer hastalığı; ApoE, Apolipoprotein E; LDLR, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü; LRP1, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlı protein 1; LXR, karaciğer X reseptörü; RXR, retinoid X reseptörü; VLDLR, çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü.

3.2. Parkinson

Parkinson ya da parkinsonizm, ilerleyen yaşlarda beyindeki nöral hücre ölümünü ve motor sistem bozukluğuna bağlı semptomları tanımlayan nörodejeneratif bir hastalıktır (57). Parkinson beyindeki dopaminerjik hücrelerin kaybı ve Lewy cisimcikleri olarak bilinen sitoplazmik patolojik komplekslerin oluşumu ile ilişkilidir.

Parkinsonun yaygın motor belirtileri tremor, rijidite, bradikinezi ve postüral instabilitedir. Bradikinezi basitçe hareketin yavaşlaması anlamına gelir ve parkinsonun en yaygın klinik özelliğidir dolayısıyla hastalığın klinik olarak tespiti için kullanılır. Ayrıca uyku ve istemli hareket sırasında kaybolan istirahat titremesi, kas sertliği, bir eklem etrafında bükülme, ekstansiyon ve dönme gibi pasif hareketlere karşı uzuv direncini ifade eder. Belirtiler vücudun bir kısmından başlayıp tüm vücuda yayılırlar. Parkinsonun motor dışı belirtileri arasında depresyon, anksiyete, uykusuzluk, idrar kaçırma, terleme, yağlı cilt, koku alma fonksiyonunda bozulma ve demans yer alır. Belirtiler herhangi bir zamanda ortaya çıkabilirler.

Parkinson çoğunlukla yaşlılarda gözlemlenen bir hastalık olmasına rağmen, hasta bireyler 30'lu ve 40'lı yaşlarında bu hastalığı geliştirmiştir (60). Erkeklerde kadınlara kıyasla 3:2 oranında gözlemlenir. Bunun nedeni kadınlarda östrojen hormonunun dopaminerjik sistem üzerindeki nöroprotektif etkileri sayesinde.

Düşük plazma HDL ve Apo A-I seviyeleri, daha erken parkinson başlangıcı ve daha erken parkinson riski ile ilişkilendirilmiştir (61). Plazmadaki yüksek LDL-kolesterol düzeyleri Parkinson için koruyucudur. Apo E alelleri Parkinson da HDL-kolesterol düzeylerini etkiliyor gibi görünmektedir (62).

3.3. Diyabet

Diyabet hiperglisemi ile karakterize bir fizyolojik işlev bozukluğudur (63). 4 çeşide ayrılabilir:

1- Tip 1 diyabet, yetersiz insülin üretiminden veya aşırı glukagon salgılanmasından kaynaklı hiperglisemi ile karakterize edilen bir fizyolojik işlev bozukluğudur.

2- Tip 2 diyabet, otoimmün olmayan, yeterli beta hücreli insülin sekresyonunun ilerleyici kaybı nedeniyle doğrudan insülin direncidir.

3- Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, örneğin yenidoğan diyabeti ve gençlerde erişkinlik döneminde başlayan diyabet gibi, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı veya organ nakli sonrasında olduğu gibi).

4- Gestasyonel diyabet, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça görülen diyabet veya tip 1 diyabet gibi hamilelik boyunca ortaya çıkan diğer diyabet türlerinden olmayan diyabetir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre dünya çapında, 1980'de 108 milyon iken 2021'de tahminen 537 milyon yetişkin diyabetle yaşıyor (64). Günümüzde globalde diyabetli hasta sayısının 20 sene öncesine göre yaklaşık üç kat artmış olup 20 yıl sonra bu sayının 784 milyon olacağı düşünülmektedir.

İnsülin, hepatosit üzerindeki etkileri sayesinde Apo B-100'ün salgılanmasını artırarak ve atılımını azaltarak düzenlenmesinde önemli bir etkisi bulunmaktadır (65).

Pleiotropik etkisinden (bir genin birden fazla özellik üzerindeki etkisi) dolayı Apo C-I'in diyabetin komplikasyonlarıyla mücadelede umut verici bir ilaç hedefi olması pek mümkün olmayabilir (66). Apo C-II diyabetle mücadelede plazma trigliseritlerini azaltan Apo C-II mimetik peptidlerinin üretilmesi umut vericidir. Apo C-III'ün lipoprotein dağılımı diyabetli bireylerde daha yüksek seviyelere ve yüksek trigliserid seviyelerine sahiptir. Diyabetli hastalarda ve Apo E4 alelinin alzheimer ve bilişsel gerileme riskini artırmaktadır (67). Tip 2 diyabetle ters ilişkili olduğundan düşük Lp(a) konsantrasyonlarında (yaklaşık <7 mg/dL) tip-2 diyabet riski daha yüksektir (68).

3.4. Kanser

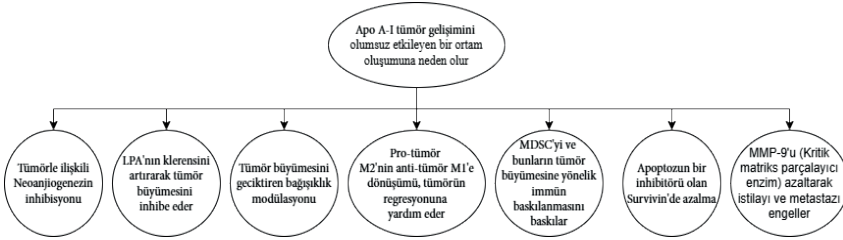
Vücudun herhangi bir yerindeki hücrelerin sinyalizasyon ve metabolizmasının değişmesi sonucu oluşan hücrelere kanser hücreleri ve tümör hücreleri denir. Kanser, bu hücrelerin kontrolsüz ve sürekli çoğalması ile oluşan bir hastalıktır. Bir dizi molekül, faktör ve durum, hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinin altında yatan nedenler olarak belirlenmiştir (69).

Son çalışmalara dayanarak, apolipoproteinlerin meme, akciğer, jinekolojik, kolorektal, tiroid, mide, pankreas, hepatik ve prostat kanserleri dahil olmak üzere en yaygın kanserlerin başlangıcında rol oynadığı varsayılmaktadır (70).

Apo A-I'in meme, yumurtalık ve akciğer tümörlerine karşı baskılayıcı bir etkisi vardır böylece kanser hücrelerinin ilerlemesini engeller (71). Apo A-II ise başka belirteçlerle kombinasyonlu kullanımında erken evre akciğer kanseri hastalarının teşhisinde başarılı olmuştur (72). Apo A-IV'ün akciğer kanserindeki rolü ise tartışmalıdır (70).

Apo A-I, tümör hücresine antikanser etkisini doğrudan göstermek yerine bağışıklık sisteminin her iki kolundaki (doğuştan ve adaptif) etkileri

ile neo-anjiyogenezdeki inhibe edici etkisini dolaylı olarak gösterir (73). Miyeloid Kaynaklı Baskılayıcı Hücreler (MDSC'ler), tümör içinde toplanarak negatif immünomodülatörler ve tümör büyümesinin güçlü uyarıcıları gibi davranırken Apo A-I bunların artışlarını baskılayarak tümör gelişimini olumsuz yönde etkiler (71). Ayrıca Apo A-I apoptozun bir inhibitörü olan Survivin'de de düşüşe neden olur (Şekil 7).



Şekil 7. Apo A-I'nin Anti-Tümör Rolü

Apo B oranındaki artışın meme kanseri şiddetindeki artışla ilişkili olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (74). Apo B düzeyi ile ileri dereceli yumurtalık kanseri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (75). Apo B'nin akciğer kanserindeki rolü tartışmalıdır (70). Apo B'nin pankreas kanseriyle ilişkisi araştırılmamıştır.

Apo C-I ve Apo C-II'nin plazma seviyelerinin meme kanseri hastalarında azaldığı ancak Apo C-III'ün plazma düzeylerinin arttığı kanıtlanmıştır (76). Apo C-III plazma seviyeleri yumurtalık kanseri olan hastalarda anlamlı derecede yüksek gözlemlenmiştir (77). Kanserli akciğer dokularında Apo C-III ekspresyonunda anlamlı düşüş gözlemlenmiştir (78). Apo C-II'nin pankreas kanserli hücrelerde hücre büyümesini ve istilasını artırdığı gözlemlenmiştir (79).

Apo E'nin meme ve akciğer kanserlerindeki rolü belirsizdir (70). Apo E'nin pankreas kanserinde immünosupresyona ve malign hücrelerin apoptozunun engellenmesine katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (80). Ayrıca, Apo E ekspresyonunun pankreas kanseri dokusunda normal pankreas dokusuna göre daha yüksek olduğu ve yüksek Apo E düzeylerinin pankreas kanseri hastalarında daha kötü sonuçlarla bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (81). Tümör hücresinin bağışıklık sisteminden etkilenmeden büyümesinin bununla ilişkili olan anjiyogenez ve metastaz bağışıklık sistemlerinin bozulmasına bağlı olduğu gözlemlenmiştir (71).

3.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

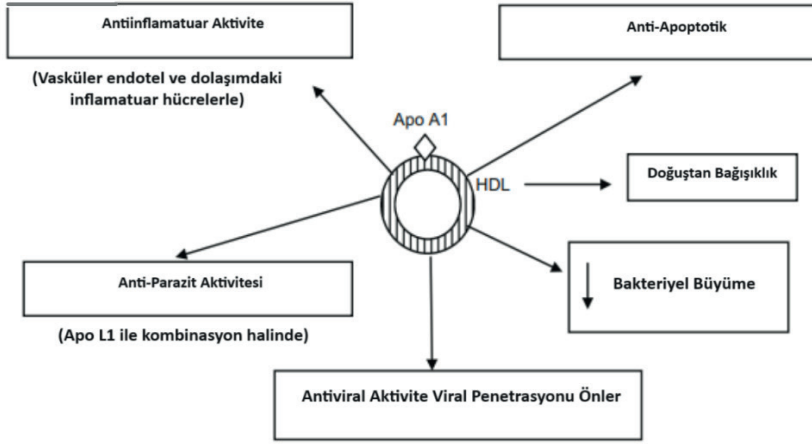
Kalp kasına sağlanan kan ve oksijenin eksikliği olarak bilinen koroner arter hastalığı koroner arterlerin tıkanmasından kaynaklanır (82). Tipik olarak koroner arterlerin lümeninde kan akışını engelleyen plakların oluşumunu içerir. Koroner arter hastalığına bağlı ölümler 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir ölüm nedeni iken 1960'ların ortasında zirveye ulaşmış ve daha sonra azalmıştır ancak hala dünya çapında özellikle ABD'de ölümlerin önde gelen nedenidir (83).

Ateroskleroz, ana arterlerde lipitlerin ve fibrözlerin yığılması sonucu oluşan ilerleyici bir arter hastalığıdır (84). Ateroskleroz insanda onar yıllık süreçte önce aortta sonra koroner arterde ve daha sonra ise serebral arterlerde gözlemlenebilir. Bu lezyonlar çeşitli klinik komplikasyonlara neden olur. Lezyonun yırtılması sonucu kalbi besleyen arterlerin tıkanmasıyla oluşan miyokard enfarktüsü, lezyonun yırtılarak içinden çıkan küçük parçaların akıntıyla dağılarak daha dar damarları tıkanması ile felce yol açabilen tromboz ve lezyonun olduğu arterde yırtılmadan büyümesi sonucu damarın daralması sonucu oluşan akut tıkanmadır. Böbrek, bağırsak ve diğer organlardaki arterler de aterosklerozdan etkilenebilir.

Apo A-I yapısından dolayı lezyonun çözülmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir (85). Ama Apo A-I'in koroner arter hastalığında koruyucu bir role sahip olma ihtimalinin düşük olduğu belirtilmiştir (86). Apo B LDL'nin oluşumunda etkili olduğundan yüksek düzeyde Apo B lezyon oluşumuna neden olabilir (85). Apo E4 aleli koroner arter hastalığı için önemli bir genetik risk faktörüdür, Apo E2 alelinin ise koroner arter hastalığı riskini hafifletmede faydalı olduğu belirtilmiştir (56). Her Lp(a) parçasığı, bir Apo(a) ve bir LDL benzeri parçacık ile bir Apo B-100 molekülü içerir (86). Apo(a)'nın üzerindeki kringle'ler ile plazma oksitlenmiş fosfolipidleri arasında kovalent bağdan dolayı inflamasyona ve endotel disfonksiyona olumlu etkisi vardır. Bir adet disülfid bağıyla birbirlerine bağlanan Apo B-100 ve Apo(a) aterosklerozda etkilidirler. Apo(a)'nın plazminojen benzeri yapısından dolayı lezyonun küçülmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

3.6. Diğer Hastalıklar

Apo A-I, fizyolojik olarak önemli bir dizi immün, anti-inflamatuvar, anti-parazitik, anti-apoptotik, antimikrobiyal ve doğuştan gelen bağışıklık gibi aktivitelere sahiptir (Şekil 8) (17).



Şekil 8. Apo A-I'in Mikrobiyal ve Antiviral Rolü

Apo A-I, bakteriyel büyümeyi doğrudan etkiler (17). Normal ve bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerin bağışıklık sistemini destekler. Anti-inflammatuar etkisini vasküler endotel ve dolaşımdaki inflammatuar hücreler üzerindeki aktivitesine aracılık ederek gösterir. Apo L1 ile kombinasyonu sonucunda antiparazitik etki gösterir. HIV ve Herpes virüslerine karşı antiviral etkisi de bulunmaktadır. Kandaki normal konsantrasyonda virüs kaynaklı hücre virüs penetrasyonunu önleyerek geniş antiviral aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Kronik solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan bakterilere (*Pseudomonas* ve *Burkholderia*) karşı Apo B'nin önemli antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (87).

İnsan Apo E'sinden türetilen peptitler, anti-inflammatuar ve antimikrobiyal etkiler göstermektedir (88). Apo E'nin *P. aeruginosa* ve *E. coli* gibi çeşitli gram (-) bakteri suşlarına karşı anti-bakteriyel aktivite sergilediği gözlemlenmiştir. Apo E gram (-) bakteriyel enfeksiyonda inflamasyonun kontrol edilmesinde önemli bir role sahip olabilir. Apolipoproteinlerin alzheimer, parkinson, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkileri ve enzimlerin bu etkileşimdeki önemi yapılan çalışmalar ışığında incelenmiş ve tartışılmıştır.

2014 yılındaki bir çalışmaya göre Apo A-I'in yapısal özelliklerinden dolayı lezyonun çözülmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür (85). 2020 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre Apo A-I'in koroner arter hastalığında koruyucu bir rolü olma ihtimalinin düşük olduğu belirtilmiştir (86).

2022 yılında yapılan çalışmalar Apo A-II'nin aterosklerozdaki rolünü tam olarak açıklığa kavuşturamamıştır (18). Yapılan çalışmalara göre insanda Apo A-II eksikliğinin lipoprotein seviyeleri ve koroner arter hastalığı

riski üzerindeki etkisinin çok az olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca mekanizması hakkında yeterli düzeyde çalışma bulunmadığından metabolik fonksiyonu halen tam bilinmemektedir.

2019 yılında yapılan çalışmaya göre Apo A-IV'ün iştah üzerinde etkisi olduğu tahmin edilmektedir (89). Ayrıca Apo A-IV'ün kardiyovasküler hastalık gelişimini önleme etkisi olabileceği düşünülmektedir. 2023 yılında yapılan çalışmaya göre Apo A-IV'ün akciğer kanserine etkisi ve bundaki rolü ise halen tartışmalıdır (70).

2014 yılında yapılan çalışmaya göre Apo B, LDL'nin oluşumunda etkili olduğundan yüksek düzeyde Apo B'nin lezyon oluşumuna neden olabileceği tahmin edilmektedir (85). 2017 yılında yapılan çalışmaya göre Apo B düzeyindeki artışın meme kanseri riskinin artışı ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (74). Ayrıca 2023 yılında yapılan çalışmaya göre Apo B'nin akciğer ve pankreas kanserlerindeki rolünün yeterli çalışma bulunmadığından tartışmalı olduğu belirtilmiştir (70).

2020 yılında yapılan çalışmaya göre Apo C-I ile idrar tümörleri arasındaki ilişki halen belirsizdir (29). Apo C-I'in detaylı moleküler mekanizmaları ve etkileri halen araştırılmaktadır.

2023 yılında yapılan çalışmaya göre Apo C-II'nin fonksiyon bozukluğuna bağlı plazma düzeyinde eksikliği durumunda trigliserid metabolizmasında çeşitli hastalıklar gözlemlenmiş ve buradaki rolünün önemli olduğu tahmin edilmiştir (31). Apo C-II'nin trigliserid metabolizması üzerindeki etkileri ve moleküler mekanizmaları halen araştırılmaktadır.

2021 yılında yapılan çalışmaya göre Apo C-III'ün trigliserid metabolizması üzerindeki inhibe edici etkileri nedeniyle trigliseridlerin dolaşımında uzun süre kalmasına ve ateroskleroza neden olabileceği tahmin edilmektedir (34).

2022 yılında yapılan çalışmaya göre Apo E'nin gram (-) bakteriyel enfeksiyon sırasında inflamasyonun kontrol edilmesinde önemli bir role sahip olabileceği tahmin edilmektedir (88). 2023 yılında yapılan çalışmaya göre Apo E'nin meme ve akciğer kanserindeki rolü bilinmemektedir (70). 2013 yılında yapılan çalışmaya göre Apo E alellerinin Parkinson hastalarında HDL-kolesterol düzeylerini etkilediği tahmin edilmektedir (62). 2019 yılında yapılan çalışmaya göre plazma Apo E seviyeleri alzheimer hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük olma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir ancak bunun sebebi halen belirsizliğini korumaktadır (57). 2022 yılında yapılan çalışmaya göre Apo E2'nin alzheimer'e karşı koruduğu tespit edilmiş olmasına rağmen ilgili mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır (36).

2013 yılında yapılan çalışmaya göre oksitlenmiş fosfolipitlerin ana taşıyıcısı olduğundan Lp(a) seviyelerinin çeşitli genetik varyasyonlarının kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir (40).

Apolipoproteinler ve enzimlerin alzheimer, parkinson, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser üzerinde olumlu veya olumsuz oldukça önemli etkileri bulunmuştur.

Apo A-I, LCAT aktivatörü olup alzheimer'e karşı olumlu etkileri vardır. Düşük plazma seviyeleri parkinson'a erken yakalanma riskini artırır. Diyabetli hastalarda plazma seviyelerinin artması kan şekeri değerlerinin korunmasına yardımcı olur. Kanserde ortamı tümör büyümesine karşı olumsuz hale getirir. kardiyovasküler hastalıkta etkisi düşüktür. Ayrıca antiinflamatuvar aktivite, antiapoptotik aktivite, antiparazitik aktivite, antiviral aktivite, doğuştan bağışıklığı güçlendirme, bakteriyel büyümeyi azaltma gibi etkileri de vardır. Apo A-II, LCAT'ı dolaylı yoldan etkiler. Kardiyovasküler hastalıklarda çok az etkisi vardır. Ayrıca antioksidan etkisi de vardır. Anti-aterojenik, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri olan Apo A-IV ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Apo B-48, kardiyovasküler hastalıklar için biyobelirteç olabilir. Apo B-100, parkinsonda, diyabet'de, aterosklerozda, yumurtalık kanserinde etkilidir. Ayrıca antimikrobiyal etkisi de vardır.

Apo C-I, LPL ve CETP inhibitörüdür. Alzheimer, diyabet, ateroskleroz, glomerüloskleroz, kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca mide, meme, akciğer ve pankreas kanserinde ciddi etkileri vardır. Apo C-II, LPL aktivatörüdür. Plazma trigliseritlerini azaltması nedeniyle diyabete karşı mücadelede etkilidir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini artırır. Apo C-III, LPL aktivatörüdür. Diyabetle mücadelede etkilidir. Ayrıca ateroskleroz riskini artırır.

Apo E, alzheimer'in ilerleyişini yavaşlatmada etkilidir. Ateroskleroz riskini artırır. Koroner arter hastalığıyla mücadelede etkilidir. Pankreas kanserinde tümörle mücadelede etkilidir. Ayrıca anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri bulunmaktadır.

Apo(a) ve Lp(a), kardiyovasküler hastalıklarda etkili olup ateroskleroz riskini artırır. Diyabete karşı mücadelede etkilidir.

Bu çalışmalar apolipoproteinler ve enzimlerin çeşitli hastalıklarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir. Fakat lipit metabolizmasındaki ilgili mekanizmaların ve terapötik ajanların anlaşılması için yapılan araştırmaların artırılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Sep;27(3):503-19.
2. Sert S. The effect of apolipoprotein E polymorphism on left ventricular diastolic function in thalassemia major patients. *PAÜ Tıp Fak Der,* 2005;3-4.
3. Jeiran K, Gordon SM, Sviridov DO, Aponte AM, Haymond A, Piszczek G, Lucero D, Neufeld EB, Vaisman II, Liotta L, Baranova A, Remaley AT. A New Structural Model of Apolipoprotein B100 Based on Computational Modeling and Cross Linking. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 29;23(19):11480.
4. Apolipoprotein A-I/APOA1 Protein Overview | Sino Biological son erişim tarihi: 31.08.2024)
5. Blood biomarker breakthrough for early detection of pancreatic cancer. (2022). *Research Features,* 141. <https://doi.org/10.26904/RF-141-2616502973>
6. Deng X, Morris J, Dressmen J, Tubb MR, Tso P, Jerome WG, Davidson WS, Thompson TB. The structure of dimeric apolipoprotein A-IV and its mechanism of self-association. *Structure.* 2012 May 9;20(5):767-79.
7. Glavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J, Couture P, Hegele RA, Sniderman AD. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2022 Oct 18;11(20):e025858.
8. RCSB PDB - AF_AFP04114F15: Computed structure model of Apolipoprotein B-100 (son erişim tarihi: 25.07.2024)
9. RCSB PDB - 1ALE: CONFORMATION OF TWO PEPTIDES CORRESPONDING TO HUMAN APOLIPOPROTEIN C-I RESIDUES 7-24 AND 35-53 IN THE PRESENCE OF SODIUM DODECYLSULFATE BY CD AND NMR SPECTROSCOPY (son erişim tarihi: 20.06.2024)
10. MacRaid CA, Hatters DM, Howlett GJ, Gooley PR. NMR structure of human apolipoprotein C-II in the presence of sodium dodecyl sulfate. *Biochemistry.* 2001 May 8;40(18):5414-21.
11. Gangabadage CS, Zdunek J, Tessari M, Nilsson S, Olivecrona G, Wijmen-ga SS. Structure and dynamics of human apolipoprotein CIII. *J Biol Chem.* 2008 Jun 20;283(25):17416-27.
12. Dosya:ApoE 22k fragment 2001.png - Vikipedi (wikipedia.org) (son erişim tarihi: 05.05.2024)
13. Ye Q, Rahman MN, Koschinsky ML, Jia Z. High-resolution crystal structure of apolipoprotein(a) kringle IV type 7: insights into ligand binding. *Protein Sci.* 2001 Jun;10(6):1124-9.

14. Liu T, Yoon WS, Lee SR. Recent Updates of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Chonnam Med J*. 2021 Jan;57(1):36-43.
15. Xu X, Song Z, Mao B, Xu G. Apolipoprotein A1-Related Proteins and Reverse Cholesterol Transport in Antiatherosclerosis Therapy: Recent Progress and Future Perspectives. *Cardiovasc Ther*. 2022 Jan 10;2022:4610834.
16. Georgila K, Vyrila D, Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 1;11(8):1097.
17. Mangaraj M, Nanda R, Panda S. Apolipoprotein A-I: A Molecule of Diverse Function. *Indian J Clin Biochem*. 2016 Jul;31(3):253-9.
18. Hisamatsu T. Apolipoprotein A2 Isoforms: New Insight into the Risk of Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb*. 2021 May 1;28(5):469-470.
19. Florea G, Tudorache IF, Fuior EV, Ionita R, Dumitrescu M, Fenyó IM, Bivol VG, Gafencu AV. Apolipoprotein A-II, a Player in Multiple Processes and Diseases. *Biomedicines*. 2022 Jul 2;10(7):1578.
20. Wang F, Kohan AB, Lo CM, Liu M, Howles P, Tso P. Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism. *J Lipid Res*. 2015 Aug;56(8):1403-18.
21. Kuo HN, LaRussa Z, Xu FM, West K, Consitt L, Davidson WS, Liu M, Coschigano KT, Shi H, Lo CC. Apolipoprotein A4 Elevates Sympathetic Activity and Thermogenesis in Male Mice. *Nutrients*. 2023 May 26;15(11):2486.
22. Sirniö, P., Väyrynen, J.P., Klintrup, K. Decreased serum apolipoprotein A1 levels are associated with poor survival and systemic inflammatory response in colorectal cancer. *Sci Rep* 2017;7:53-74.
23. APOB gene (medlineplus.gov) (son erişim tarihi: 25.06.2024)
24. Lo CC, Coschigano KT. ApoB48 as an Efficient Regulator of Intestinal Lipid Transport. *Front Physiol*. 2020 Jul 8;11:796.
25. Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Evangelopoulos A, Panagopoulos F, Stratigou T, Geladari E, Karampela I, Dalamaga M. ApoB100 and Atherosclerosis: What's New in the 21st Century? *Metabolites*. 2024 Feb 12;14(2):123.
26. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res*. 2001 Sep;42(9):1346-67.
27. Yi J, Ren L, Wu J, Li W, Zheng X, Du G, Wang J. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer. *Ann Transl Med*. 2019 Aug;7(16):380.
28. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 26;20(23):5939.
29. Cui Y, Miao C, Hou C, Wang Z, Liu B. Apolipoprotein C1 (APOC1): A Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker for Clear Cell Renal Cell Car-

- cinoma. *Front Oncol*. 2020 Aug 20;10:1436.
30. Pinilla-Monsalve GD, Lores J, Pachajoa H, López-Ponce de León JD, López A, Rodríguez-Rojas LX, Nastasi-Catanese JA. A Novel *APOC2* Mutation in a Colombian Patient with Recurrent Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Appl Clin Genet*. 2020 Mar 26;13:63-69.
 31. Sviridov D, Dasseux A, Reimund M, Pryor M, Drake SK, Jarin Z, Wolska A, Pastor RW, Remaley AT. Short hydrocarbon stapled ApoC2-mimetic peptides activate lipoprotein lipase and lower plasma triglycerides in mice. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 21;10:1223920.
 32. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*. 2017 Dec;267:49-60.
 33. Giammanco A, Spina R, Cefalù AB, Averna M. APOC-III: a Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2023 Mar;25(3):67-76.
 34. Dib I, Khalil A, Chouaib R, El-Makhour Y, Nouredine H. Apolipoprotein C-III and cardiovascular diseases: when genetics meet molecular pathologies. *Mol Biol Rep*. 2021 Jan;48(1):875-886.
 35. Luo M, Peng D. The emerging role of apolipoprotein C-III: beyond effects on triglyceride metabolism. *Lipids Health Dis*. 2016 Oct 22;15(1):184.
 36. Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*. 2022 Nov 8;17(1):72.
 37. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72 Pt A:3-12.
 38. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb;9(2):106-18.
 39. Genovesi S, Giussani M, Lieti G, Orlando A, Patti I, Parati G. Evidence and Uncertainties on Lipoprotein(a) as a Marker of Cardiovascular Health Risk in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2023 Jun 8;11(6):1661.
 40. Çekmen DMB, Türköz DY, Turgut DM, Gözükar DEM. Lipoprotein (a): Genel Bir Bakış ve Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi. *Turgut Özal Tıp Merk Derg*. 1997;4(4):462-71.
 41. Kumari A, Kristensen KK, Ploug M, Winther AL. The Importance of Lipoprotein Lipase Regulation in Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021 Jul 6;9(7):782.
 42. Murata D, Okano H, Angkawidjaja C, Akutsu M, Tanaka SI, Kitahara K, Yoshizawa T, Matsumura H, Kado Y, Mizohata E, Inoue T, Sano S, Koga

- Y, Kanaya S, Takano K. Structural Basis for the *Serratia marcescens* Lipase Secretion System: Crystal Structures of the Membrane Fusion Protein and Nucleotide-Binding Domain. *Biochemistry*. 2017 Nov 28;56(47):6281-6291.
43. Liu S, Mistry A, Reynolds JM, Lloyd DB, Griffor MC, Perry DA, Ruggeri RB, Clark RW, Qiu X. Crystal structures of cholesteryl ester transfer protein in complex with inhibitors. *J Biol Chem*. 2012 Oct 26;287(44):37321-9.
 44. Glukhova A, Hinkovska-Galcheva V, Kelly R, Abe A, Shayman JA, Tesmer JJ. Structure and function of lysosomal phospholipase A2 and lecithin:cholesterol acyltransferase. *Nat Commun*. 2015 Mar 2;6:6250.
 45. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, Mabuchi H. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(10):1001-11.
 46. Cedó L, Santos D, Roglans N, Julve J, Pallarès V, Rivas-Urbina A, Llorente-Cortes V, Laguna JC, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. Human hepatic lipase overexpression in mice induces hepatic steatosis and obesity through promoting hepatic lipogenesis and white adipose tissue lipolysis and fatty acid uptake. *PLoS One*. 2017 Dec 15;12(12):e0189834.
 47. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol*. 2011 Apr;178(4):1429-33.
 48. Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *J Lipid Res*. 2018 May;59(5):772-783.
 49. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):648-54.
 50. Gao H, Wu J, Sun Z, Zhang F, Shi T, Lu K, Qian D, Yin Z, Zhao Y, Qin J, Xue B. Influence of lecithin cholesterol acyltransferase alteration during different pathophysiologic conditions: A 45 years bibliometrics analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 14;13:1062249.
 51. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789.
 52. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci*. 2022 Oct 10;14:937486
 53. Emamzadeh FN. Role of Apolipoproteins and α -Synuclein in Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci*. 2017 Aug;62(3-4):344-355.
 54. Se Thoe E, Fauzi A, Tang YQ, Chamyuang S, Chia AYY. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2021 Jul 1;276:119129.
 55. Madnani RS. Alzheimer's disease: a mini-review for the clinician. *Front Neurol*. 2023 Jun 22;14:1178588.

56. Ashiq, S., Ashiq, K. The association of apolipoprotein-E (*APOE*) gene polymorphisms with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet* 2021;22(16).
57. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):27-42.
58. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neurosci.* 2020 Dec 16;8(1):86-132.
59. Baranowski M, Blachnio-Zabielska AU, Zabielski P, Harasim E, Harasiuk D, Chabowski A, Gorski J. Liver X receptor agonist T0901317 enhanced peroxisome proliferator-activated receptor-delta expression and fatty acid oxidation in rat skeletal muscle. *J Physiol Pharmacol.* 2013 Jun;64(3):289-97.
60. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P T.* 2015 Aug;40(8):504-32.
61. Chiu CC, Yeh TH, Lai SC, Weng YH, Huang YC, Cheng YC, Chen RS, Huang YZ, Hung J, Chen CC, Lin WY, Chang HC, Chen YJ, Chen CL, Chen HY, Lin YW, Wu-Chou YH, Wang HL, Lu CS. Increased Rab35 expression is a potential biomarker and implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Oncotarget.* 2016 Aug 23;7(34):54215-54227.
62. Cereda E, Cassani E, Barichella M, Caccialanza R, Pezzoli G. Anthropometric indices of fat distribution and cardiometabolic risk in Parkinson's disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Mar;23(3):264-71.
63. Krause M, De Vito G. Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Commonalities, Differences and the Importance of Exercise and Nutrition. *Nutrients.* 2023 Oct 7;15(19):4279.
64. Singer ME, Dorrance KA, Oxenreiter MM, Yan KR, Close KL. The type 2 diabetes 'modern preventable pandemic' and replicable lessons from the COVID-19 crisis. *Prev Med Rep.* 2022 Feb;25:101636.
65. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Aug;24(8):391-7.
66. Hsu CC, Kanter JE, Kothari V, Bornfeldt KE. Quartet of APOCs and the Different Roles They Play in Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023 Jul;43(7):1124-1133.
67. Lee BC, Choe YM, Suh GH, Choi IG, Lee JH, Kim HS, Hwang J, Yi D, Kim JW. A combination of midlife diabetes mellitus and the apolipoprotein E ϵ 4 allele increase risk for cognitive decline. *Front Aging Neurosci.* 2022 Nov 17;14:1065117.
68. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S, Willeit J, Kiechl S, Willeit P. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published lite-

68. rature. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Mar 21;16(1):38.
69. Upadhyay A. Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes Dis*. 2020 Sep 18;8(5):655-661.
70. Darwish NM, Al-Hail MK, Mohamed Y, Al Saady R, Mohsen S, Zar A, Al-Mansoori L, Pedersen S. The Role of Apolipoproteins in the Commonest Cancers: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Nov 24;15(23):5565.
71. Mangaraj M, Nanda R, Panda S. Apolipoprotein A-I: A Molecule of Diverse Function. *Indian J Clin Biochem*. 2016 Jul;31(3):253-9.
72. Yoon HI, Kwon OR, Kang KN, Shin YS, Shin HS, Yeon EH, Kwon KY, Hwang I, Jeon YK, Kim Y, Kim CW. Diagnostic Value of Combining Tumor and Inflammatory Markers in Lung Cancer. *J Cancer Prev*. 2016 Sep;21(3):187-193.
73. Zamanian-Daryoush M, Lindner D, Tallant TC, Wang Z, Buffa J, Klipfell E, Parker Y, Hatala D, Parsons-Wingerter P, Rayman P, Yusufishaq MSS, Fisher EA, Smith JD, Finke J, DiDonato JA, Hazen SL. The cardioprotective protein apolipoprotein A1 promotes potent anti-tumorigenic effects. *J Biol Chem*. 2013 Jul 19;288(29):21237-21252.
74. Melvin JC, Garmo H, Holmberg L, Hammar N, Walldius G, Jungner I, Lambe M, Van Hemelrijck M. Glucose and lipoprotein biomarkers and breast cancer severity using data from the Swedish AMORIS cohort. *BMC Cancer*. 2017 Apr 4;17(1):246.
75. Wang B, Chao S, Guo B. Integrated weighted gene co-expression network analysis reveals biomarkers associated with prognosis of high-grade serous ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2022 Feb;36(2):e24165.
76. Opstal-van Winden AW, Beijnen JH, Loof A, van Heerde WL, Vermeulen R, Peeters PH, van Gils CH. Search for breast cancer biomarkers in fractionated serum samples by protein profiling with SELDI-TOF MS. *J Clin Lab Anal*. 2012 Jan;26(1):1-9.
77. Kristjansdottir B, Partheen K, Fung ET, Marcickiewicz J, Yip C, Brännsström M, Sundfeldt K. Ovarian cyst fluid is a rich proteome resource for detection of new tumor biomarkers. *Clin Proteomics*. 2012 Dec 27;9(1):14.
78. Shi J, Yang H, Duan X, Li L, Sun L, Li Q, Zhang J. Apolipoproteins as Differentiating and Predictive Markers for Assessing Clinical Outcomes in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Yonsei Med J*. 2016 May;57(3):549-56.
79. Li D, Wu J, Liu Z, Qiu L, Zhang Y. Novel circulating protein biomarkers for thyroid cancer determined through data-independent acquisition mass spectrometry. *PeerJ*. 2020 Jul 6;8:e9507.
80. Kemp SB, Carpenter ES, Steele NG, Donahue KL, Nwosu ZC, Pacheco A, Velez-Delgado A, Menjivar RE, Lima F, The S, Espinoza CE, Brown K, Long D, Lyssiotis CA, Rao A, Zhang Y, Pasca di Magliano M, Crawford

- HC. Apolipoprotein E Promotes Immune Suppression in Pancreatic Cancer through NF- κ B-Mediated Production of CXCL1. *Cancer Res.* 2021 Aug 15;81(16):4305-4318.
81. Miao G, Zhuo D, Han X, Yao W, Liu C, Liu H, Cao H, Sun Y, Chen Z, Feng T. From degenerative disease to malignant tumors: Insight to the function of ApoE. *Biomed Pharmacother.* 2023 Feb;158:114127.
 82. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, Reiss AB. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites.* 2021 Oct 8;11(10):690.
 83. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. *StatPearls*, 2023 Aug 17. Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6):3346.
 84. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
 85. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014 Aug;5(8):927-46.
 86. Karjalainen MK, Holmes MV, Wang Q, Anufrieva O, Kähönen M, Lehtimäki T, Havulinna AS, Kristiansson K, Salomaa V, Perola M, Viikari JS, Raitakari OT, Järvelin MR, Ala-Korpela M, Kettunen J. Apolipoprotein A-I concentrations and risk of coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis.* 2020 Apr;299:56-63.
 87. Gaglione R, Cesaro A, Dell'Olmo E, Di Girolamo R, Tartaglione L, Pizzo E, Arciello A. Cryptides Identified in Human Apolipoprotein B as New Weapons to Fight Antibiotic Resistance in Cystic Fibrosis Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 17;21(6):2049.
 88. Puthia M, Marzinek JK, Petruk G, Ertürk Bergdahl G, Bond PJ, Petrlova J. Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects of Apolipoprotein E. *Biomedicines.* 2022 Jun 17;10(6):1430.
 89. Qu J, Ko CW, Tso P, Bhargava A. Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes. *Cells.* 2019 Apr 5;8(4):319.

”

BÖLÜM 4

ORAL KONTRASEPTİFLER VE KLİNİK KULLANIMLARI

Melek ABAY¹, Fatma AYDINOĞLU²

1 Ecz., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

2 Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptifler, doğum kontrol yöntemleri arasında fertilitenin kontrol altında tutulmasında en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Piyasaya ilk olarak menstürel siklusun düzenlenmesi için çıkarılmıştır (1). Bu amaçla, mestranol ve noretinodrel içeren ilaç ilk olarak 1957 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ardından, 1960 yılında FDA tarafından doğum kontrolü için onay almıştır. Bu ilacın etkinliğinin yüksek olması yanı sıra, mide bulantısı, baş dönmesi, karın ağrısı gibi yan tesirleri nedeniyle mestranol ve noretinodrelin dozları azaltılmıştır. Bu ilacı kullananlarda tromboembolizm vakaları ve tromboz nedeniyle ölüm rapor edilmiştir (2). Oral kontraseptifler kontrasepsiyonun en etkili yöntemlerinden biri olmakla birlikte, kısa ve uzun dönem kontrasepsiyon dışında etkileri bildirilmiştir. Ani kanama ve amenore gibi menstrual siklus düzensizliklerini kontrol etmekte ve disfonksiyonel uterus kanamasının tedavisinde etkilidirler (1).

Oral kontraseptif kullananların bıraktıktan sonraki yıllarda yumurtalık kanser riskinde %80 ve endometrial kanser riskinde %40-50 oranında azalma ile ilişkisi olduğu ve selim yumurtalık kistlerini ise neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca, uzun süreli oral kontraseptif kullanımının, iyi huylu meme hastalığı ve kolorektal kansere karşı koruma sağladığı, romatoid artrit önlenmesine yardımcı olabileceği, ek-topik hamileliği ve pelvik inflamatuvar hastalık nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı ve kırık riskini azaltmak için kemik mineral yoğunluğunun korunmasına yardımcı olabileceği tespit edilmiştir (1).

Etki Mekanizmaları

Oral kontraseptiflerin etki mekanizması, beraber kullanıldıkları steroid bileşiklere ve kullanılan bileşenlerin dozlarına göre değişen farklı farmakolojik etkileriyle ilişkili olması nedeniyle karmaşıktır (3). Bu ilaçlar farklı oranlarda östrojen ve progesteron içermektedir (4). Oral kontraseptiflerin doğum kontrol yöntemindeki mekanizması yumurtlamayı önlemektir (5). Progestin yumurtlamayı önlemekte ve aynı zamanda servikal mukusu kalınlılaştırarak spermin uterusun içine ilerlemesini ve yumurtalıklara ulaşmasını engellemektedir (3). Östrojen ise folikül gelişimini engellemekte ve gebeliğe elverişli endometriyum tabakasının oluşmasını engellemektedir (6). Östrojen ve progesteron kombinasyonlarında östrojen etkisini folikül uyarıcı hormon (FSH) üzerinde göstererek salgılanmasını azaltır ve bu da folikül gelişimini engeller. Progesteron da Luteinize edici hormon (LH) üzerindeki etkisini gonadotropin salgılatıcı hormonunu azaltması ve doğrudan hipofiz bezi üzerindeki etkisiyle ortaya çıkarır. (5). Progesteron'un folikül oluşumunu engellemesi, hipotalamusta negatif feed back mekanizması ile hipofiz bezinden LH salgılanmasını baskılaması üzerinden gerçekleşmek-

tedir. LH'nin döngüdeki artışının baskılanmasıyla beraber folikulogenezis ve FSH baskılanmasına neden olmaktadır. Folikül gelişimini gerçekleştirmediği için estradiol seviyesinde bir artış olmamaktır. Siklus sırasında LH artışı, östrojenin pozitif feed back etkisi olmaması ve progesteronun negatif feed back etkisi edeniyle durmaktadır. Folikülün gelişimini tamamlayamaması ve LH artışı olmaması nedeniyle folikülün serbest kalmaması nedeniyle yumurtlama önlenir. (5,6)

Oral Kontraseptif Kullanım Prevalansı ve Endikasyonları

Oral kontraseptifler doğum kontrol yöntemleri arasında etkinliği yüksek olan bir yöntemdir. (1). 2019 Birleşmiş Milletler raporunda, dünya genelinde üreme çağında (15-49 yaş) kadınların %42'sinin modern kontrasepsiyon metodunu kullandığı rapor edilmiştir. Bu raporda, oral kontraseptif kullanım oranı 150 milyon kadında %16 oranında olarak bildirilmiştir. Ayrıca, oral kontraseptiflerin doğum kontrolü amacıyla yüksek oranda avrupalardaki 27 ülkede %20'nin üzerinde kullanıldığı da tespit edilmiştir (8). Oral kontraseptifler, modern kontrasepsiyon yöntemleri arasında, doğurganlığın kontrol altında tutulmasında %1 gibi düşük bir başarısızlıkta olması nedeniyle etkinliği kanıtlanmış güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (9).

Bu ilaçlar kontrasepsiyonun yanı sıra, kısa ve uzun dönem kullanımlarının kontrasepsiyon dışı yararlı etkileri rapor edilmiştir. Menstrual siklus bozuklukları, uterus kanaması, polikistik over, hiperandrojenizm, kemik mineral yoğunluğu, postmenapozal, pelvik inflamasyonu gibi klinik durumlarda endikasyonu bildirilmiştir(10). Oral kontraseptiflerin endikasyonu aşağıda özetlenmektedir.

Primer Dismonere

Primer dismenore üreme dönemindeki kadınların %50'sinden fazlasının gündelik hayatını etkileyen, makroskobik pelvik bir patolojiden bağımsız, menstrual siklusun özellikle 1. veya 2. günleri ortaya çıkan 48-72 saat süren şiddetli ağrılı rahatsızlık veren bir durumdur. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) dismenore tedavisinde tercih edilmekte, ancak NSAİİ' lere yanıt vermeyen veya bu ilaçları kullanamayanlarda tedavi için oral kontraseptifler tercih edilmektedir (11, 12). Bu durumun fizyopatolojisi aşırı miktarda protaglandin sentez ve salıverilmesine bağlı olarak anormal veya artmış uterus aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Oral kontraseptifler endometriyumun büyümesini ve menstruel prostaglandinlerde azalmaya neden olmaktadır (12, 13).

Menoraji

Menoraji ardışık birkaç menstrual döngü boyunca meydana gelmiş aşırı kanama durumudur. Menoraji, endometriyumdaki prostaglandin se-

viyelerinin anormal olması veya fibrinolitik sistemden kaynaklanmaktadır (14,15). Menoraji tedavisinde prostaglandin sentetaz inhibitörleri, antifibrinolitikler, oral kontraseptifler ve diğer hormonlar yer almaktadır (15). Menoraji tedavisinde, ilaç tercihi bu durumun altında yatan etmenlere ve doğum kontrolü istenip istenmemesi doğrultusunda ilaç tercihi yapılmaktadır. Doğum kontrolü isteniyorsa kombine oral kontraseptifler ilk tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (15, 16).

Hiperandrojenizm

Prevelansı %5-10 olan ve üreme çağındaki kadınlarda görülen endokrin hastalıktır. Hiperandrojenizm hastalarının %80' inde hirsutizm görülmekte ve bu hastalığın klinik tanısı en sık hirsutizm ile konmaktadır. Bu klinik tablodaki diğer semptomlar arasında akne, androjenik alopesi ve nadir olarak virilizasyon yer almaktadır (17). Bu durum, serbest testosteron veya androjen prekursor seviyelerinin artışından kaynaklanmaktadır (18).

Oral kontraseptifler, bu klinik tablodaki aşırı androjen durumunu gonadotropini baskılayarak, dolaşımdaki androjenleri azaltarak, adrenal androjen sekresyonunu baskılayarak, 5 α -redüktaz enzimini inhibe ederek veya androjen reseptörlerine bağlanarak düzeltmektedir (19).

Androjenik cilt bozukluklarında kullanılan kombine oral kontraseptiflerin etkisi hem östrojen ve progesteronun oranına hem de kullanılan progesteronun antiöstrojenik etkisine bağlı olarak değişmektedir (20). Östrojen oranı fazla olan oral kontraseptifler, hafif ve orta şiddetteki akne, hirsutizm, androjenik alopesi ve seboreye etki göstermektedir (18). Östrojen akne tedavisindeki etkisini gonadotropin ve androjen salgılanmasını azaltması ve seks hormonu bağlayıcı globulin üretimini arttırarak sebum üretimini azaltması üzerinden gerçekleştirmektedir (20). Oral kontraseptifler ve antibiyotiklerin akne tedavisinde etkinlikleri, karşılaştırıldığında 3 aylık antibiyotik kullanımının oral kontraseptiflere göre daha üstün olmalarına rağmen 6 aylık tedavide eşdeğer etki gözlemlenmiştir. Kadınlarda uzun süreli akne tedavisinde oral kontraseptiflerin sistemik antibiyotiklerin alternatifi olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle siproteron asetat içeren kombine oral kontraseptifler akne tedavisinde etkilidir. Çünkü doğrudan periferik antiandrojen etkisiyle androjen reseptörleri bloke etme özelliğine sahiptir (21).

Polikistik Over Sendromu

Üreme çağındaki kadınların %5-20'sini etkileyen yumurtalıklardan aşırı androjen üretiminin neden olduğu endokrin-metabolik bir bozukluktur (22, 23).

Oral kontraseptifler polikistik over sendromunun tedavisinde menstrüal döngünün düzenlenmesi, endometriyumun korunması ve androjenik semptomları iyileştirmek için en sık kullanılan ilaç grubudur (24).

Fonksiyonel Over Kistleri

Oral kontraseptiflerin profilaktik olarak kullanılmasının over kist görülme olasılığını anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (25). Oral kontraseptiflerin ovulasyonu engellemelerinden dolayı, bu ilaçları kullananlarda kistlere sıklığının daha az olduğu görülmüştür. Bu nedenle de kist tedavisinde kontraseptifler kullanılmaya başlanmıştır (26).

Endometriyozis

Endometriyozis, üreme çağındaki birçok kadını etkileyen, infertilite, pelvik ağrı ve dismonere gibi etkileri olan jinekolojik bir durumdur. Östrojene bağlı uterusun endometriyum tabakasının büyümesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Oral kontraseptif ilaçlar endometriyozis sonucu oluşan ağrıyı tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (27). Endometriyozisin cerrahi müdahalesinden sonra da durumun tekrar nüksetmesini engellemek amacıyla oral kontraseptifler kullanılmaktadır (28). Aynı zamanda endometriyozisi olan kadınlarda over kanseri oluşma riskinin daha olduğu yüksek riski de daha yüksektir. Uzun süre oral kontraseptif kullanımının ise over kanserine karşı önemli koruyucu etkisi bildirilmiştir (29). Bu nedenle oral kontraseptifler endometriyozis tedavisinde birinci sırada tercih edilmektedir (30).

Premenstrüel Sendrom

Üreme çağındaki kadınların %5-8' ini etkileyen, menstruasyonun luteal fazında ortaya çıkan, duygusal fiziksel semptomlar ile karakterize bir sendromdur. Semptomlar genellikle hafif iken bazen günlük hayatı etkileyebilecek kadar şiddetli olabilmektedir. Sinirlilik, gerginlik, depresif ruh hali ve ruh halinde meydana gelen değişimler ile davranışsal belirtiler görülebilenken aynı zamanda fiziksel olarak meme hassasiyeti, baş ağrısı, yorgunluk, karın ağrısı da görülmektedir. Şiddetli duygusal semptomlar görülebilen kadınlar premenstrüel disforik bozukluğa (PMDD) sahip olarak sınıflandırılmaktadır (31, 32).

Etki mekanizması tam olarak bilinemese de nörotransmitter ve nöro-hormonlardaki değişimlerden kaynaklı olduğu söylenmektedir. Gonadol hormon seviyelerindeki fluktuasyonlar semptomları tetiklemektedir. Oral kontraseptiflerin semptomları azalttığı bildirilmiştir (31-33). Oral kontraseptifler sadece fiziksel semptomları iyileştirdiği için he hastanın klinik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (34).

PMDD ise premenstrüel sendromun ciddi boyutudur. Önceleri PMDD tedavisinde sadece seçici serotonin geri alım inhibitörleri kullanılırken daha sonraları semptomların kontrol edilmesinde kombine oral kontraseptiflerin etkili olduğu da kanıtlanmıştır (35-36). Östrojen PMS semptomlarını iyileştirmede etkiliyken, progesteron etkisizdir ve semptomların kö-

tüleşmesine sebep olabildiği bildirilmiştir. Kombine oral kontraseptiflerin etkisinin östrojenden kaynaklandığı düşünülmektedir (37).

Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID); rahim, fallop tüpleri ve çevresindeki pelvik yapılarda ortaya çıkan cerrahi ve gebelikle ilişkili olmayan bir enfeksiyondur (38). PID ciddi üreme komplikasyonları ile sonuçlanan önemli bir morbidite nedenidir. Etiyolojik olarak, esas patojenler klamidya ve gonoreidir (39).

Oral kontraseptiflerin PID'e karşı koruyuculukları kontreseptif olmayan en önemli etkilerinden biridir (40). Oral kontraseptif kullananlarda pelvik lezyonların daha hafif görüldüğü ve kullanmayanlara göre PID'in daha , a seyrek ortaya çıktığı bildirilmiştir (41).

Kemik Mineral Yoğunluğu

Oral kontraseptiflerin perimenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (42). Kronik hipoöstrojenik durum sonucu kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak kemik yıkımını arttırdığı bilinmektedir. Premenopozal dönemde hipogonadizm, kemik kütleinde azalmaya neden olmaktadır. Genç kadınlarda da gonadotropin salgılayan hormon düzensizliğinin neden olduğu hipotalamik amenore kemik kaybıyla ilişkilidir. Over disfonksiyonlu kadınlarda kombine oral kontraseptiflerin kemik mineral dansisitesi üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir (43,44)

Verilere göre depo medroksiprogesteron asetatin kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkilerinin oluşabileceği öngörülmüştür. Özellikle kemik mineral yoğunluğu doruk seviyesine ulaşmamış genç ergenlerde uzun süreli depo medroksiprogesteron reçetelenirken dikkat edilmesi belirtilmiştir (45-47).

Endometriyal/ Yumurtalık ve Kolorektal Kanseri

Endometrial karsinom postmenopozal kadınlarda sık olarak görülen jinekolojik kanserlerden biridir. Endometriyal karsinom gelişimi için obezite ve endometriyumun kronik olarak karşılanmamış östrojen stimülasyonu ana risk faktörleri olarak belirlenmiştir (48). Endometriyumda neoplazi gelişimi hormonal faktörlere oldukça duyarlıdır (49). Terapötik veya endojenik karşılanmayan östrojenler, endometriyum hiperplazisini ve buna bağlı da endometriyal kanseri tetiklemektedir. Progesteronlar uterusu östrojenin proliferatif etkisine karşı korumaktadır (50,51).

Kombine oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı endometriyal kanseri için uzun süreli bir koruma sağlamaktadır (52). Kullanım süresinin artmasıyla beraber koruyucu etki de artmaktadır (53). Kombine oral

kontraseptifler ile tedavi edilen menopoz sonrası kadınların endometriyal karsinom insidanslarının en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir (51).

Kombine oral kontraseptif kullanımının over ve endometriyal kanser riski üzerine koruyucu etkisi bildirilmiştir. Oral kontraseptif kullanımının over kanseri riskini her 5 yıllık kullanımda yaklaşık %20, 15 yıllık kullanım için ise yaklaşık %50' oranında azalttığı bildirilmiştir. Endometriyal kanserin göreceli risk azalması daha da yüksek olduğu, 4 yıl kullanım sonrasında riskin yaklaşık %50 ve 12 yıllık kullanımda ise bu oranın %70 azaldığı rapor edilmiştir (53,54).

Romatoid Artrit

Romatoid artrit kadınlarda yüksek insidansa sahip kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın gelişimine hormonal faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir (55). Östrojen ve progesteron hormonlarındaki azalma romatoid artrit risk ve şiddetinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (56). Oral kontraseptiflerin kullanımı süresince inflamatuvar artrite karşı koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (57). Romatoid tedavisi almış kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada, oral kontraseptif kullanımıyla romatoid görülme olasılığının %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (58).

Oral Kontraseptif İlaçlar

Oral kontraseptifler monofazik, bifazik, trifazik ve sadece progesteron içeren mini haplar şeklinde sınıflandırılmaktadır (7,59). Kontraseptiflerdeki fazik yaklaşım östrojen ve progesteronun metabolik risklerini, maksimum kontraseptif korumayı ve döngüdeki kontrolü sağlamak için en düşük dozlarda ideal kombine oral kontraseptiflerin kullanımını mümkün kılmaktadır (60).

Monofazik oral kontraseptifler menstrual döngü boyunca sabit miktarda progesteron ve östrojen içeren preparatlardır. 21 gün boyunca kullanılır ve 7 günlük bir aradan sonra ikinci uygulamaya geçilir (7).

Doğal döngülere daha çok benzer döngüler yaratmak için bifazik ve daha sonra da trifazik oral kontraseptifler geliştirilmiştir (7). Bifazik oral kontraseptifler artan dozlarda art arda östrojen ve progesteron kombinasyonu sağlamaktadır. Trifazik oral kontraseptifler ise her hafta artan progesteron dozuyla sürekli bir östrojen dozu sağlar (61).

Bifazik oral kontraseptiflerde hormonlardaki artış lekelenme, kanama ve amenore insidansını azaltmaktadır. Östrojen dozunun düşürülmesinin hemostaz ve hipertrigliseridemi anormallikleriyle beraber diyabetojenik etkilerde de azalmayı sağladığı görülmüştür. Trifazik kontraseptiflerde ise döngünün ortasında artan doz blokasyonu LH'nin zirvelerine izin verir. Bu formülasyon döngünün başında düşük dozların kullanımına imkân verirken 2.ve 3. haftalarda doz hafifçe artırılabacaktır (61).

Östrojenler

Estradiol Valerat

Estradiol valerat menopozda, androjene bağlı prostat karsinomunun bazı etkilerini iyileştirmede, hipoöstrojenizm, endometriyozis ve doğum kontrolüne yönelik kombinasyonlarda kullanılan bir ön ilaçtır (62).

Östrojen, östrojen reseptörü alfa ($ER\alpha$) ve östrojen reseptörü beta ($ER\beta$) ile etkileşmektedir. İnsanlarda doğal olarak bulunan ve hem $ER\alpha$ hem $ER\beta$ aracılığıyla etki oluşturan 17 beta-estradiol en güçlü estrojenidir (7).

Östrojenler oral alındığında barsak ve karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaları nedeniyle düşük bir sistemik biyoyararlanıma sahiptir (%2-10) Bu yüzden genellikle bir ester yan zinciriyle üretilmektedir (63). Oral uygulamadan hemen sonra 17 β -östradiol ve valerik asite dönüşmektedir. Esterin bölünmesiyle ortaya çıkan 17 β -östradiol endojen steroid hormonu gibi hareket eder. Estradiol valerat ve 17 β -östradiolün dozları neredeyse eşdeğerdir (64).

Dolaşıma salınan estradiol seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) güçlü bir şekilde ve albümine daha düşük bir afinite ile bağlanmaktadır. Serumda estradiolün %38'i SHBG'ye, %60'ı albumine bağlanır. Dozun yaklaşık %3'ü doğrudan estradiol olarak elde edilmektedir. Estradiol kapsamlı bir ilk geçiş etkisine maruz kalmaktadır. CYP3A ailesinin estradiol metabolizmasında önemli rol oynadığı görülmektedir (62).

Karaciğer ve diğer dokular tarafından östron ve östriole, bunların 2-hidroksillenmiş türevlerine ve konjuge metabolitlerine dönüştürülmekte ve safra ile atılmaktadır. Östron ve östriol östrojen reseptörlerine düşük bir afinite göstermektedir. Ayrıca östrojenler düşük miktarda anne sütüne geçmektedir (65).

17 β -estradiol doğal bir östrojen olduğundan dolayı, böyle bir östrojen içeren oral kontraseptif metabolik yan tesirler ve olumsuz sonuçlar açısından potansiyel bir fayda sağlamaktadır. Bu rejim güvenilir bir doğum kontrolü sağlamak ve ağır menstruasyon kanamalarında etkili bir tedavi olmaktadır (66).

Etinil Estradiol

Etinil estradiol, 17.pozisyonda etinil grubu bulunan bir 3-hidroksi steroidtir. Estradiolden sentezlenen bir ksenoöstrojendir ve oral uygulamada yüksek östrojenik etki gösterir (67). Etinil estradiol doğum kontrolünde. PMDD'de, akne vulgariste, menopoza bağlı orta ve şiddetli vazomotor semptomların ve postmenopozal osteoporozun tedavisinde kombine olarak kullanılmaktadır (67, 68).

Etinil estradiol albumine bağlanırken, SHBG'ye bağlanmaz (69).EE serum albumine yüksek oranda ancak spesifik olmayan bir şekilde bağlanır. (Yaklaşık %98,5) (67).

Etinil estradiol venöz tromboz riskini artırabilmektedir. UGT2B7 genindeki genetik polimorfizmin kombine oral kontraseptiflerde venöz tromboz riskini etkilediği bildirilmiştir (70).

Emziren anneler oral kontraseptif kullandıklarında çok az bir miktar steroid anne sütüne geçmektedir (71).

Mestranol

Etinil Estradiol'ün 3-metil eteridir. Demetilasyona uğrayarak etinil estradiole dönüşüp etkisini gösteren yarı sentetik bir östrojendir (72,73).

Mestranol doğum kontrolünde, dismenore ve disfonksiyonel uterus kanamalarının tedavisinde kullanılan sentetik bir estradioldür. Östrojen reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermektedirler (74).

Projestinler

Progesteron insanlardaki en önemli progestindir. Progesteron önemli hormonal etkileri haricinde, adrenokortikal steroidler, androjenler ve östrojenler için precursörüdür. Progestinler progesteronun sentetik formlarıdır. Progestinlerin kontrasepsiyon, menstrüel baskılama, endometrial koruması ve hormonal replasman tedavisi dahil olmak üzere birçok kullanımı vardır. Farklı reseptörlere afinitesi, agonist veya antagonist özellikler, potens, yarılanma ömür ve yan tesir profilleri bakımından çeşitli progestinler geliştirilmiştir (65,75). Bu ilaçlar etkilerini progesteron reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedirler (7,65).

Bu ilaçların sınıflandırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Progestin Kuşakları

Tablo 1.(76,77)

Birinci Kuşak	1.Testesterondan türetilen estranlar Etinodiol diasetat Noretindron Noretindron Asetat Noretinodrel 2.17-OH progesterondan türetilen pregnanlar Medroksiprogesteron asetat Klormadinon asetat
İkinci Kuşak	Testesterondan türetilmiş gonanlar Levonorgestrel Norgestrel
Üçüncü Kuşak	Gonane (Levonorgestrel) türevleri Desogestrel Norgestimat Gestoden Etonorgestrel
Dördüncü Kuşak	Etillenmemiş estranlar Dienogest Drospirenon 2.Pregnanlar(19-norprogesteron) Trimegeston Nomegestrol asetat Nesteron

Noretindron

Noretindron olarak da bilinen noretisteron (NET) ve asetatı (NETA), kısmen EE'ye dönüşmeleri açısından diğer progestinlerden farklılık göstermektedirler (78). Bir östrojen bileşeni ile kombine kontrasepsiyonda (7), menopoza bağlı orta ve şiddetli vazomotor semptomların tedavisinde ve postmenopozal osteoporozun önlenmesinde kullanılmaktadır (79).

NET'in endometriyum üzerindeki etkileri belirgindir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu üzerinde faydaları bulunmakla beraber kardiyovasküler sistemi etkilememekte veya olumlu etkileri bildirilmiştir. Fakat uzun süreli NET kullanımının doza bağımlı olarak meme kanseri riskinde hafif bir artışa ve venöz tromboembolizm üzerinde de orta derecede bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Meme kanseri ve tromboembolizm riski taşıyan kullanılmadan önce klinik değerlendirilmeleri önerilmektedir (77).

Noretisteronun metabolizması, esas olarak CYP3A4 enzimi aracılığıyla, daha az ise CYP2C19, CYP1A2 ve CYP2A6 enzimleri üzerinden gerçekleşmektedir. 5 α -dihidronoretisteron ve türevleri de dahil olmak

üzere 5 α -indirgenmiş metabolitlerin biyolojik bir aktivite sahipken, 5 β -indirgenmiş metabolitler inaktiftir (80). Noretindron metabolitleri idrar ve dışkıyla atılmaktadır. Kararlı durum eliminasyon yarı ömrü ise 8-10 saat arasında değişmektedir (79).

Medroksiprogesteronasetat

Medroksiprogesteronasetat (MPA) doğum kontrolünde, hormon replasman tedavisinde ve adjuvan endokrin tedavisinde kullanılan sentetik bir progestin türevi ilaçtır (81). MPA oral tabletler sekonder amenorede, hormonal nedenlerden kaynaklanan anormal uterin kanamaları, endometriozis kaynaklı ağrı, endometrial ve renal karsinomlar ve GnRH'ye bağlı erken ergenliğin tedavisinde kullanılan bir progestindir (82)

Oral uygulama sonrasında MPA, hızla absorbe edilerek sistemik dolaşıma ulaşmaktadır. Plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi 1-3 saat olup, eliminasyon yarılanma ömrü 40-60 saat kadardır (83). Besinlerle birlikte alımı biyoyararalanımını artırır MPA plazmada proteinlerine %86 oranında bağlanmaktadır (82).

Levonorgestrel

Levonorgestrel doğum kontrolünde, endometriyozis, dismenore tedavisinde ve acil kontrasepsiyonda kullanılan bir progestindir (7, 84). Korunmasız cinsel ilişki sonrasında veya şüphelenilen ilişki sonrasında kullanılmaktadır. Optimum etki için cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde alınması gerekmektedir. Levonorgestrelün tek başına kontraseptif olarak kullanımı endike değildir. Esas olarak ovulasyonu veya döllenmeyi engelleyerek acil bir doğum kontrol yöntemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca endometriyumu değiştirip implantasyonu engelleyerek de etkisini göstermektedir (65,85).

Oral levonorgestrel hızlı bir şekilde ve tama yakın absorbe edilmektedir (109). Yaklaşık %97,5-99 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Esas olarak da SHBG'ye, daha az miktarda da serum albumine bağlanmaktadır (108). Levonorgestrel esas olarak CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir (85).

Norgestimat

Norgestimat kontrasepsiyonda ve orta derece akne vulgaris tedavisinde kullanılan progesteron reseptörüne spesifik afinitesi bulunan 19-nortestosteron türevi progestindir (86). Yan tesirleri azaltılmak üzere tasarlanmış olan bir oral kontraseptif olması bakımından klinikte avantaj sağlamaktadır. Eski ajanlara karşı intoleransa sahip veya ilk kez oral kontraseptif kullanacak kadınlara reçete edilmektedir (87,88).

Norgestimat minimum miktarda androjenite ve antiöstrojenik aktiviteye sahiptir (87). Levonorgestrel ile kıyaslandığında androjen reseptörlerine çok zayıf afinite göstermektedir. Aynı zamanda SHBG'ye afinitesinin olmaması ve SHBG seviyelerinde meydana gelen artış da minimal olan androjenik aktivitesini kanıtlamaktadır (86,89). Norgestimatın minimal androjenitesi nedeniyle karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerinde etkisi düşüktür. Bu özelliği yönüyle diğer oral kontraseptiflerle kıyasla daha düşük bir kardiyovasküler hastalık riski taşımaktadır (90). Levonorgestrel gibi daha çok androjenik aktivite gösteren aynı risk grubundaki diğer benzer progestinlerle kıyaslandığında tercih edilmektedir (91).

Desogestrel

Desogestrel (DSG) üçüncü nesil 19-nortestosteron türevi bir progestojendir. Bu ilaç istenen progesteron etkiler ile istenmeyen androjenik etkiler arasında gelişmiş bir orana sahiptir (92,93). Doğum kontrolünde DSG iyi tolere edilmektedir ancak ikinci nesil progestinlerle kıyaslandığında iki kat daha fazla venöz tromboembolizm riski oluşturmaktadır (94).

Desogestrel vajina ve servikal fonksiyon üzerinde belirgin progesteron etkilere sahiptir. Endometriyumun sekretuar transformasyonunu sağlamaktadır (95).

Desogestrel androjenisiteye sahip olmayan güçlü bir progestojen olduğu görülmektedir. Androjenik yan etki riski taşıyan düşük SHBG kapasiteli kadınlarda kullanıma uygun bir progestojendir (96). Desogestrel'in EE ile kombinasyonunda östrojenin neden olduğu Desogestrelin yüksek seçiciliği, androjen reseptörlerine yönelik düşük afinitesi ve SHBG'deki artışa müdahale etmemesi dışında desogestrel içeren oral kontraseptifler, bu yüksek seçiciliklerinden dolayı androjen kaynaklı cilt bozuklukları olan kadınlarda uygun olarak görülmektedir. Desogestrel başarılı bir döngü kontrolü sağlar, kilo üzerinde önemli bir etkisi yoktur, kan basıncı üzerinde minimum düzeyde veya hiçbir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Glukoz intoleransı veya insülin direnci üzerinde çok az etkisi bulunmaktadır (97).

Oral uygulamadan sonra desogestrel kolaylıkla ve büyük ihtimalle duodenumda tamamen absorbe edilmektedir. Desogestrelin plazma doruk konsantrasyonuna 0.8-1.3 saat sonra ulaşılmaktadır (95). Desogestrel karaciğerde ve barsak duvarında hızlı bir şekilde ve aktif metaboliti olan 3-keto-desogestrele metabolize edilmektedir. 3-keto-desogestrelin farmakokinetik parametreleri levonorgestrel ve noretindronkilerle karşılaştırılabilir (98). Desogestrelin serum seviyesi hızlı bir şekilde azalmaktadır ((95). CYP3A4 ve CYP2C9'un desogestrelin biyotransformasyonunda önemli bir rol aldığı görülmüştür. İdrarda ana bileşik ve 3-keto-desogestrel bulunmaz Yarılanma ömrü 1.3-1.5 saattir. 3-keto-desogestrelin yarılanma ömrü ise 21 saattir. Desogestrelin %99'u albümine düşük bir afinite ile bağlanır-

ken,3-keto-desogestrel iki farklı bağlanma bölgesine %98 oranında bağlanmaktadır. Östrojen reseptörlerine bağlanmazlar. Androjen reseptörlerine çok düşük bir oranda bağlanırlar. Progesteron reseptörlerine çok yüksek oranda bağlanırlar (95).

Dienogest

Endometriyozis tedavisinde monoterapi veya kontrasepsiyonda EE ile kombine olarak kullanılan antiproliferatif, antiandrojenik, antiinflamatuar ve antianjiyogenik aktivitelere sahip yarı sentetik 19-nortestosteron türevi bir progesterondur. Dienogest etkilerini hücre içi progesteron reseptörlerine bağlanarak göstermektedir (99-101). Belirgin antiandrojenik aktivite ve orta derecede antigonadotropik aktiviteye sahiptir (102).

Dienogest Avrupa ve Japonya'da endometriyozis tedavisinde kapsamlı olarak araştırılan bir oral progestindir. Bu çalışmalar dahilinde günde 2 mg dienogest alımının endometriyozisin ağırlı semptomlarını etkili bir şekilde hafiflettiği, endometriyozis lezyonları azalttığı görülmüştür. Dienogest yan tesirler ve hasta uyuncu bakımından çok tolere edilebilir ve güvenilir bir profil göstermektedir (103).

Estradiol valerat 2mg/dienogest 2mg da postmenopozal kadınlarda klimaterik semptomların tedavisinde kullanılan bir östrojen/ progesteron kombinasyonudur. Yapılan çalışma sonucunda postmenopozal kadınlarda klimaterik şikayetleri %78,5 oranında azalttığı görülmüştür (104).

%90'ın üzerinde yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Yarılanma ömrü günde bir kez kullanıma olanak vermektedir (105,106). Diğer C-19 progestojenlerinin aksine glukokortikoid ve antimineralokortikoid aktivitesi bulunmamaktadır (106). Dienogest serum albumine %90 oranında bağlanmaktadır. SHGB ve CBG'ye bağlanmaz. Dienogest metabolizmasından sorumlu esas enzim CYP3A enzimidir. Tam bir metabolizmaya uğrar ve inaktif metabolitler oluşur (100).

Drospirenon

17 α - spironolakton analogu olan özellikle antimineralokortikoid ve antiandrojenik aktiviteler açısından endojen progesterona benzer biyokimyasal ve farmakolojik profillere sahip bir progestondur (107,108: 137,138). Drospirenon kombine oral kontraseptifler menopozal hormonal tedavide, menopoza bağlı orta ve şiddetli vazomotor semptomların tedavisinde ve menopoza bağlı vulvar ve vajinal atrofinin orta ve şiddetli semptomlarının tedavisinde, orta dereceli akne vulgaris tedavisinde ve premenstrual disforik bozukluk tedavisinde kullanılan bir progestindir (109,110).

Mineralokortikoid antagonisti olup, mineralokortikoid reseptörüne (MCR) yüksek afinite göstermektedir. Sentetik tüm progestojenlerin nere-

deyse tamamı antimineralokortikoid etkiden yoksun oldukları için, östrojenlerin tuz tutma etkisini antagonize edememektedirler. Bu yüzden duyarlı olan bazı kadınlarda, menopoz sonrası kombine oral kontraseptif tedavisi kilo alımı ve kan basıncında artışa neden olmaktadır (107). Drospirenonun sergilediği antialdosteron özellik ise, sodyum atılımını facilitate ederek ve su tutulmasını engelleyerek kan basıncını olumlu yönde etkilemektedir. İlave olarak aldosteronun damar, miyokard ve Santral Sinir Sistemi (SSS) üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle drospirenon, Renin-Aldosteron-Anjiyotensin (RAAS) sistemine ek olarak kardiyovasküler faydalar da sağlamaktadır (111).

DRSP bir PR reseptörler üzerinde agonist, MCR- ve androjen- reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahip iken, glukokortikoid ve östrojen reseptörleri üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Bu özelliklerinden dolayı vücut ağırlığı, kan basıncı ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini azaltma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini ise artırmaktadır (107). Hafif antiandrojenik aktivitesi, en güçlü antiandrojenik aktiviteye sahip olan siproteron asetatin yaklaşık %30'dur. Yeni progestinlerde bulunan bu özellik, androjenlerin postmenopozal kadınlarda kılların büyümesi, lipid değişiklikleri, insülin ve muhtemel vücut kompozisyonu üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilir (112).

Drospirenonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 32 saattir. Biyoyararlanımı yaklaşık olarak %76'dır (112). DRSP uygulama sonrası plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşmaktadır (109).

Drospirenon içeren oral kontraseptif kullanımının venöz tromboembolizm riskinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Venöz tromboembolizm riskinin artmasına yönelik veriler, bu ilacın güvenliliğine yönelik endişe yaratmıştır (114,115). FDA tarafından 2012 yılında, drospirenon kullanımı ile beraber artan venöz tromboembolizm riskinin belirsiz olduğuna yönelik bir güvenlik beyanı yayınlanmıştır. Bu raporda, venöz embolizm riskinin bazı çalışmalarda 3 kat arttarken, bazı çalışmalarda da ek bir risk ile karşılanmadığı bildirilmiştir. FDA güvenlik beyanında drospirenon kullanımının artan venöz tromboembolizm riskiyle ilişkili olduğunu ancak hamilelik esnasında veya doğum sonrası dönemde bu durumun riskinden daha düşük kaldığı ifade edilmiştir. Bu nedenle doğum kontrol ilaçlarının potansiyel riskleri değerlendirilirken bunun da dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir (116). Drospirenon antimineralokortikoid özelliği taşıdığından hiperkalemi riski bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (109).

Siproteron Asetat

Siprotron asetat, serum testosteronun hızla baskılanmasını sağlayan güçlü antigonadotropik aktiviteye sahip olan progestasyonel bir antiandrojendir. Tek bir ajan olarak kullanıldığında tam bir androjen blokajı sağ-

lamaktadır (117). Aynı zamanda yapılan bir çalışmada siproteron asetatın estradiol ile kombinasyonu plaseboya kıyasla hirsutizmde bir iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (118: 149). Yapılan bir çalışmada oral 2 mg siproteron asetat ve 50 µg etinilestradiol içeren oral kontraseptif verildiğinde, siproteron asetatın tamamen absorbe edildiği gösterilmiştir (119,120) Siproteron asetat ve etinilestradiol kombinasyonunun oral olarak tek doz halinde verildiğinde dağılım hacmi 1300 ± 580 litre belirlenmiştir. Eliminasyon yarı ömrü ise $1,8 \pm 0,1$ gündür (121). İdrar yoluyla eliminasyon %37±5 idi. Uygulamadan sonraki 10.güne kadar dozun %91±2'si idrar ve dışkıda görülmüştür (119).

Yan Tesirler

Oral kontraseptif kullanımına bağlı görülen ciddi yan tesirlerin insidansı düşüktür. Minör yan tesirler daha sık olmasına rağmen, hafif ve geçicidir. Devam eden sorunlar ise formülasyonlarda yapılan küçük değişikliklere cevap vermektedir (65). Oral kontraseptiflerin yan tesirleri şu şekildedir:

1. Oral kontraseptif kullanan bazı kadınlarda bulantı ve ödem görülebilmektedir. Preparatların alındığı 21 günlük sürede ani kanamalar meydana gelebilir. Bu yan tesirler östrojenden kaynaklanmaktadır. Az miktarda östrojen içeren oral preparatlar veya daha yüksek androjeniteye sahip progesteron içeren oral preparatlara geçiş yapılarak bu etkilerin azaltılabilmesi sağlanabilmektedir. Aynı zamanda sadece progesteron içeren oral kontraseptiflerin en yaygın görülen yan tesirlerinden biri ani kanamalardır. Bifazik ve trifazik oral kontraseptifler toplam hormon içeriğinde bir artış yapılmadan ani kanamaları azaltmaktadır.

2.Preparattaki progesteronun androjenik aktivitesine bağlı olarak akne ve hirsutizm görülebilmektedir. Akne androjen benzeri progesteron içeren preparatlar ile şiddetlenirken, yüksek östrojen içeren preparatlarda akne iyileşme gözlenmektedir. Bu kadınlarda non-androjenik aktivite gösteren progesteron içeren preparatlar kullanılmalıdır.

3. Hafif baş ağrıları da yan tesirleri arasında yer almaktadır. Hafif olmasına rağmen kullanan kadınların bir kısmında migreni tetikleyebildiği bildirilmiştir. (7, 65).

4. Androjen benzeri progestin bulunan kombinasyon ajanlarında kilo alımı daha sık gözlemlenmektedir. Bu durumun kilo alımı daha az progestin etkisi olan preparatlara geçilerek veya diyet yapılarak kontrol altına alınabileceği bildirilmiştir.

5. Özellikle koyu tenli kadınlarda cilt pigmentasyonunda artış meydana gelmektedir.

6. Gebelikte görülene benzer üreteral dilatasyon rapor edilmiştir.

7. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda vajinal enfeksiyonlar daha sık görüldüğü ve tedavinin daha zor olduğu bildirilmiştir.

8. Bazı kadınlarda amenore görülmektedir. Oral kontraseptif kullanımı kesildikten sonra menstrual döngüsü normal olanların %95'i normal döngülerine geri dönmektedir. Ancak bazı kadınlar birkaç yıl boyunca amenore kalabilirler (65).

9. Oral kontraseptif kullanıma bağlı vasküler bozukluklar şu şekildedir:

i) Oral kontraseptif kullanımına bağlı venöz tromboembolizm rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif kullanımında venöz tromboembolizm riskinde %28'lik bir artış oluşturduğuna ait veriler mevcuttur. Venöz tromboembolizm riskinin kontraseptif kullanımının ilk ayında arttığı ve birkaç yıl veya daha uzun süre sabit kaldığı bildirilmiştir. Kullanım kesildiğinde bu riskin yaklaşık bir ay içerisinde normalde döndüğü de gözlemlenmektedir. Bu riskin oluşmasında, genetik disfonksiyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Trombinin plazmadaki majör inhibitörü antitrombin III oral kontraseptif kullanımı esnasında önemli ölçüde azalmaktadır. Venöz tromboemboliz insidansı preparattaki östrojen içeriğine bağlı olmaktadır. Yaş, obezite ve sigara kullanımı ile ilişkili değildir. Risk altındaki hastalar özgeçmiş veya aile öyküsü ile tanımlanmaktadır.

ii) Oral kontraseptif kullanımı sırasında gözlemlenen diğer bir yan tesir miyokard infarktüsüdür. Miyokard infarktüsünün obezite, preeklampsi, hipertansiyon öyküsü, hiperlipoproteinemi veya diyabetli ve sigara içen kadınlarda oral kontraseptif kullanımıyla daha yüksek ilişkili olduğu belirtilmiştir. Artmış miyokard infarktüsü riski glukoz toleransı ve HDL düzeyi, artmış düşük yoğunluklu lipoprotein LDL düzeyi ve artan trombosit agregasyonu sonucu aterojenezin hızlanmasına bağlanmaktadır. Oral kontraseptiflerin bileşeni olan progesteron androjenik aktivitesine bağlı olarak HDL düzeyini azaltmaktadır. Bu yüzden net etki kullanılan oral kontraseptifin içeriğine ve hastanın bu etkilere karşı duyarlılığına bağlı olmaktadır.

iii) Serebrovasküler hastalık oral kontraseptif kullanımıyla görülen ile yan tesirlerden biridir. Hipertansiyon veya diyabet gibi risk etkenleri olmayan ve sigara kullanmayanlar için inme riskinde anlamlı bir artış yoktur. İnme riski 35 yaş üstü kadınlarda artış göstermektedir (7, 65).

iv) Yüksek doz kombine oral kontraseptifler kan basıncı normal seviyelerde olan kadınların %4-5'inde hipertansiyona sebep olurken, önceden hipertansiyonu var olan kadınların %10-15'inde kan basıncında gözle görülür bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Yeni nesil düşük doz kombine oral preparatlar ile daha az olduğu ve değişikliklerin anlamlı olmadığı

belirtilmiştir (7).

v) Oral kontraseptiflerin lipit ve lipoproteinler üzerine yan tesirleri gözlemlenmiştir. Östrojenler serum HDL düzeylerinde artışa neden olurken LDL düzeylerinde düşüğe neden olmaktadır. Progesteronlar ise östrojenlerin tam tersi yönünde etkilerini göstermektedirler. Düşük doz kombine oral preparatlar ile yapılan son çalışmalarda trigliserit seviyelerinde hafif artışlar görülse de toplam lipoprotein ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı değişimler olmadığı görülmüştür. Ancak yeni nesil düşük doz preparatlar lipit profilinde olumsuz etkiler göstermemektedir. Oral kontraseptifler her yaşta sigara ve içmeyen kadınlarda kardiyovasküler riskte bir artışa neden olduğu görülmektedir. Ancak bu riskin sigara içen 35 yaş ve üstü kadınlarda daha sık bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Kardiyovasküler riskin oral kontraseptif kullanımı kesildikten sonra devam etmediği görülmüştür. Uzmanlar bu riskler açısından oral kontraseptif kullanacak her kadında değerlendirmesi gerektiğini önermektedirler (7, 65).

10. Bazı oral kontraseptif kullanan kadınların yaklaşık %6'sında tedavinin kesilmesine sebep olacak düzeyde depresyon gelişimi görülmüştür (65).

11. Oral kontraseptiflerin bazı gastrointestinal bozukluklar şeklinde yan tesirlere sahiptirler. Progesteron içeren oral kontraseptif kullanan hastalarda kolestatik sarılık görülmüştür. Ancak bu bozukluğun insidansı genetik faktörlere göre değişim göstermektedir. Sarılık ilacın bırakılmasından 1-8 hafta arasında kaybolmaktadır. Bu preparatlar aynı zamanda kolesistit ve kolanjit gibi semptomatik safra kesesi hastalıklarının da görülme sıklığını artırmaktadır. Ancak böyle bir etki zayıftır ve uzun kullanım sonucunda karşımıza çıkmaktadır ((7, 65).

12. Oral kontraseptiflerin metabolik ve endokrin yan tesirleri bildirilmiştir. Seks steroidlerinin glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerine etkisi aynı ajanlar arasında bile fark göstermektedir. Yüksek doz oral kontraseptifle ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada glukoz direncinin bozulmuş olduğu görülmüştür ancak doz düşürüldüğünde bu etki azalma göstermiştir. Hatta günümüzde kullanılan düşük doz kombine oral preparatlardan bazıları insülin duyarlılığında düzeltme göstermektedir. Östrojenler çeşitli serum proteinlerinin karaciğerdeki sentezini artırabilmektedir. Bu değişim toplam plazma hormon düzeylerini ölçen testleri etkileyebilmekte ve tiroid hormonu resplesman tedavisi gören hastalarda doz ayarı gerektirebilir. Oral kontraseptif bileşenlerinden biri olan EE, koagülasyonu artıran çeşitli serum faktörlerinde dozuna bağlı bir artış göstermektedir. Ancak, sigara kullanmayan sağlıklı kadınlarda, ters yönde aktivite gösteren fibrinolitik aktivitede bir artış görülür. Sonuç olarak hemostatik denge üzerindeki etkisi çok küçüktür (7).

13. Oral kontraseptiflerin kanser ile ilgili yan tesirleri rapor edilmiştir. Kısa süreli östrojen tedavisinin meme kanseri insidansı üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi gösterilmemesine rağmen, uzun süreli tedavi ile bu tümörün görülme sıklığında küçük bir artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Risk faktörü küçük (1,25) olmasına rağmen, bu tümörün kadınların %10'unda görülmesi ve progesteron eklenmesinin koruyucu bir etki sağlamaması nedeniyle etkisi büyük olabilme potansiyeli belirtilmiştir. Bu nedenle de oral kontraseptif kullanan kadınlarda malign tümörlerin oluşumuna dair kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Oral kontraseptif kullanımı ile kanser arasında anlamlı ve yaygın bir ilişki bulunmamaktadır. Günümüzde ise bu preparatların endometrium ve over riskini azalttığı görülmüştür. Oral kontraseptif kullanımı bırakıldıktan 10 yıl sonra, geçmişte oral kontraseptif kullanan ile kullanmayan arasında meme kanseri sıklığı değişmemektedir. Güncel veriler dahilinde de kolorektal kanser riskinde azalma gösterdiğine dair veriler artış göstermektedir (7: 75).

Kontrendikasyonlar

Oral kontraseptiflerin kullanımı 35 yaş üzeri ve sigara içen (günde 15'ten fazla), hipertansiyon (sistolik ≥ 160 mmHg veya diastolik ≥ 100 mm Hg), mevcut veya geçmiş venöz tromboembolizm, serebrovasküler kaza, komplike kapak hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon endokardit, fokal nörolojik semptomlarla birlikte migren, diyabete eşlik eden retinopati/nefropati/nöropati, ağır siroz ve karaciğer tümörü varlığında mutlak kontrendike olarak belirlenmiştir. Ancak, oral kontraseptiflerin 35 yaşın üzerinde sigara içen (günde 15'ten az), kontrol altına alınmış hipertansiyon, 35 yaş üstü migren baş ağrısı, semptomatik safra kesesi hastalığı, hafif siroz, kombine oral kontraseptif ile ilişkili kolestaz öyküsü, kombine oral kontraseptif metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanıcılarında kullanımları ise nisbi kontrendikedir. Endometriyum karsinomu gibi östrojene bağımlı neoplazmaları olan hastalarda veya meme karsinomu olan veya yüksek risk altında olan hastalarda östrojenler kullanılmaması belirtilmiştir. Ayrıca, tanı almamış genital kanama, karaciğer hastalığı veya tromboembolik bozukluk öyküsü olan hastalar için östrojen kullanımından kaçınılması bildirilmiştir (65, 122).

Oral Kontraseptiflerin İlaç Etkileşimleri

Tablo 2: OK ile Etkileşimler		
Kontraseptif Başarısızlığa Yol Açacak Etkileşimler	OK Aktivitesini Artıracak Etkileşimler	Klirensi OK'lar tarafından Azaltabilen İlaçlar
Karbamazepin	Parasetamol	Amitriptilin
Griseofulvin	Eritromisin	Kafein
Okskarbazepin	Fluoksetin	Siklosporin
Fenobarbital	Flukonazol	Diazepam
Fenitoin	Fluvoksamin	İmipramin
Primidon	Greyfurt suyu	Fenitoin
Ritonavir	Nefazadon	Selegilin
Rifampin	C vitamini	Teofilin
Sarı Kantaron		
Topiramat		

Oral kontraseptiflerin etkileşimleri sonucu kontraseptif etkinin oluşmaması, etkinliğinin artması sonucu yan tesirlerinin veya toksik tesirlerinin şiddetlenmesi veya diğer ilaçların etkinliklerinin artması gözlemlenebilmektedir. Oral kontraseptiflerle gerçekleşen bu etkileşimler özetlenmiştir (Bakınız Tablo 2) (123).

Kaynakça

1. **Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams JK.** Current perspectives on oral contraceptive use. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **2001**;185: S4
2. **Christin-Maitre S.** History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism/Baillière's Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **2013**; 27:3–12.
3. **Seddon RJ.** Hormonal Steroid Contraceptives1 i. *Drugs* **1971**; 1:399–420.
4. **Lane C, Barnes AB.** Contraception. **1981**;8(1):45-53.
5. **Steven J. Sondheimer.** Oral Contraceptives: Mechanism of Action, Dosing, Safety, and Efficacy. *Cutis* **2008**; 81:19-22
6. **Cooper DB, Patel P.** Oral Contraceptive Pills. [Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2024**; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
7. **Brunton L, Chabner B, Knolman B.** *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th.Ed, United States Copyright: Mc Graw Hill,**2001**
8. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. *Contraceptive Use by Method*, **2019**.https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf
9. **Jensen JT, Speroff L.** Health benefits of oral contraceptives. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* **2000**; 27:705–21.
10. **Huber JC, Bentz E-K, Ott J, Tempfer CB.** Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2008**; 9:2317–25.
11. **Davis AR, Westhoff CL.** Primary Dysmenorrhea in Adolescent Girls and Treatment with Oral Contraceptives. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology* **2001**; 14:3–8.
12. **Dawood MY.** Dysmenorrhea. *Current Obstetrics and Gynaecology/Current Obstetrics & Gynaecology* **1993**; 3:219–24.
13. **Dawood MY.** Primary dysmenorrhea. *Obstetrics and Gynecology* **2006**; **108**:428–41.
14. **Oehler MK, Rees MCP.** Menorrhagia: an update. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* **2003**; 82:405–22.
15. **Iyer V, Farquhar C, Jepson R.** Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding **2000**; 2:1-9

16. **Van Eijkeren MA, Christiaens GCML, Scholten PC, Sixma JJ.** Menorrhagia. *Drugs* **1992**; 43:201–9.
17. **Yildiz BO.** Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism/ Baillière's Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **2006**; 20:167–76.
18. **Wiegatz I, Kuhl H.** Managing cutaneous manifestations of hyperandrogenic disorders. *Treatments in Endocrinology* **2002**; 1:373–86.
19. **Burkman RT.** The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *The American Journal of Medicine* **1995**;98:S130–6.
20. **Del Marmol V, Teichmann A, Gertsen K.** The role of combined oral contraceptives in the management of acne and seborrhea. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* **2004**; 9:107–24.
21. **Koo EB, Petersen TD, Kimball AB.** Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2014**; 71:450–9.
22. **Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE.** Polycystic ovary syndrome. *Lancet* **2007**; 370:685–97.
23. **Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO.** Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* **2016**;2.
24. **Nader S, Diamanti-Kandarakis E.** Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Human Reproduction* **2006**; 22:317–22.
25. **Taskin O, Young DC, Mangal R, Aruh I.** Prevention and Treatment of Ovarian Cysts with Oral Contraceptives: A Prospective Randomized Study. *Journal of Gynecologic Surgery* **1996**; 12:21–4.
26. **Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF.** Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Library* **2014**; doi:10.1002/14651858.cd006134.pub5
27. **Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A.** Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Library* **2018**; doi:10.1002/14651858.cd001019.pub3
28. **Weisberg E, Fraser IS.** Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access Journal of Contraception* **2015**;105.
29. **GO Modugno F, Ness RB, Allen, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT.** Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **2004**; 191:733–40.

30. **Jeng C-J, Chuang L, Shen J.** A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2014**; 15:767–73.
31. **Yonkers KA, O'Brien PS, Eriksson E.** Premenstrual syndrome. *Lancet* **2008**; 371:1200–10.
32. **Lori M Dickerson , Pamela J Mazyck, Melissa H Hunter.** Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician* **2003**; 5;67(8):1743-52
33. **Sabrina Hofmeister, Seth Bodden.** Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician* **2016**;94(3):236-40
34. **Ryu A, Kim T-H.** Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas* **2015**; 82:436–40.
35. **Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM.** Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome **2012**. doi: 10.1002/14651858.cd006586.pub4
36. **Carlini SV, Di Scalea TL, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM.** Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping review. *International Journal of Women's Health* **2022**; 14:1783–801.
37. **Tiemstra JD, Patel K.** Hormonal therapy in the management of premenstrual syndrome. *Journal of the American Board of Family Medicine* **1998**; 11:378–81.
38. **Paavonen J.** Pelvic inflammatory disease. *Medicine* **2005**; 33:43–6.
39. **Barrett S, Taylor C.** A review on pelvic inflammatory disease. *International Journal of STD & AIDS* **2005**; 16:715–20.4
40. **Rubin GL, Ory HW, Layde PM.** Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1982**; 144:630–5.
41. **Henry-Suchet J.** Hormonal contraception and pelvic inflammatory disease. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* **1997**; 2:263–7.
42. **Liu SL.** Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine* **2006**; 40:11–24.
43. **Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR.** Effects of oral contraceptives on bone mineral density. *Treatments in Endocrinology* **2004**; 3:191–6.
44. **Ampatzis C, Zervoudis S, Iatrakis G, Mastorakos G.** Effect of oral contraceptives on bone mineral density. *Acta Endocrinologica* **2022**; 18:355–60.

45. **Cromer BA.** Effects of hormonal contraceptives on bone mineral density. *Drug Safety* **1999**; 20:213–22.
46. **Sarfati J, De Vernejoul M-C.** Impact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density. *Joint Bone Spine* **2009**; 76:134–8.
47. **Curtis KM, Martins SL.** Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* **2006**; 73:470–87.
48. **Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri AM, Smith JR, Ghaem-Maghamsi S.** Endometrial cancer. *BMJ British Medical Journal* **2011**;343: d3954.
49. **Weiss NS, Sayvetz TA.** Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *New England Journal of Medicine/the New England Journal of Medicine* **1980**; 302:551–4.
50. **Gompel A.** Progesterone and endometrial cancer. *Baillière's Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology/Baillière's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* **2020**; 69:95–107.
51. **Gambrell RD, Bagnell CA, Greenblatt RB.** Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: Review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1983**; 146:696–707.
52. **E Weiderpass, H O Adami, J A Baron, C Magnusson, A Lindgren, I Persson.** Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* **1999**;10(4):277-84.
53. **Mueck AO, Seeger H, Rabe T.** Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocrine-related Cancer* **2010**;17: R263–71.
54. **Grimbizis GF, Tarlatzis BC.** The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Baillière's Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology/Baillière's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* **2010**; 24:29–38.
55. **Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A.** The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2016**;318.
56. **Raine C, Giles I.** What is the impact of sex hormones on the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Frontiers in Medicine* **2022**;9
57. **Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D.** Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: Results from a primary care-based incident case-control study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **1997**; 26:817–23.
58. **Vandenbroucke JP, Boersma JW, Festen JJM, Valkenburg HA, Cats A, Huber-Bruning O, Rasker JJ.** ORAL CONTRACEPTIVES AND RHEUMATOID ARTHRITIS: FURTHER EVIDENCE FOR a PREVENTIVE EFFECT. *Lancet* **1982**; 320:839–42.

59. **Weisberg E.** Prescribing oral contraceptives. *Drugs* **1995**; 49:224–31.
60. **Berdah J.** Pros and cons of triphasic oral contraception. *Contracept Fertil Sex (Paris)* **1985**; 13(12):1205-10.
61. **Cohen J.** Clinical use of biphasic and triphasic pills. *IPPF Med Bull* **1985**; 19(4):1-2.
62. Drugbank estradiol valerate. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13956>
63. **O’Connell MB.** Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *Journal of Clinical Pharmacology* **1995**; 35.
64. **Düsterberg B, Nishino Y.** Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* **1982**; 4:315–24.
65. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14th.Ed. United States of America: Mc Graw Hill, **2018**
66. **Kiley J, Kiley J.** Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception. *International Journal of Women’s Health* **2011**; 281.
67. <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:4903>
68. Drugbank etinil estradiol. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00977>
69. **Kuhn W, Pfeffer M, Al-Yacoub G.** Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. *Journal of Steroid Biochemistry/Journal of Steroid Biochemistry* **1990**; 35:313–8.
70. **Stegeman BH, Vos HL, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Reitsma PH, Van Hylckama Vlieg A.** Genetic variation in the first-pass metabolism of ethinylestradiol, sex hormone binding globulin levels and venous thrombosis risk. *European Journal of Internal Medicine* **2017**; 42:54–60.
71. **Nilsson S, Mellbin T, Hofvander Y, Sundelin C, Valentin J, Nygren KG.** Long-term follow-up of children breast-fed by mothers using oral contraceptives. *Contraception* **1986**; 34:443–57.
72. [72.https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=ncit&code=C636](https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=ncit&code=C636)
73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68008656>
74. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01357>
75. **Royer PA, Jones KP.** Progestins for contraception. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **2014**; 57:644–58.
76. **McNamara M, Batur P, DeSapri KT.** Perimenopause. *Annals of Internal Medicine* **2015**; 162: ITC1–16.
77. **Camelia Davtyan.** Four Generations of Progestins in Oral Contraceptives. *Proceedings of UCLA Healthcare* 2012; 16:1-3

78. **Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O.** Norethisterone and its acetate – what’s so special about them? *BMJ Sexual & Reproductive Health* **2020**; 47:102–9.
79. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00717>
80. **Korhonen T, Turpeinen M, Tolonen A, Laine K, Pelkonen O.** Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2008**; 110:56–66.
81. **Zhang J-W, Liu Y, Zhao J-Y, Wang L-M, Ge G-B, Gao Y, Li W, Liu H-T, Liu H-X, Zhang Y-Y, Sun J, Yang L.** Metabolic profiling and cytochrome P450 reaction phenotyping of medroxyprogesterone acetate. *Drug Metabolism and Disposition/DMD Online* **2008**; 36:2292–8.
82. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00603>
83. **Johansson EDB, Johansen PB, Rasmussen SN.** Medroxyprogesterone acetate pharmacokinetics following Oral High-Dose Administration in humans: A bioavailability evaluation of a new MPA tablet formulation. *Acta Pharmacologica Et Toxicologica* **1986**; 58:311–7.
84. Iván Moreno, Luis Quiñones, Johanna Catalán, Carla Miranda, Ángela Roco, Jaime Sasso, Evelyn Tamayo, Dante Cáceres, Andrei N Tchernitchin, Leonardo Gaete, Iván Saavedra. Influence of CYP3A4/5 polymorphisms in the pharmacokinetics of levonorgestrel: a pilot study. *Biomedica* 2012;32(4):570-7
85. Drugbank.<https://go.drugbank.com/drugs/DB00367>
86. **London RS, Chapdelaine A, Upmalis D, Olson W, Smith J.** Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* **1992**; 71:9–14.
87. **Kaplan B.** Desogestrel, Norgestimate, and Gestodene: The Newer Progestins. *Annals of Pharmacotherapy The Annals of Pharmacotherapy* **1995**; 29:736–42.
88. **Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robischb DM, Lebwohl M, Swinyer LJ.** Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* **1997**; 37:746–54.
89. **Phillips A, Hahn DW, McGuire JL.** Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1992**; 167:1191–6.
90. **Bringer J.** Norgestimate: A clinical overview of a new progestin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1992**; 166:1969–79.

91. **Grandi G, Del Savio MC, Facchinetti F.** The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **2021**; 14:211–24.
92. **Grandi G, Cagnacci A, Volpe A.** Pharmacokinetic evaluation of desogestrel as a female contraceptive. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2013**; 10:1–10.
93. **Burkman RT.** Lipid metabolism effects with desogestrel-containing oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1993**; 168:1033–40.
94. **Scala C, Maggiore ULR, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S.** Drug safety evaluation of desogestrel. *Expert Opinion on Drug Safety* **2013**; 12:433–44.
95. **B. Runnebaum , T. Rabe , L. Kiesel.** Female Contraception Update and Trends. 1th.Ed, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, **2011**
96. **Cullberg G.** Pharmacodynamic Studies on Desogestrel Administered Alone and in Combination with Ethinylestradiol. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* **1985**; 64:1–30.
97. **Archer DF.** Clinical and metabolic features of desogestrel: A new oral contraceptive preparation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1994**; 170:1550–5.
98. **McClamrock HD, Adashi EY.** Pharmacokinetics of desogestrel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1993**; 168:1021–8.
99. https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=ncit&code=C87238
100. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09123>
101. **Bizzarri N, Remorgida V, Maggiore ULR, Scala C, Tafi E, Ghirardi V, Salvatore S, Candiani M, Venturini PL, Ferrero S.** Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2014**; 15:1889–902.
102. **Foster RH, Wilde MI.** Dienogest. *Drugs* **1998**; 56:825–33.
103. **Schindler A.** Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* **2011**; 175.
104. **Wellington K, Perry CM.** Estradiol Valerate/Dienogest. *Drugs* **2002**; 62:491–504.
105. **Mccormack PL.** Dienogest. *Drugs* **2010**; 70:2073–88.
106. **Ruan X, Seeger H, Mueck AO.** The pharmacology of dienogest. *Maturitas* **2012**; 71:337–44.

107. **Krattenmacher R.** Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* **2000**; 62:29–38.
108. **Oelkers W.** Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* **2004**; 217:255–61.
109. Drugbank. https://go.drugbank.com/drugs/DB01395_
110. **Rapkin AJ, Winer SA.** Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2007**; 8:989–99.
111. **Genazzani AR, Mannella P, Simoncini T.** Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric* **2007**; 10:11–8.
112. **Sitruk-Ware R.** Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric* **2005**; 8:4–12.
113. **Mallareddy M, Hanes V, White WB.** Drospirenone, a New Progestogen, for Postmenopausal Women with Hypertension. *Drugs & Aging* **2007**; 24:453–66.
114. **Oedingen C, Scholz S, Razum O.** Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thrombosis Research* **2018**; 165:68–78.
115. **Committee Opinion No. 540.** *Obstetrics and Gynecology (New York 1953 Online) /Obstetrics and Gynecology* **2012**;120:1239–42.
116. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-information-about-risk-blood-clots-women-taking-birth-control>
117. **Goldenberg SL, Bruchovsky N.** Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urologic Clinics of North America* **1991**; 18:111–22.
118. **Van Der Spuy ZM, Roux PAL, Matjila MJ.** Cyproterone acetate for hirsutism **2003**; doi: 10.1002/14651858.CD001125
119. **Speck U, Wendt H, Schulze PE, Jentsch D.** Bio-availability and pharmacokinetics of cyproterone acetate-14C and ethinyloestradiol-3H after oral administration as a coated tablet (SH B 209 AB). *Contraception* **1976**; 14:151–63.
120. **U Speck, D Jentsch, G Kühne, P E Schulze, H Wendt.** Bioavailability and pharmacokinetics of 14C-cyproterone acetate after administration as a 50-mg tablet. *Arzneimittelforschung* 1976;26(9):1717-20
121. **Hümpel M, Wendt H, Schulze P., Dogs G, Weiss Chr, Speck U.** Bioavailability and pharmacokinetics of cyproterone acetate after oral administration of 2.0 mg cyproterone acetate in combination with 50 µg ethinyloestradiol to 6 young women. *Contraception* **1977**; 15:579–88.

122. World Health Organization. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd ed. Geneva: WHO; 2001
123. Canadian contraception consensus. *JOGC/Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2004; 26:219–54.

”

BÖLÜM 5

COVID-19 PANDEMİSİNİN SAĞLIK TURİZMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Cemile TERZİER¹, Aslı GİRAY²

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ortak Dersler Bölüm Başkanlığı, İngiliz Dili Eğitimi, terzierc@gmail.com

² Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,

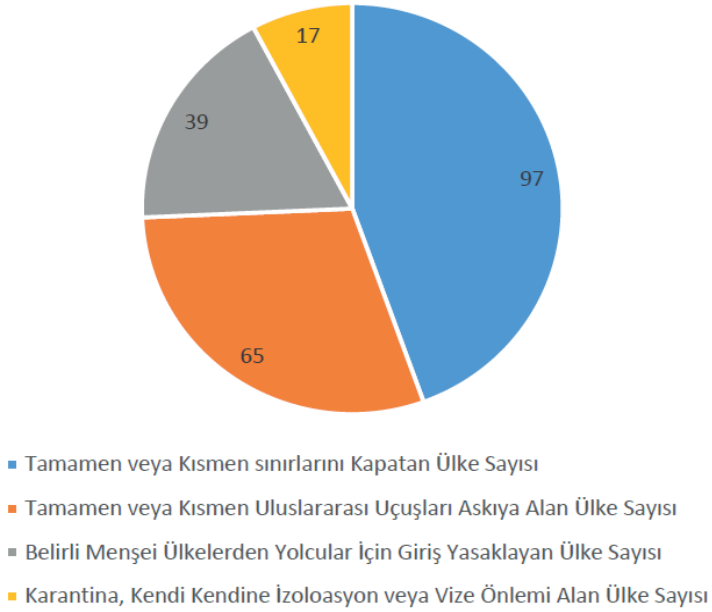
GİRİŞ

2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ilk kez rastlanılan Covid-19 virüsünün, dünyanın her yerine yayılmasından sonra, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde dünya genelinde pandemi ilan edilmiştir (Kabacık, 2021). Pandeminin ilanının ardından hayatın rutin akışı farklılaşmış ve tüm dünyada pandeminin bulaşma hızını azaltabilmek için uzaktan, esnek ve dönüşümlü çalışma biçimleri uygulanmıştır (Sarman & Sarman, 2021). Ancak, Covid-19 pandemisine karşı alınan tüm önlemlere rağmen, dünya genelinde 1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2021 arasında Covid 19 virüsünden doğrudan ya da dolaylı etkilenen yaklaşık 14,9 milyon kişi hayatını kaybetmiştir (WHO, 2022). Tablo 1'de görüldüğü üzere, pandemiden en çok etkilenen ülkelerin başında ABD, Hindistan, Fransa, Almanya ve Brezilya gelirken, görülen vaka ve ölüm sayılarının çokluğu dünya genelinde paniğe yol açmıştır.

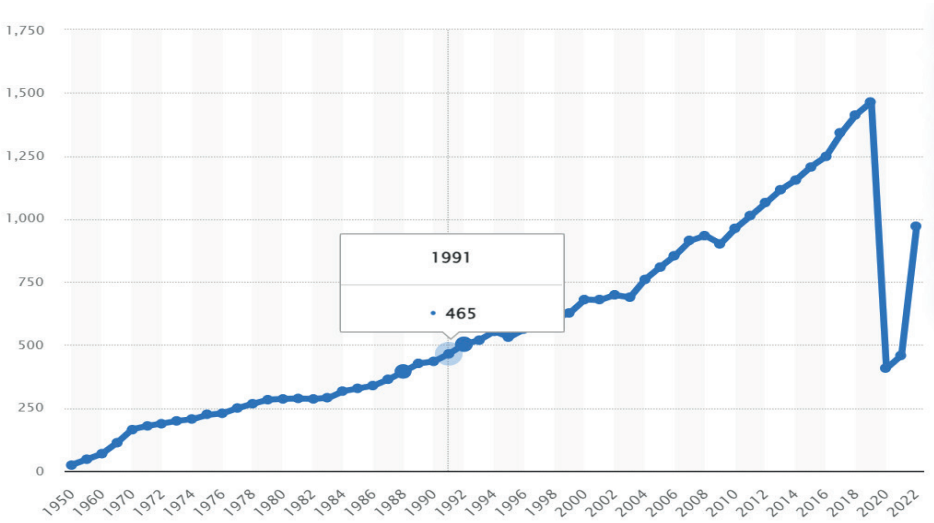
Tablo 1. *Vaka sayısına göre Covid 19 pandemisinden en çok etkilenen ülkeler (Worldometers, 2023)*

SIRALAMA	ÜLKELER	VAKALAR	ÖLÜMLER
1	A.B. D	109,356,131	1,182,274
2	Hindistan	45,001,536	533,295
3	Fransa	40,138,560	167,642
4	Almanya	38,608,185	177,637
5	Brezilya	38,022,277	707,286
6	Güney Kore	34,571,873	35,934
7	Japonya	33,803,572	74,694
8	İtalya	26,284,403	192,717
9	Birleşik Krallık	24,804,243	231,324
10	Rusya	23,200,294	400,395

Artan vaka ve ölüm sayıları nedeniyle, pek çok ülke enfeksiyonun bulaşmasını kontrol altında tutmak ve enfeksiyonun yayılmasını en aza indirmek amacıyla hareketliliği kısıtlamak ve tecrit uygulamak için aşırı önlemler almıştır (Sharma, Bhawna, Ahlawat, Tanway, & Mittal, 2020). Şekil 1'de görüldüğü üzere 97 ülke tamamen veya kısmen sınırlarını kapatmış, 65 ülke ise tamamen veya kısmi olarak uluslararası uçuşları askıya almıştır. Virüsün yaygın olarak görüldüğü belirli ülkelere gelen yolcular için ülkelere girişleri yasaklayan ülke sayısı 39 iken; uluslararası turistler için karantina, izolasyon veya vize önlemi alan ülke sayısı ise 17'dir.



Şekil 1. Seyahat kısıtlaması uygulayan ülke sayısı (Bağcı v.d., 2020)



Şekil 2. UNWTO verilerine göre uluslararası turist hareketliliği (Statista, 2023).

Ülkelerde sınır kapılarının kapatılması, uçak seferlerinin sınırlandırılması, turist ziyaretlerine yasak konulması ve ülke sınırları içerisindeki akışlara bir müddet müsaade edilmemesi, dünya genelinde turizm hareketliliğini önemli ölçüde baltalamıştır (Kervankıran & Bağmancı, 2020). Şekil 2’de görüldüğü üzere uluslararası turist hareketliliğinin 1950’den

2020 yılına kadar sürekli yükseliş halinde olduğu ve 2020 yılında ise sert bir düşüş yaşandığı görülmektedir. Uluslararası turizm kaybının etkileri dikkate alındığında ise salgının küresel çaptaki ekonomik etkileri daha büyük olmaktadır (Ayittey, Ayittey, Chiwero, Kamasah & Dzuor, 2020). Birleşmiş Milletler Dünya Turizm Örgütü 2020 Aralık ayı barometrisi verilerine göre, 2019 yılında uluslararası turist hareketliliğine 1.5 milyar kişi katılmış ve dünya turizm gelirleri ise 1.7 trilyon Amerikan doları olarak belirlenmiştir (UNWTO, 2020). Birleşmiş Milletler Dünya Turizm Örgütü'nün 2022 yılı Ocak ayı barometresine göre 2020 yılında uluslararası turist hareketliliğine 400 milyon kişi katılmış ve dünya turizm gelirleri ise 638 milyar Amerikan doları olarak tespit edilmiştir (UNWTO, 2022a). Birleşmiş Milletler Dünya Turizm Örgütü'nün 2021 yılı Ocak ayı barometresine göre, 2020 yılında 2019 yılına oranla uluslararası turist hareketliliğinde dünya genelinde yaklaşık %74 oranında bir azalma olduğu anlaşılmaktadır (UNWTO, 2021). Buna göre, 2020 yılının ilk 10 ayındaki turist hareketliliği, 2019 yılının aynı dönemine göre 900 milyon daha azdır ve bu durum uluslararası turizm ihracaat gelirlerinden 935 milyar tutarında bir kayıp anlamına gelmektedir (UNWTO, 2020). Birleşmiş Milletler Dünya Turizm Örgütü'nün 2022 yılı Ocak ayı barometresine göre, 2021 yılında uluslararası turist hareketliliğine 415 milyon kişi katılmış ve dünya turizm gelirleri ise 700-800 milyar Amerikan doları olarak bildirilmiştir (UNWTO, 2022a). 2021 yılından itibaren 'Yeni Normal Dönem' olarak nitelendirilen bir sürecin başlamasıyla, hareketliliklerde bir miktar artış gerçekleşmesine rağmen, Covid 19 dönemi öncesinde gerçekleştirilen turist hareketliliğini yeniden yakalamanın oldukça zor olacağı düşünülmektedir (Kervankıran & Bağmancı, 2020). Bunun nedenleri arasında, 2021 yılında uluslararası turist hareketliliğinin 2020 yılına göre %4 oranında artış göstermesine rağmen, 2019 yılı turist hareketliliği seviyesinin %72 altında kalması olarak gösterilebilir (UNWTO, 2022a). Birleşmiş Milletler Dünya Turizm Örgütü'nün 2023 yılı mayıs ayı barometresine göre, 2022 yılında uluslararası turist hareketliliği 963 milyon iken dünya turizm gelirleri ise 1 trilyon Amerikan dolarının üzerindedir (UNWTO, 2023b). 2022 yılında uluslararası turizm hareketliliği %102 oranında artış göstermesine rağmen, 2019 yılı turist hareketliliği seviyesinin %37 altında kalmaktadır (UNWTO, 2023a).

COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ, SÜRECİ VE SONRASINDA DÜNYA'DA SAĞLIK TURİZMİ

Dünya genelinde, turizmin pek çok sektörünü etkileyen Covid 19 pandemisinin iş ve sağlık sektörünün bir kombinasyonu olan sağlık turizm endüstrisini de ciddi bir şekilde etkilediği görülmektedir (Abbaspour, Soltani, & Aaron, 2021). Sağlık hizmetleri ve uluslararası seyahatin bir karışımı olan sağlık turizmi, bazı ülkeler için ekonomilerine önemli kat-

kı sağlayan orta ölçekli bir endüstri olduğundan, pandeminin sağlık turizmi endüstrisine yönelik etkileri çok boyutlu olabilmektedir (Sharma v.d., 2020). Örneğin, Covid-19 pandemisi döneminde, enfeksiyonun yayılımını engellemek amacıyla getirilen seyahat yasakları ve kısıtlamaları, turizm etkinliklerine katılıma aksi yönde tesir ettiğinden, ülkeler arasında sağlık turizmi amaçlı gerçekleştirilecek sektör bazlı etkinlik sayısında düşüş yaşanmıştır (Sarman & Sarman, 2021). Ayrıca, hastaların tıbbi vizayla başka ülkelere gitmesini engellediğinden, sağlık geliri üretimini ve dolayısıyla sağlık ekonomisini de önemli düzeyde etkilemiştir (Sharma v.d., 2020). Pandemi sürecinin sağlık turizmine etkilerini daha iyi analiz etmek için sağlık turizmi ile ilgilenen ülkelerin pandemi öncesi, süreci ve sonrasındaki uluslararası turist varışlarının iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Sağlık turizmi ile ilgilenen bazı ülkelerin pandemi öncesi, süreci ve sonrasındaki uluslararası turist varışları Tablo 2’de gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere, Covid 19 pandemi öncesinde, 2017 ve 2020 yılları arasında, dünya genelinde gittikçe artan bir turizm hareketliliği görülmektedir. 2020 yılında ise uluslararası turizm hareketliliğinde önemli oranda azalma gerçekleşmiştir. 2017 yılı ile kıyaslandığında, 2018 yılı uluslararası turist varışlarındaki değişim; Fransa’da (%2.9), İspanya’da (%1.1), A.B.D’ de (%3.3), Çin’de (%3.6), İtalya’da (%5.7), Meksika’da (%5.1), Tayland’da (% 7.3), Almanya’da (%3.8), Birleşik Krallık’ta (% -2.2), Singapur’da (%5.5), Malezya’da (% - 0.4), Macaristan’da (%8.7), Çek Cumhuriyeti’nde (%4.5), Güney Kore’de (%15.1), Hindistan’da ise (%12.1) şeklindedir. Tablo 2’ye göre, 2018 yılında uluslararası turist varışlarında pozitif yönlü değişim en fazla Hindistan’da görülmektedir. Ayrıca, uluslararası turist varışlarında Birleşik Krallık ve Malezya’da negatif yönlü değişimler gerçekleşirken, diğer ülkelerde pozitif yönlü değişimler gerçekleşmiştir. 2018 yılı ile kıyaslandığında, 2019 yılı uluslararası turist varışlarındaki değişim; Fransa’da (%1.7), İspanya’da (%0.8), ABD’de (%-0.6), Çin’de (%4.5), İtalya’da (%4.8), Meksika’da (% 9.0), Tayland’da (%4.3), Almanya’da (%1.8), Birleşik Krallık’ta (%1.9), Singapur’da (%3.0), Malezya’da (%1.0), Macaristan’da (% -1.3), Çek Cumhuriyeti’nde (%2.6), Güney Kore’de (%14.0), Hindistan’da ise (%2.8) şeklindedir. Tablo 2’ye göre, 2019 yılında uluslararası turist varışlarında pozitif yönlü değişim en fazla Güney Kore’de görülmektedir. Ayrıca, uluslararası turist varışlarında A.B.D ve Macaristan’da negatif yönlü değişimler gerçekleşirken, diğer ülkelerde pozitif yönlü değişimler gerçekleşmiştir. 2019 yılı ile kıyaslandığında, 2020 yılı uluslararası turist varışlarındaki değişim; Fransa’da (%-54.1), İspanya’da (% -77.3), A.B.D’ de (% -75.8), Çin’de (% -87.9), İtalya’da (% -61.0), Meksika’da (% -46.1), Tayland’da (% -83.2), Almanya’da (%-68.5), Birleşik Krallık’ta (% -72.8), Singapur’da (% -85.1), Malezya’da (% -83.4), Macaristan’da (% -56.2), Çek Cumhuriyeti’nde (% -73.2), Güney Kore’de (% -85.6), Hindistan’da ise (% -64.6) şeklindedir. Tablo 2’ye göre, 2020

yılı uluslararası turist varışlarında negatif yönlü değişim en fazla sırasıyla Çin, Güney Kore, Singapur, Malezya ve Tayland'da gerçekleşmiştir. Ayrıca, 2020 yılında uluslararası turist varışlarında diğer ülkelerde de negatif yönlü değişim yaşanmıştır. 2020 yılı ile kıyaslandığında, 2021 yılı uluslararası turist varışlarındaki değişim; Fransa'da (%16.1), İspanya'da (%64.7), A.B.D' de (%15.0), İtalya'da (%6.7), Meksika'da (%31.2), Tayland'da (%-93.6), Almanya'da (% -6.1), Birleşik Krallık (% -41.3), Singapur'da (% -96.1), Malezya'da (% -96.9), Macaristan'da (%6.9), Güney Kore'de ise (%0.96) şeklindedir. Tablo 2.'ye göre, 2021 yılında uluslararası turist varışlarında pozitif yönlü değişim en fazla İspanya'da yaşanmıştır.

Ayrıca, 2021 yılında uluslararası turist varışlarında Fransa, İspanya, A. B.D, İtalya, Meksika, Macaristan ve Güney Kore'de pozitif yönlü değişim yaşanırken, Birleşik Krallık, Tayland, Almanya, Singapur ve Malezya'da ise negatif yönlü hareket devam etmektedir. 2021 yılı ile kıyaslandığında, 2022 yılı uluslararası turist varışlarındaki değişim; İspanya'da (%71.7), A.B.D' de (%50.9), İtalya'da (%49.8), Meksika'da (%38.3), Tayland'da (%11.2), Almanya'da (%28.5), Macaristan'da ise (%12.6) şeklindedir. Tablo 2'ye göre, 2022 yılında varışlarında pozitif yönlü değişim en fazla ABD'de gerçekleşmiştir. Ayrıca, Tablo 2'de verilerine ulaşılabilen ülkelerin tümünde pozitif yönlü değişim gerçekleşmiştir. Literatüre göre, dünya genelinde uluslararası turist hareketliliğiyle orantılı bir şekilde, sağlık turisti sayısı da gün geçtikçe artmaktadır (Ghasemi, Nejad & Aghaei, 2020). Bu durum sağlık turizmi pazarının da büyümesi anlamına gelmektedir. Ancak, Covid 19 pandemisiyle birlikte uluslararası sınırların kapalı olmasından dolayı hastaların gereksiz seyahat etmekten kaçınmasının sonucu olarak 2021 yılına kadar sağlık turizmi pazar payı da azalacağı tahmin edilmiştir (Ghasemi v.d., 2020). Almanya'da yapılan bir çalışma bu durumu destekler niteliktedir. Heinz, Eidmann, Jakuscheit, Laux, Rudert & Stratos (2023) tarafından yapılan bir çalışma COVID-19 pandemisinin ortopedik cerrahinin pek çok alanını olumsuz şekilde etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın sonucuna göre, Covid-19 pandemi sürecinde medikal turistler için yapılan elektif ortopedik cerrahi işlem sayısında, Covid 19 pandemi öncesinde yapılan elektif ortopedik cerrahi işlem sayısına nazaran görülen azalmanın nedenleri arasında pandemi sürecinde uygulanan seyahat kısıtlamalarının turist varışlarını ve medikal turizmi engellemesi gösterilebilir (Heinz, vd., 2023).

Tablo 2. Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında uluslararası turist varışları (UNWTO, 2020; UNWTO, 2021; UNWTO, 2022b & UNWTO, 2023b).

Ülkeler	Uluslararası Turist Varışları (Milyon)						Değişim Oranları %					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	18/17	19/18	20/19	21/20	22/21	
Fransa	86.9	89.4	90.9	41.7	48.4	****	2.9	1.7	-54.1	16.1	****	
İspanya	81.9	82.8	83.5	18.9	31.2	71.7	1.1	0.8	-77.3	64.7	130	
A.B.D.	77.2	79.7	79.4	19.2	22.1	50.9	3.3	-0.6	-75.8	15.0	130	
Çin	60.7	62.9	65.7	8.0	****	****	3.6	4.5	-87.9	****	****	
İtalya	58.3	61.6	64.5	25.2	26.9	49.8	5.7	4.8	-61.0	6.7	85	
Meksika	39.3	41.3	45.0	24.3	31.9	38.3	5.1	9.0	-46.1	31.2	20	
Tayland	35.6	38.2	39.9	6.7	0.4	11.2	7.3	4.3	-83.2	-93.6	2700	
Almanya	37.5	38.9	39.6	12.4	11.7	28.5	3.8	1.8	-68.5	-6.1	144	
Birleşik Krallık	39.5	38.7	39.4	10.714	6.3	****	-2.2	1.9	-72.8	-41.3	****	
Singapur	13.9	14.7	15.1	21.6	0.084	****	5.5	3.0	-85.1	-96.1	****	
Malezya	25.9	25.8	26.1	4.3	0.135	****	-0.4	1.0	-83.4	-96.9	****	
Macaristan	15.8	17.2	16.9	7.4	7.9	12.6	8.7	-1.3	-56.2	6.9	60	
Çek Cumhuriyeti	13.7	14.3	14.7	3.9	****	****	4.5	2.6	-73.2	****	****	
Güney Kore	13.3	15.3	17.5	2.5	0.96	****	15.1	14.0	-85.6	-61.6	****	
Hindistan	15.5	17.4	17.9	6.3		****	12.1	2.8	-64.6	****	****	

Ayrıca, Tablo 2’de görüldüğü üzere, Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2020 yılına kadar Almanya’da uluslararası turist varışlarında sürekli görülen yükselmenin ardından, 2020 yılında görülen %-68,5 oranında azalma meydana geldiği görülmektedir. Covid-19 pandemi sürecinde Almanya’da turist varışlarında görülen azalmanın, Heinz ve arkadaşlarının (2023) yürüttüğü çalışmanın geçerliliğine katkıda bulunduğu ve bu durumun medikal sağlık turizmini de olumsuz etkilediği düşünülebilir. Tablo 2’ye göre, 2020 yılına nazaran, 2021 yılında Almanya’da uluslararası turist varışlarında %-6,1 oranında düşüş yaşansa da 2022 yılında %144 oranında pozitif yönlü bir artışın yaşanması, ilerleyen yıllarda turizmle birlikte sağlık turizminin de pandemi öncesi seviyelere ulaşması açısından umut verici olabilir. Aynı şekilde, Covid 19 sürecinden önce A.B.D’ de 2019 yılına kadar uluslararası turizm hareketliliğinde bir artış söz konusudur. 2019 yılında %0,8 oranında bir azalma söz konusu olsa da, 2020 yılında Covid 19 süreci ile birlikte tüm dünyada olduğu gibi A.B.D uluslararası turist varışlarında da azalma (%-75.8 oranında) mey-

dana gelmiştir (Tablo 2). Bunun nedenleri arasında pandemi sürecinde A. B.D.’nin 550.000’den fazla ölümle dünya’da en fazla ölüm oranına sahip ülke olmasından dolayı medikal turistler tarafından tercih edilmemesi olarak gösterilebilir (Stackpole, Ziemba & Johnson, 2021). ABD’de Covid 19 pandemisinin medikal turizme etkileyen faktörlerden birinin elektif cerrahi müdahalelerin iptal edilmesi olduğu söylenebilir. ABD hastanelerine 2019 yılında 147.2 milyar gelir kazandıran elektif cerrahi işlemlerinin iptal edilmesi her yıl 48 ile 64.8 milyar dolar net gelir kaybı anlamına gelmektedir ve bu durum Amerikan sağlık sistemi için ciddi mali kayıplara neden olmaktadır (Best, McFarland, Anderson & Srikumaran, 2020). Ancak, ABD’nin genel imajı, pandemi etkilerinin geçici olması durumunda, sağlık hizmeti sağlayıcıları için uluslararası hastaların medikal tedavi için tekrar ABD’ye seyahat etmelerinin sağlanması yönünde bir zorunluluk yaratabilir (Stackpole, v.d., 2021). Tablo 2’de görüldüğü üzere, 2020 yılına nazaran, 2021 yılında Amerika’nın uluslararası turist varışlarında %15,0 oranında pozitif yönlü bir artış görülmektedir. 2021 yılı ile kıyaslandığında ise bu artışın 2022 yılında %130 oranında devam ettiği görülmektedir. Pandemi sonrasında uluslararası turist varışlarında istikrarlı bir artışın görülmesi ise ilerleyen yıllarda turizmle birlikte sağlık turizminin de pandemi öncesi seviyelere ulaşmasına katkı sağlayabilir. Güney Kore’de ise yine benzer bir durumdan bahsetmek mümkündür. Güney Kore’de pandemi öncesinde Güney Kore’yi ziyaret eden turist sayısı ile birlikte uluslararası hasta sayısının gittikçe arttığı, pandemi sürecinde azaldığı ve pandemi sonrasında yeniden artış gösterdiği görülmektedir (Tablo 3) (Myung & Lim, 2023).

Tablo 3. Güney Kore’de yıllara göre uluslararası hasta sayıları (Myung & Lim, 2023).

2009	2017	2019	2020	2021	2022
60.000	320.000	497.000	117.000	145.000	248.000

Covid-19 pandemisinin sağlık turizminin bir çeşidi olan termal turizm sektörünü de olumsuz etkilediği görülmektedir. Tablo 4’te görüldüğü üzere, Amerika Birleşik Devletleri’nin 2017 yılında 20,83 milyar dolar olan kazancı 2019 yılında 23.87 milyar dolara kadar yükselmiş, 2020 yılında ise 15.12 milyar dolara kadar azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nin 2017-2019 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı %7.1 iken, 2019-2020 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı ise %-36.7’dir. Amerika’da olduğu gibi, Çin’in 2017 yılında 8,24 milyar dolar olan kazancı 2019 yılında 10,41 milyar dolara kadar yükselmiş, 2020 yılında ise 6.32 milyar dolara kadar azalmıştır. Çin’in 2017- 2019

yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı %12.4 iken, 2019- 2020 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı ise %- 39.3'dür. Aynı şekilde, Almanya'nın 2017 yılında 6,66 milyar dolar olan kazancı 2019 yılında 7.60 milyar dolara kadar yükselmiş, 2020 yılında ise 5.65 milyar dolara kadar azalmıştır. Almanya'nın 2017-2019 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı %6,9 iken, 2019-2020 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı ise %-25.6'dır. Japonya'da da aynı durum söz konusudur. Japonya'nın 2017 yılında 5.72 milyar dolar olan kazancı 2019 yılında 6.14 milyar dolara kadar yükselmiş, 2020 yılında ise 4.24 milyar dolara kadar azalmıştır. Japonya'nın 2017-2019 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı %3.6 iken, 2019-2020 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı ise %-30.9'dur. Fransa'yı ele aldığımızda, 2017 yılında 3.59 milyar dolar olan kazancının 2019 yılında 4.17 milyar dolara kadar yükseldiği, 2020 yılında ise 2.73 milyar dolara kadar azaldığı görülmektedir. Fransa'nın 2017-2019 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı %7.8 iken, 2019-2020 yılları arasındaki termal turizm pazarındaki büyüme oranı ise %-34.5'dir. Aynı durum, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Almanya, Japonya ve Fransa'dan sonra dünyanın en iyi termal pazarına sahip diğer ülkelerde de görülmektedir. Son olarak, Covid 19 pandemi öncesinde ülkelerin termal tesislerden elde ettiği gelirlerde yıllar geçtikçe artış görülürken, Covid-19 pandemi sürecinde ise azalma görülmektedir. Aynı şekilde, Covid 19 pandemi öncesinde dünya genelinde turist varışlarında artma görülürken, Covid 19 pandemi sürecinde ise azalma görülmektedir (Tablo 2). Covid-19 pandemi sonrasında dünya genelinde tespit edilen uluslararası turist varışlarında artışla birlikte, termal turizm pazarında pay sahibi olan ülkelerin de termal turizm gelirlerinde artış olacağı beklenebilir.

Tablo 4. Covid 19 pandemi öncesi ve sürecinde ülkelerin termal tesis gelirleri
(Global Wellness Institute, 2021).

Sıralama 2020 Yılı	Ülkeler	Kazanç (USD) Milyar	Kazanç (USD) Milyar	Kazanç (USD) Milyar	Yıllık Ortalama Büyüme Oranı	Yıllık Ortalama Büyüme Oranı
		2017	2019	2020	2017-2019	2019-2020
1	A.B.D	20.83\$	23.87\$	15.12\$	%7.1	%-36.7
2	Çin	8.24\$	10.41\$	6.32\$	%12.4	%-39.3
3	Almanya	6.66\$	7.60\$	5.65\$	%6.9	%-25.6
4	Japonya	5.72\$	6.14\$	4.24\$	%3.6	%-30.9
5	Fransa	3.59\$	4.17\$	2.73\$	%7.8	%-34.5
6	Birleşik Krallık	2.70\$	3.30\$	2.10\$	%10.6	%-36.3
7	İtalya	3.24\$	3.77\$	1.95\$	%7.9	%-48.2
8	Rusya	2.29\$	2.72\$	1.78\$	%9.0	%-34.6
9	İspanya	2.46\$	2.88\$	1.51\$	%8.2	%-47.6
10	Kanada	2.05\$	2.25\$	1.36\$	%4.7	%-39.5
11	Avusturya	2.05\$	2.32\$	1.29\$	%6.2	%-44.2
12	Meksika	1.77\$	2.16\$	1.28\$	%10.5	%-40.6
13	İsviçre	1.41\$	1.75\$	1.14\$	%11.5	%-34.8
14	Güney Kore	1.62\$	1.69\$	1.12\$	%2.3	%-33.8
15	Tayland	1.32\$	1.63\$	1.05\$	%11.3	%-35.4
16	Avustralya	1.09\$	1.38\$	1.01\$	%12.3	%-26.9
17	Endonezya	1.30\$	1.76\$	1.00\$	%16.6	%-43.1
18	Hindistan	2.13\$	2.48\$	0.99\$	%8.0	%-60.2
19	Polonya	0.75\$	0.87\$	0.66\$	%7.8	%-24.2
20	Birleşik Arap Emirlikleri	0.87\$	1.20\$	0.65\$	%17.2	%-45.5

COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ, SÜRECİ VE SONRASINDA TÜRKİYE'DE SAĞLIK TURİZMİ

Covid-19 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de pek çok sorunun ortaya çıkmasına neden olmuştur (Bağcı, v.d., 2020). Özellikle, pandemi sonucunda meydana gelen hareketlilik kısıtlamaları, küresel turizm pazarının yanı sıra, Türkiye'deki turizmi de tüm yönden

tesiri altına almıştır (Kervankıran & Bağmancı, 2020). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın (2023) verilerine göre Covid-19 vaka sayısının 17.232.066 ve Covid-19 kaynaklı ölüm sayısının 102.174'e ulaştığı Türkiye'de, seyahat kısıtlamaları nedeniyle ülkeye geliş ve gidişler yasaklandığı için uluslararası ziyaretçi sayısında ciddi bir azalma meydana gelmiştir (Kiraz & Altın, 2020). Uluslararası ziyaretçi sayısındaki düşüşü iyi bir şekilde değerlendirmek için Türkiye'ye Covid-19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında gelen turist varışlarına ait verilerin iyi bir şekilde analiz edilmesi gerekmektedir. Birleşmiş Milletler Dünya Turizm Örgütü'nün verilerine göre, Türkiye'ye Covid 19 pandemi öncesinde gelen turist sayısının gittikçe arttığı görülmektedir. Türkiye'ye gelen turist sayısı; 2017 yılında 37.6 milyon iken, 2018 yılında %22 oranında artarak 45.8 milyona yükselmiş ve 2019 yılında %12 oranında artarak 51.2 milyona ulaşmıştır (UNWTO, 2020). Ayrıca, turist varışlarına göre yapılan sıralamada, Türkiye'nin dünya genelinde 2017, 2018 ve 2019 yıllarında 6. sırada olduğu görülmektedir (UNWTO, 2020; UNWTO, 2021). Pandemi sürecinde, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de turist varışlarında düşüş yaşanmış ve 2020 yılında '- % 69 oranında düşüş görülen turist sayısının 15.9 milyona kadar azaldığı görülmüştür (UNWTO, 2021). Pandemi sonrasında ise, Türkiye'ye gelen turist sayısı, 2021 yılında önceki yıla göre %88.3 oranında artarak 29.9 milyona ulaşmış ve 2022 yılında %69 oranında artış ile 50.5 milyona ulaşarak pandemi öncesindeki seviyeye yaklaşmıştır (UNWTO, 2022b & UNWTO, 2023b). Ancak pandemi sürecinin bütün olumsuzluğuna rağmen, dünya genelinde turist varışlarına bakıldığında, Türkiye'nin 2020 yılında 5. sırada, 2021 yılında 4. sırada ve 2022 yılında ise tekrar 5. sırada yer aldığı görülmektedir (UNWTO, 2021; UNWTO, 2022b & UNWTO, 2023b). Covid 19 pandemisinin olumsuz olarak etkilediği durumlardan biri de ülkelerin elde ettiği turizm gelirleridir. Covid 19 pandemisi ile ülke dışında ve ülke içinde getirilen seyahat yasaklamaları, turist hareketliliğini sınırlandırarak para akışının baltalanmasına sebep olmuştur (Bağcı, v.d., 2020). Tablo 5'te görüldüğü üzere, pandemi sürecinde, diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'nin turizm gelirlerinde de azalma meydana gelmiştir. 2019 yılında 34.3 milyar dolar olan Türkiye'nin turizm gelirleri, 2020 yılında 13.3 milyar dolara kadar azalmıştır. 2021 ve 2022 yıllarında tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye'nin turizm gelirlerinde de artış görülmektedir. 2021 yılında 26.6 milyar dolara kadar artış gösteren Türkiye'nin turizm gelirleri, 2022 yılında 41.4 milyar dolara yükselerek pandemi öncesindeki gelir seviyesini geçmiştir.

Türkiye'de turizm sektörünün bütün çeşitlerini olumsuz bir şekilde etkileyen Covid-19 pandemisinden en çok etkilenen turizm türü sağlık turizmidir (Kabacık, 2021). Tablo 6'da görüldüğü üzere, 2020 yılına kadar Türkiye'ye sağlık ve tıbbi nedenlerle gelen ziyaretçi sayısında genel ola-

rak her yıl artış yaşanmıştır. 2013 yılında 346.183 olan ziyaretçi sayısının, 2019 yılında 756.926 sayısına vararak son 16 yılın en yüksek seviyesine ulaştığı görülmektedir. 2020 yılında ise, Covid-19 pandemisinin etkisiyle turist varışlarında yaşanan azalmayla doğru orantılı bir şekilde, sağlık turisti sayısında da önemli bir oranda düşüş yaşandığı anlaşılmaktadır. 2020 yılında Türkiye'ye sağlık ve tıbbi nedenlerle gelen ziyaretçi sayısı 435.691'e kadar azalmıştır. Pandemi sonrasında, 2021 ve 2022 yıllarında ise sağlık turisti sayısında yeniden artış yaşandığı görülmektedir. 2021 yılında sağlık ve tıbbi nedenlerle Türkiye'ye gelen ziyaretçi sayısı 729.512 iken, 2022 yılında 1.381.807 sayısına ulaşarak son 19 yılın en yüksek seviyesine ulaşmıştır. Sağlık turisti sayısı ile doğru orantılı bir şekilde, Türkiye'de 2020 yılına kadar elde edilen sağlık gelirlerinde de genel olarak her yıl artış yaşanmıştır. 2013 yılında 1.028.289 bin dolar olan sağlık gelirinin, 2019 yılında 1.492.132 bin dolara ulaştığı görülmektedir. 2020 yılında ise, Covid 19 pandemisinin etkisiyle sağlık turisti sayısında olduğu gibi sağlık gelirlerinde de düşüş yaşandığı anlaşılmaktadır. 2020 yılında sağlık gelirlerinin 1.371.189 bin dolara kadar azalmıştır. Pandemi sonrasında ise, sağlık turisti sayısı ile doğru orantılı bir şekilde, 2021 ve 2022 yıllarında sağlık gelirlerinde yeniden artış yaşanmıştır. 2021 yılında elde edilen sağlık gelirleri 2.206.750 bin dolara, 2022 yılında ise 2.206.750 bin dolara ulaşarak son 19 yılın en yüksek seviyesine ulaşmıştır.

Tablo 5. Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında bazı ülkelerin milyar bazında turizm gelirleri (UNWTO, 2020; UNWTO, 2021; UNWTO, 2022b & UNWTO, 2023b).

ÜLKELER	2019	2020	2021	2022
Amerika Birleşik Devletleri	199 \$	72.5 \$	70.2 \$	135.2 \$
İspanya	79.7 \$	18.5 \$	34.5 \$	72.9 \$
Birleşik Krallık	58.6 \$	26.6 \$	33.1 \$	68.2 \$
Birleşik Arap Emirlikleri	38.4 \$	24.6 \$	34.4 \$	60.7 \$
Fransa	63.5 \$	32.6 \$	40.8 \$	59.7 \$
İtalya	49.6 \$	19.8 \$	25.2 \$	46.6 \$
Türkiye	34.3 \$	13.3 \$	26.6 \$	41.4 \$
Almanya	41.8 \$	22.1 \$	22.2 \$	31.5 \$
Meksika	24.6 \$	11 \$	19.8 \$	28 \$
Kanada	29.8 \$	13.5 \$	13.1 \$	24.3 \$
Avustralya	45.7 \$	25.8 \$	17 \$	24.1 \$
Suudi Arabistan	16.4 \$	4 \$	3.8 \$	23.5 \$
Portekiz	20.5 \$	8.8 \$	11.9 \$	22.3 \$

Tablo 6. 2013-2023 yılları arasında Türkiye'ye gelen ziyaretçi sayısı ve sağlık geliri (TÜİK, 2023).

Yıllar	Sağlık Turisti Sayısı	Sağlık Geliri (Bin USD)
2013	346.183	\$ 1.028.289
2014	508.623	\$ 963.433
2015	428.894	\$ 745.916
2016	418.944	\$ 811.721
2017	491.055	\$ 910.088
2018	656.320	\$ 1.007.239
2019	756.926	\$ 1.459.132
2020	435.691	\$ 1.371.189
2021	729.592	\$ 2.016.262
2022	1.381.807	\$ 2.206.750

Covid-19 pandemisinden en çok etkilenen sağlık turizmi çeşitlerinden biri olan termal turizmin Türkiye'deki durumunu ele aldığımızda, termal otele gelen yabancı ziyaretçi sayısında 2020 yılına kadar her yıl genel olarak artış yaşandığı görülmektedir. Tablo 7'de görüldüğü üzere, 2010 yılında 302.725 olan yabancı ziyaretçi sayısı, 2019 yılında 702.078 ziyaretçiye yükselerek son 10 yılın en yüksek seviyesine ulaşmıştır. 2020 yılında ise, Covid-19 pandemisinin etkisiyle turist varışlarında yaşanan azalmayla doğru orantılı bir şekilde, termal sağlık turisti sayısında da önemli bir oranda düşüş yaşanmıştır. 2020 yılında termal otellere gelen ziyaretçi sayısı 130.598'e kadar azalmıştır. Aynı şekilde, 2010 yılından 2020 yılına kadar %6.01 ile %11.92 arasında değişiklik gösteren termal otellerin doluluk oranı ise, 2020 yılında %2.66 seviyesine düşmüştür. Pandemi sonrasında, 2021 ve 2022 yıllarında ise termal sağlık turisti sayısında yeniden artış yaşandığı anlaşılmaktadır. 2021 yılında 239.707 olan ziyaretçi sayısının 2022 yılında 619.106 sayısına ulaştığı görülmektedir. Pandemi sonrasında, ziyaretçi sayısı ile orantılı bir şekilde, termal otellerin doluluk oranlarında artış yaşanmıştır. 2021 yılında %5.09 olan termal otellerin doluluk oranı, 2022 yılında %11.17 seviyesine kadar yükselmiştir.

Tablo 7. 2010-2023 yılları arasında termal otellere gelen ziyaretçi sayısı ve doluluk oranı (T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı, 2023).

Yıllar	Ziyaretçi Sayısı (Bin)	Doluluk Oranı (%)
2010	302.725	10.87
2011	450.904	13.46
2012	451.399	12.36
2013	477.242	11.64
2014	552.052	12.39
2015	534.670	11.11
2016	203.621	14.69
2017	358.288	6.01
2018	610.788	8.90
2019	702.078	11.92
2020	130.598	2.66
2021	239.707	5.09
2022	619.106	11.17

Termal turizm gelirleri ele alındığında, ülkemizde termal ve spa-wellness turizm hizmeti veren yüksek nitelikte tesisler olmasına rağmen, diğer dünya ülkeleri ile kıyaslandığında ülkemizin termal turizm pazarından yeterince faydalanamadığı görülmektedir. Nitekim, jeotermal kaynak zenginliği ve potansiyeli bakımından Avrupa’da birinci, dünyada ise yedinci sırada yer alan Türkiye (Şengül & Bulut, 2019), 2020 yılında termal/mineral kaynak pazarlarından elde edilen gelir sıralamasında 17. sırada yer almaktadır. Pandemi öncesinde 2017 yılında 0.67 milyar dolar elde edilen termal/mineral kaynak gelirlerinden, 2019 yılında 0.65 milyar dolar elde edilmiştir. Pandemi sürecinde ise 2020 yılında termal / mineral kaynaklardan elde edilen gelir, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de azalarak 0.31 milyar dolar seviyesine kadar azalmıştır. Pandemi öncesinde 2017-2019 yılları arasında % -1.5 olan yıllık ortalama büyüme oranı ise pandemi sürecinde % -52.0 seviyesine kadar gerilemiştir.

Tablo 7. 2020 yılı en iyi 20 termal/mineral kaynak pazarı (Global Wellness Institute, 2021).

Termal/ Mineral Kaynaklar					Yıllık Ortalama Büyüme Oranı	
Milyar Dolar Amerikan Doları Bazında (\$)				2020 Yılı Sıralaması	2017-2019	2019-2020
Ülkeler	2017	2019	2020			
Çin	17.50\$	21.03\$	12.32\$	1	%9.6	%-41.4
Japonya	12.80\$	14.21\$	9.22\$	2	%5.4	%-35.1
Almanya	7.15\$	7.78\$	5.19\$	3	%4.3	%-33.3
Rusya	3.67\$	4.14\$	2.41\$	4	%6.2	%-41.8
İtalya	1.72\$	1.79\$	1.01\$	5	%2.2	%-44.0
Avusturya	0.96\$	0.99\$	0.66\$	6	%1.5	%-33.3
A.B.D	0.63\$	0.80\$	0.62\$	7	%12.8	%-23.0
Tayvan	0.43\$	0.53\$	0.49\$	8	%10.8	%-7.9
Polonya	0.67\$	0.71\$	0.47\$	9	%2.5	%-33.3
Brezilya	0.72\$	0.80\$	0.41\$	10	%5.6	%-48.5
Çek Cumhuriyeti	0.63\$	0.67\$	0.41\$	11	%3.1	%-38.2
İspanya	0.68\$	0.80\$	0.41\$	12	%8.3	%-49.0
Macaristan	0.79\$	0.91\$	0.36\$	13	%7.3	%-60.3
İsviçre	0.48\$	0.54\$	0.35\$	14	%6.1	%-34.8
İzlanda	0.43\$	0.53\$	0.35\$	15	%11.1	%-34.4
Slovakya	0.44\$	0.50\$	0.34\$	16	%6.8	%-33.0
Türkiye	0.67\$	0.65\$	0.31\$	17	%-1.5	%-52.0
Fransa	0.65\$	0.63\$	0.29\$	18	%-2.3	%-53.8
Slovenya	0.45\$	0.48\$	0.28\$	19	%3.5	%-41.9
Romanya	0.33\$	0.50\$	0.26\$	20	%23.6	%-49.0

KAYNAKLAR

- Abbaspour, F., Soltani, S. & Tham, A. (2021). Medical tourism for COVID-19 post-crisis recovery?. *Anatolia*, 32(1), 140-143. <https://doi.org/10.1080/13032917.2020.1815067>
- Ayittey F. K., Ayittey M.K., Chiwero, N. B., Kamasah, J. S. & Dzuovor, C. (2020). Economic impacts of Wuhan 2019-nCoV on China and the World. *Journal of Medical Virology*, 92, 473-475. <https://doi.org/10.1002/jmv.25706>.
- Bağcı, E., Uzun, C. & Bostan, A. (2020). Covid-19 ve Sağlık Turizmi. *Journal of Awareness*, 5(3), 331-348. <https://doi.org/10.26809/joa.5.025>.
- Best M.J., McFarland E.G., Anderson G.F & Srikumaran U. (2020). The likely economic impact of fewer elective surgical procedures on US hospitals during the COVID-19 pandemic. *Surgery*, 168, 962-967. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.07.014>
- Ghasemi, M., Nejad, M.G. & Aghaei, I (2020). Knowledge management orientation and operational performance relationship in medical tourism (overview of the model performance in the COVID-19 pandemic and post-pandemic era. *Health Services Management Research*, 0(0), 1-15. <https://doi.org/10.1177/0951484820971438>.
- Global Wellness Institute (2021, December). *Global wellness economy monitor*. Erişim Adresi: <https://globalwellnessinstitute.org/industry-research/2022-global-wellness-economy-country-rankings/> (Erişim tarihi: 22.10.2023)
- Heinz, T., Eidmann, A., Jakuscheit, A., Laux, T., Rudert, M. & Stratos, I. (2023). Demographics and Trends for Inbound Medical Tourism in Germany for Orthopedic Patients before and during the COVID-19 Pandemic. *Internet Journal of Environmental Research and Public Health*, 20 (2), 1209-1220 <https://doi.org/10.3390/ijerph20021209>.
- Kabacık, M. (2021). Covit 19 Pandemisinin Türkiye Sağlık Turizmine Etkileri. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 5, 464-476.
- Kabacık, M. (2021). Covit 19 Pandemisinin Türkiye Sağlık Turizmine Etkileri. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 5, 464-476.
- Kiraz, G. & Altın, Ö. (2020). *Değişen Turizm Trendleri*. İstanbul:Hiperyayın.
- Kervankıran, İ., & Bağmancı, M.F. (2020). Bildiğimiz turizmin sonu mu? COVID-19'un Türkiye'deki turizm hareketliliğine etkisi. *Türk Coğrafya Dergisi*, 76, 19-32. <https://doi.org/10.17211/tcd.811302>.
- Myung, G., & Lim, J. (2023). Medical tourism's vulnerability to COVID-19 and its path to recovery: a 10-year data analysis of international patient visits. *medRxiv*, 10. <https://doi.org/10.1101/2023.10.26.23297607>.

- Sarman, A. & Sarman, E. (2021). The Effect of Covid-19 Pandemic on Health Tourism. *Journal of Applied Tourism Research*, 2(2), 117-124.
- Statista (2023). *Uluslararası Turist Hareketliliği*. <https://www.statista.com/statistics/209334/total-number-of-international-tourist-arrivals/>. (Erişim Tarihi: 07.11.2023).
- WHO (2022). *14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021*. Erişim Adresi: <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>. (Erişim Adresi: 12.11.2023).
- Worldometers (2023). *Koronavirüs ülkeleri*. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. (Erişim Tarihi: 18.11.2023).
- Sharma, A., Bhawna, V., Ahlawat, J. Tanway, M. Mittal, M. (2020). Impact of COVID-19 outbreak over Medical Tourism, *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 19(5), 56-58. <https://doi.org/10.9790/0853-1905145658>.
- Stackpole, I., Ziemba, E. & Johnson, T. (2021). Looking around the corner: COVID-19 shocks and market dynamics in US medical tourism. *International Journal Health Planning Management* (36), 1407-1416. <https://doi.org/10.1002/hpm.3259>.
- TÜİK (2023, Temmuz 6). Dünya Nüfus Günü, 2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dunya-Nufus-Gunu-2023-49688>. (Erişim Tarihi: 29.09.2023).
- Şengül H. & Bulut, A. (2019). Sağlık Turizmi Çerçevesinde Türkiye’de Termal Turizm; Bir SWOT Analizi Çalışması. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 4(1), 55-70.
- T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı. (2023). *Turizm Yatırım ve İşletme (Bakanlık) Belgeli Tesis İstatistikleri*. <https://yigm.ktb.gov.tr/TR-201136/turizm-yatirim-ve-isletme-bakanlik-belgeli-tesis-istatistikleri.html>. (Erişim Tarihi: 24.07.2023).
- TÜİK (2023, Mart 17). *İstatistiklerle Yaşlılar, 2022*. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2022-49667>. Erişim Tarihi: (02.11.2023).
- TÜİK (2023). *Harcama Türlerine Göre Turizm Geliri (2003-2019), Geliş Nedenine Göre Yabancı Ziyaretçiler (2003-2019)*. <https://www.tuik.gov.tr/>. (Erişim Tarihi: 15/09/2023).
- UNWTO (2020, Aralık 7). *UNWTO World Tourism Barometer, December 2020*. <https://www.e-unwto.org/doi/pdf/10.18111/wtobarometereng.2020.18.1.7>. (Erişim Tarihi: 07.11.2023).
- UTWTO. (2021, Ocak 31). *UNWTO World Tourism Barometer, and Statistical Annex, January 2021*. <https://www.e-unwto.org/doi/abs/10.18111/wtobarometereng.2021.19.1.1> (Erişim Tarihi: 07.11.2021).
- UNWTO (2022a, Ocak 18). *UNWTO World Tourism Barometer, January 18*. https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/2022-01/220118-Barometersmall.pdf?VersionId=_PBIQdr4u_qM0w56.10NpfGPzylGu6Md

(Erişim Tarihi: 07.11.2023).

UNWTO (2022b, November 23). *UNWTO World Tourism Barometer and Statistical Annex*, November, 2022. https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/202211/UNWTO_Barom22_06_November_EXCERPT.pdf?VersionId=kNOL3rNMSaYFz0XizmRo0EU8x3cVZpOk (Erişim Tarihi: 01.11.2023).

UNWTO (2023a, January 17). *UNWTO World Tourism Barometer; May 2023*. https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/2023-01/UNWTO_Barom23_01_January_EXCERPT.pdf?VersionId=_2bbK5GIwk5KrBGJZt5iNPAGnrWoH8NB. (Erişim Tarihi: 10.11.2021).

UNWTO (2023b, Mayıs 9). *UNWTO World Tourism Barometer; May 2023* https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/2023-05/UNWTO_Barom23_02_May_EXCERPT_final.pdf?VersionId=gGmuSXlwfm1yoem-sRrBI9ZJf.Vmc9gYD (Erişim Tarihi: 10.11.2021)

”

BÖLÜM 6

KANSER GENETİĞİNDE MULTİ-OMİK YAKLAŞIMLAR: GELECEĞİN PERSPEKTİFİ

Betul CELİK¹, Seref Bugra TUNCER²

1 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye ORCID ID: 0000-0001-7923-275X

2 Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye ORCID ID: 0000-0001-8023-3223

1. Giriş ve Kavramsal Çerçeve

1.1. Kanser Genetiği ve Multi-Omik Yaklaşımın Tanımı: Kanser genetiği, kanserin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan genetik mutasyonların ve değişimlerin incelenmesini ifade eder. Bu alan, tümör davranışını ve hasta sonuçlarını etkileyen kalıtsal faktörlerin, somatik mutasyonların ve epigenetik değişimlerin belirlenmesini kapsar. Multi-omik yaklaşımlar, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolik gibi çeşitli biyolojik veri türlerini bir araya getirerek kanser biyolojisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Bu yaklaşımlar, farklı moleküler katmanlar arasındaki karmaşık etkileşimleri incelemeyi kolaylaştırır ve böylece kanser mekanizmalarına ve potansiyel tedavi hedeflerine dair anlayışımızı derinleştirir (W. Lee, D. S. Huang, & K. Han, 2020).

1.2. Multi-Omik Veri Türleri: Genomik, Epigenomik, Transkriptomik, Proteomik ve Metabolomik: Multi-omik veriler, çeşitli biyolojik bilgi katmanlarını içerir:

1. Genomik Veriler: Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), kopya sayısı varyasyonları (CNV'ler) ve yapısal varyasyonlar gibi DNA dizisi değişikliklerini içerir. Bu genetik değişiklikler tümör oluşumunu tetikleyebilir ve tedavi yanıtlarını etkileyebilir (F. Zhang, Gu, Hurles, & Lupski, 2009).

2. Epigenomik Veriler: DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenomik değişiklikler, temel DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenlemede kritik roller oynar. Bu değişiklikler, tümör davranışını ve hasta prognozunu etkileyebilir (Zhou, Chai, Zhao, Luo, & Yang, 2020).

3. Transkriptomik Veriler: mRNA ve kodlamayan RNA'lar dahil olmak üzere RNA transkriptlerinin analizini içerir ve kanserde gen ekspresyonu desenlerini anlamayı sağlar. Transkriptomik profillemeye, tümör heterojenitesine dair önemli bilgiler sunabilir ve tanı ve tedavi için potansiyel biyobelirteçleri belirleyebilir (B. Yang, Yang, Wang, & Su, 2023).

4. Proteomik Veriler: Proteomik, bir hücre veya dokuda ifade edilen tüm proteinlerin incelenmesini içerir ve hücresel işlevler ve sinyal yolları hakkında bilgiler sağlar. Protein ekspresyonundaki değişiklikler, hastalık durumlarını ve tedavi yanıtlarını gösterebilir (Yuan et al., 2022).

5. Metabolomik Veriler: Metabolomik, metabolik süreçler sırasında üretilen küçük moleküllere odaklanır. Bu, hücrelerin ve dokuların biyokimyasal durumuna ilişkin bilgiler sağlayarak kanserle ilişkili metabolik değişiklikleri ortaya çıkarabilir (El Jaddaoui et al., 2020).

1.3. Kanser Genetiğinde Multi-Omik Yaklaşımların Önemi: Multi-omik verilerin entegrasyonu, kanser araştırmaları ve kişiselleştirilmiş tıp alanında büyük bir öneme sahiptir. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin birleştirilmesiyle, araştırmacılar kanser biyolojisine bütüncül bir bakış açısı kazanabilir ve bu da tümör heterojenitesinin ve ilaç direnci mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yol açabilir (Yuan et al., 2022). Multi-omik yaklaşımlar, erken teşhis, prognoz ve terapötik hedefler için yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını sağlar ve nihayetinde hasta sınıflandırmasını ve tedavi sonuçlarını iyileştirir (W. Lee, D.-S. Huang, & K. Han, 2020). Ayrıca, makine öğrenimi ve grafik tabanlı modeller gibi hesaplama yöntemlerindeki son gelişmeler, multi-omik veri setlerinin entegrasyonu ve analizini kolaylaştırmıştır. Bu, farklı moleküler katmanlar arasındaki karmaşık ilişkilerin tanımlanmasını sağlamıştır. Bu entegre stratejiler, kanser modellerinin öngörü gücünü artırmakla kalmaz, aynı zamanda kanser progresyonunda rol oynayan temel biyolojik yolları aydınlatarak yeni terapötik yaklaşımların keşfine de katkıda bulunur (Malik, Kalakoti, & Sundar, 2021).

2. Kanser Genomik Araştırmalarında Güncel Gelişmeler

2.1. Kanser Genomunda Ortak Mutasyon Profilleri: Kanser genomları, farklı tümör tipleri arasında değişen belirgin mutasyon profilleri sergiler. Araştırmalar, akciğer ve endometrial kanserler dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde yaygın olan TP53, PIK3CA ve PTEN gibi temel onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde tekrarlayan mutasyonları tanımlamıştır (Hong et al., 2022). The Cancer Genome Atlas (TCGA), bu mutasyonların kataloglamasında önemli bir rol oynamış ve TP53 mutasyonlarının yüksek dereceli seröz over kanserlerinin yaklaşık %92'sinde görüldüğünü ortaya koymuştur.

Bu mutasyonlar genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (Hong et al., 2022). Ayrıca, meme kanserinde görülenler gibi benzersiz mutasyon imzalarının tanımlanması, kanserin heterojenliğini ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (Hong et al., 2022).

Genomik profillemadaki son gelişmeler, klinik sonuçlarla ilişkilendirilen spesifik mutasyon desenlerinin tespit edilmesini sağlamıştır. Örneğin, akciğer adenokarsinomda EGFR mutasyonlarının varlığı, hedefe yönelik tedavilere yanıtla ilişkilendirilirken, TP53 ve PIK3CA mutasyonları tedavi direnciyle ilişkilendirilmiştir (VanderLaan et al., 2017).

2.2. NGS Teknolojisinin Multi-Omik Yaklaşımlara Etkisi: Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisi, kanser genomunu eş benzeri görülmemiş bir ölçekte kapsamlı bir şekilde analiz etmeyi mümkün kılarak kanser genomikinde devrim yaratmıştır. NGS, birden fazla genin aynı anda

dizilemesine olanak tanır ve çeşitli kanser türlerinde hem somatik hem de germline mutasyonlara dair önemli bilgiler sağlar (McGranahan et al., 2015). Bu teknoloji, genomik, transkriptomik ve proteomik bilgiler dahil olmak üzere multi-omik verilerin entegrasyonunu kolaylaştırmış ve kanser biyolojisinin daha bütüncül bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır (Subbiah & Kurzrock, 2023).

NGS'nin multi-omik yaklaşımlarda uygulanması, hedefe yönelik tedavilere rehberlik edebilecek etkili mutasyonların belirlenmesini artırmıştır. Örneğin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, NGS, belirli tedavilere yanıtı öngören mutasyonları ortaya çıkarmak için kullanılmış ve böylece kişiselleştirilmiş tıp stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur (Chang et al., 2021). Ayrıca, NGS aracılığıyla tümör heterojenitesinin analiz edilebilmesi, kanserin evrimsel dinamiklerine dair değerli bilgiler sağlamıştır. Bu analiz, tek bir tümörde farklı mutasyonların nasıl bir arada var olabileceğini ve tedavi direncine nasıl katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (J. Zhang, Späth, Marjani, Zhang, & Pan, 2018).

2.3. Kalıtsal ve Somatik Genomik Varyantların Değerlendirilmesi: Kalıtsal ve somatik genomik varyantların değerlendirilmesi, kanser yatkınlığını ve ilerlemesini anlamak için büyük önem taşır. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki varyantlar gibi kalıtsal varyantlar, meme ve yumurtalık kanserleri geliştirme riskini önemli ölçüde artırırken, somatik mutasyonlar genellikle tümör oluşumunu tetikler ve tedavi yanıtlarını etkiler (Yamamoto et al., 2023). Germline ve somatik testleri de içeren kapsamlı genomik profillemeye, onkolojide standart bir uygulama haline gelmiş olup, klinisyenlere bireysel genetik profile dayalı olarak tedavi planlarını özelleştirmelerine olanak tanımaktadır (Subbiah & Kurzrock, 2023).

Son çalışmalar, terapötik kararların yönlendirilmesinde hem kalıtsal hem de somatik varyantların belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Örneğin, belirli somatik mutasyonların varlığı, hedefe yönelik tedavilere uygunluğu gösterebilirken, kalıtsal mutasyonlar risk altındaki bireyler için tarama ve önleme stratejilerini şekillendirebilir (Yamamoto et al., 2023). Hem kalıtsal hem de somatik kaynaklardan elde edilen genomik verilerin entegrasyonu, kanser biyolojisini anlamamızı derinleştirir ve her hastanın benzersiz genetik yapısını dikkate alan hassas tıp yaklaşımlarının geliştirilmesini destekler (Subbiah & Kurzrock, 2023).

3. Epigenetik ve Epigenomik Analizlerin Rolü

3.1. Kanserde DNA Metilasyonu ve Histon Modifikasyonları: Epigenetik değişiklikler, özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve kanser gelişiminde temel faktörler olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. DNA metilasyonu tipik olarak CpG dinükleotitlerindeki sitozin kalın-

tılarında meydana gelir ve promotör bölgelerde bulunduğu gen susturulmasına yol açabilir. Tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu gibi anormal DNA metilasyon desenleri, çeşitli kanserlerde yaygın olarak gözlemlenir ve tümör oluşumuna katkıda bulunur (Davalos & Esteller, 2023). Örneğin, BRCA1 geninin hipermetilasyonu meme kanseri ile ilişkilidir ve bu önemli tümör baskılayıcı genin susturulmasına yol açar (Cavalli & Heard, 2019).

Histon modifikasyonları, asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyon dahil olmak üzere, kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu önemli ölçüde etkiler. Genellikle transkripsiyonu destekleyen histon asetilasyonu ile bunu baskılayan histon deasetilasyonu arasındaki denge, normal hücresel işlevlerin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Kanserde, histon deasetilazlar (HDAC'ler) gibi histon modifiye edici enzimlerin düzensizliği, maligniteyi destekleyen değişmiş gen ekspresyon profillerine yol açabilir (Eckschlager, Plch, Stiborova, & Hrabeta, 2017). Örneğin, HDAC'lerin inhibisyonunun kanser hücrelerinde hücre döngüsü durdurulması ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir; bu da bu epigenetik düzenleyicilerin hedef alınmasının terapötik potansiyelini vurgulamaktadır (Eckschlager et al., 2017).

3.2. Kanser Genetiğinde Epigenomik Biyobelirteçler: Epigenomik biyobelirteçlerin tanımlanması, kanser tanısı, prognozu ve tedavi yanıtının öngörülmesi için umut verici bir alan olarak ortaya çıkmıştır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarındaki spesifik değişiklikler gibi epigenetik değişiklikler, tümörlerin altında yatan biyolojiyi yansıtan biyobelirteçler olarak hizmet edebilir. Örneğin, dolaşımdaki hücresiz DNA'daki (cfDNA) anormal metilasyon desenlerinin tespiti, kanserin erken teşhisi ve tedavi yanıtının izlenmesi için invaziv olmayan bir yöntem olarak önerilmiştir (Christopher G Bell, 2024). Son çalışmalar, epigenomik biyobelirteçlerin tümör heterojenitesi ve hasta sonuçları hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir. Örneğin, DNA metilasyon paternleri ölçülen epigenetik yaşlanma hızlanmasının, artan kanser riski ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Perna et al., 2016). Ayrıca, belirli histon modifikasyon desenlerinin farklı kanser alt tipleriyle ilişkilendirildiği gösterilmiştir; bu da bu modifikasyonların hastaları hedefe yönelik tedaviler için sınıflandırmada kullanılabileceğini düşündürmektedir (Shi, Sheng, Cheng, & Song, 2019). Epigenomik verilerin genomik ve transkriptomik bilgilerle entegrasyonu, kanser teşhis ve tedavisinin doğruluğunu artırması beklenmektedir (Cavalli & Heard, 2019).

3.3. Çevresel Faktörlerin Epigenetik Üzerindeki Etkisi: Diyet, kirlilik ve yaşam tarzı tercihleri gibi çevresel faktörlerin, epigenetik değişiklikler üzerinde ve dolayısıyla kanser riski üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, tütün dumanı ve ağır metaller gibi çevresel toksinle-

re maruz kalmak, kanser oluşumunu teşvik eden DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarında değişikliklere yol açabilir (Rocha, Gomes, Leite, da Cunha, & Costa, 2023). Çalışmalar, bu çevresel maruziyetlerin zamanla kalıcı olan ve potansiyel olarak gelecek nesilleri etkileyebilecek epigenetik değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir (Zhu, Brown, & Ji, 2020).

Ayrıca, beslenme faktörleri epigenetiğin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Folat ve diğer metil donörler gibi belirli diyet bileşenleri, DNA metilasyon desenlerini etkileyerek gen ekspresyonunu ve kanser duyarlılığını değiştirebilir (Céline Tiffon, 2018). “Beslenme epigenetiği” kavramı, zararlı epigenetik değişiklikleri tersine çevirerek kanseri önlemek veya tedavi etmek için diyet müdahalelerinin nasıl kullanılabileceğini vurgular (C. Tiffon, 2018).

4. Transkriptomik ve Kanser İlerlemesi

4.1. RNA Seviyesinde Ekspresyon Profilleri ve Onkogenler: Kanser ilerlemesinde RNA seviyesinde ekspresyon profilleri önemli bir rol oynamaktadır. Onkogenler, kanser gelişiminde kritik öneme sahip genlerdir ve genellikle aşırı ifade edilirler. Örneğin, MYC onkogeninin aşırı ifadesi, birçok kanser türünde görülen bir durumdur ve bu durum tümör hücrelerinin büyüme ve çoğalma yeteneklerini artırır (Malta et al., 2018). RNA dizileme teknolojileri, kanser hücrelerinde onkogenlerin ekspresyon profillerini belirlemek için kullanılarak, bu genlerin aktivitesinin nasıl değiştiğini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu tür analizler, kanserin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasını ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamaktadır (Bhan, Soleimani, & Mandal, 2017). Ayrıca, RNA seviyesindeki değişiklikler, kanserin ilerlemesiyle ilişkili olarak belirli biyomarkerların tanımlanmasına olanak tanır. Örneğin, bazı mikroRNA’ların (miRNA) belirli onkogenlerin ifadesini baskıladığı ve bu sayede tümör gelişimini etkilediği gösterilmiştir (Ali & Grote, 2020). Bu bağlamda, miRNA’ların ve diğer RNA türlerinin ifade profilleri, kanserin tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.

4.2. Kodlamayan RNA’ların (miRNA, lncRNA) Kanserdeki Rolü: Kodlamayan RNA’lar, kanser biyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. MikroRNA’lar (miRNA) ve uzun kodlamayan RNA’lar (lncRNA), gen ekspresyonunu düzenleyerek kanser gelişiminde etkili olmaktadır. MiRNA’lar, hedef genlerin ifadesini baskılayarak tümörlerin büyümesini ve metastazını etkileyebilir. Örneğin, belirli miRNA’ların düşük seviyeleri, meme kanseri gibi bazı kanser türlerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Shen et al., 2022). LncRNA’lar ise, genellikle onkogenik veya tümör baskılayıcı işlevler gösterebilir.

LncRNA’ların kanser gelişimindeki rolü, gen ekspresyonunu düzenleme yetenekleri ile ilişkilidir. Örneğin, PVT1 lncRNA’sının, mikroR-

NA'larla etkileşime girerek kanser hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (G. Yang, Sun, & Zhang, 2020). Bu nedenle, lncRNA'lar, kanser tanısı ve tedavisinde potansiyel biyomarkerlar ve terapötik hedefler olarak değerlendirilmektedir (Bhan et al., 2017).

4.3. Kanserde Spesifik RNA Düzeylerinin Klinik Kullanımı: Kanserde spesifik RNA düzeyleri, klinik uygulamalarda önemli bir yere sahiptir. RNA dizileme ve diğer yüksek verimli teknolojiler, kanser hastalarında belirli RNA türlerinin seviyelerini analiz ederek, hastalığın tanısı ve prognozunu iyileştirmeye yardımcı olmaktadır (Mukherjee et al., 2023). Örneğin, belirli miRNA'ların serum seviyeleri, kanserin erken evrelerinde tanı koyma ve tedavi yanıtını izleme amacıyla kullanılabilir (Casamassimi, Federico, Rienzo, Esposito, & Ciccodicola, 2017). Ayrıca, lncRNA'ların klinik uygulamadaki rolü giderek artmaktadır. lncRNA'ların belirli kanser türlerinde aşırı veya düşük ifadesi, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı tahmin etmede kullanılabilecek potansiyel biyomarkerlar olarak değerlendirilmektedir (W. Wang et al., 2019). Örneğin, bazı lncRNA'ların yüksek seviyeleri, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum, klinik karar verme süreçlerinde önemli bir faktör olabilir (Liu et al., 2015).

5. Proteomik ve Metabolomik Yaklaşımlar

5.1. Kanser Hücresinde Protein İfadeleri ve Modifikasyonları: Kanser hücrelerinde protein ifadeleri ve modifikasyonları, tümör gelişimi ve ilerlemesi açısından kritik öneme sahiptir. Proteomik analizler, kanser hücrelerinde proteinlerin ifade seviyelerini ve post-translasyonel modifikasyonlarını incelemek için kullanılır. Örneğin, kanser hücrelerinde fosforilasyon, asetilasyon ve metilasyon gibi modifikasyonlar, hücrel sinyal iletim yollarını etkileyerek tümörlerin büyümesini ve metastazını teşvik edebilir (Pavlova & Thompson, 2016). Ayrıca, belirli onkogenlerin aşırı ifadesi, kanser hücrelerinin metabolizmasını ve proliferasyonunu etkileyen proteinlerin üretimini artırabilir. Örneğin, MYC onkogeninin aşırı ifadesi, hücre döngüsü kontrolü ve metabolik reprogramlama üzerinde önemli etkilere sahiptir (Pavlova & Thompson, 2016). Bu nedenle, kanser tedavisinde hedeflenen terapilerin geliştirilmesi için protein modifikasyonlarının anlaşılması büyük önem taşımaktadır.

5.2. Proteomik Verilerin Multi-Omik Modellerde Kullanımı: Proteomik veriler, multi-omik modellerde önemli bir bileşen olarak yer almaktadır. Multi-omik yaklaşımlar, genomik, transkriptomik ve metabolomik verilerin entegrasyonunu sağlayarak kanser biyolojisinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına olanak tanır (Subramanian, Verma, Kumar, Jere, & Anamika, 2020). Örneğin, proteomik verilerin entegrasyonu, tümörlerin moleküler profillemesini ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini destekler (X. L. Yang et al., 2022).

Proteomik verilerin kullanımı, kanserin ilerlemesi sırasında proteinlerin ifade seviyelerindeki değişiklikleri izlemeye yardımcı olur. Bu değişiklikler, kanserin evrimi ve tedaviye yanıt hakkında bilgi sağlayabilir. Örneğin, belirli proteinlerin aşırı ifadesi, kanserin kötü prognozunu gösterebilir ve bu durum, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (Gu, Kim, Kim, Kim, & Lee, 2019).

5.3. Kanser Metabolizması: Metabolomik Perspektif: Kanser metabolizması, metabolomik analizler aracılığıyla derinlemesine incelenmektedir. Metabolomik yaklaşımlar, kanser hücrelerinde meydana gelen metabolik değişiklikleri belirlemek için kullanılır ve bu değişiklikler, tümörlerin büyümesi ve metastazı üzerinde etkili olabilir (Peng et al., 2018). Örneğin, kanser hücrelerinin glukoz ve amino asit alımındaki artış, metabolik reprogramlamanın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Pavlova & Thompson, 2016).

Metabolomik analizler, kanser hastalarının biyolojik sıvılarında (örneğin serum, idrar) belirli metabolitlerin seviyelerini inceleyerek, kanserin erken teşhisi ve izlenmesi için potansiyel biyomarkerların tanımlanmasına yardımcı olabilir (Trilla-Fuertes et al., 2020). Örneğin, bazı metabolitlerin (örneğin, glutamin ve serin) seviyeleri, kanserin evrimi ve tedaviye yanıt ile ilişkilendirilmiştir (Makinoshima et al., 2018). Bu bağlamda, metabolomik verilerin entegrasyonu, kanserin moleküler mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için büyük bir potansiyele sahiptir (Wishart, Mandal, Stanislaus, & Ramirez-Gaona, 2016).

6. Teknoloji ve Veri Analizindeki Yenilikler

6.1. Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesinin Multi-Omik Verilere Entegrasyonu: Yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi (MÖ), multi-omik verilerin analizinde devrim niteliğinde yenilikler sunmaktadır. Bu teknolojiler, büyük veri setlerinin işlenmesi ve yorumlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, YZ algoritmaları, genetik, epigenetik, transkriptomik ve proteomik verilerin entegrasyonunu sağlayarak, kanser gibi karmaşık hastalıkların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (Ghandi et al., 2019). Makine öğrenmesi, bu verilerden anlamlı desenler ve ilişkiler çıkarmak için kullanılarak, hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirmektedir (Mehrmohamadi, Sepehri, Nazer, & Norouzi, 2021). Ayrıca, YZ tabanlı yaklaşımlar, kanser hücrelerinin yanıtlarını tahmin etmek ve tedaviye yönelik hedeflerin belirlenmesi için kullanılmaktadır. Örneğin, kanser hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda, YZ algoritmaları kullanılarak gen ekspresyon profilleri ile tedavi yanıtları arasında ilişkiler belirlenmiştir (Ghandi et al., 2019).

Büyük veri, biyoinformatik alanında önemli bir rol oynamaktadır. Kanser araştırmalarında, büyük veri setleri, genetik ve epigenetik bilgilerin yanı sıra klinik verileri de içermektedir. Bu verilerin analizi, hastalıkların moleküler mekanizmalarını anlamak için kritik öneme sahiptir.

6.2. Büyük Veri ve Biyoinformatik Yöntemler: Büyük veri, biyoinformatik alanında önemli bir rol oynamaktadır. Kanser araştırmalarında, büyük veri setleri, genetik ve epigenetik bilgilerin yanı sıra klinik verileri de içermektedir. Bu verilerin analizi, hastalıkların moleküler mekanizmalarını anlamak için kritik öneme sahiptir (C. G. Bell, 2024). Biyoinformatik yöntemler, bu büyük veri setlerinin işlenmesi ve yorumlanması için gerekli araçları sağlamaktadır. Özellikle, biyoinformatik araçlar, multi-omik verilerin entegrasyonunu ve analizini kolaylaştırarak, kanserin biyolojik özelliklerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Örneğin, epigenetik değişikliklerin belirlenmesi ve bunların klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesi, büyük veri analizi ile mümkün hale gelmiştir (Grady, Yu, & Markowitz, 2021).

6.3. Multi-Omik Verilerin Bütünleştirilmesi İçin Algoritmalar: Multi-omik verilerin bütünleştirilmesi, kanser araştırmalarında önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Bu verilerin entegrasyonu için çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Örneğin, çok katmanlı yapay sinir ağları ve grafik tabanlı modeller, farklı omik veri türlerini bir araya getirerek, daha kapsamlı bir analiz sağlamaktadır (Y. Z. Wang et al., 2022). Bu algoritmalar, genetik, epigenetik ve metabolomik verilerin entegrasyonunu kolaylaştırarak, tümörlerin moleküler profillemesini ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını desteklemektedir. Ayrıca, bu algoritmalar, kanserin evrimi ve tedaviye yanıt hakkında bilgi sağlayarak, yeni biyomarkerların ve tedavi hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (Lu et al., 2020). Multi-omik verilerin entegrasyonu için geliştirilen bu algoritmalar, kanser araştırmalarında daha iyi sonuçlar elde edilmesine olanak tanımakta ve klinik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır (Pereira et al., 2024).

7. Klinik Uygulamalarda Multi-Omik Yaklaşımlar

7.1. Multi-Omik Yaklaşımlarla Kanser Biyobelirteçlerin Keşfi: Multi-omik yaklaşımlar, kanser biyobelirteçlerin keşfi için önemli bir araç haline gelmiştir. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegrasyonu, kanserin moleküler mekanizmalarını anlamak ve yeni biyomarkerların tanımlanması için kritik öneme sahiptir. Örneğin, Zhao ve arkadaşları, akciğer adenokarsinomda (LUAD) genetik, epigenetik ve transkriptomik verileri bir araya getirerek, hastaların prognozunu etkileyen önemli genleri ve moleküler alt grupları belirlemiştir (Zhao, Gao, Xu, Zhou, & Wang, 2021). Bu tür çalışmalar, kanserin erken teşhisi ve tedaviye yanıtın izlenmesi için potansiyel biyomarkerlerin tanımlan-

masına olanak tanımaktadır. Ayrıca, multi-omik analizler, kanser hücrelerinin farklı biyolojik yollarını ve bunların hastalık seyrindeki rollerini anlamak için kullanılmaktadır. Örneğin, Meng ve arkadaşları, farklı omik veri setleri arasında ortak desenleri belirlemek için geliştirdikleri moCluster algoritması ile kanser biyobelirteçlerin keşfine katkıda bulunmuşlardır (Meng, Helm, Frejno, & Kuster, 2016). Bu tür yenilikçi yaklaşımlar, kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

7.2. Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Hedefe Yönelik Terapiler: Kişiselleştirilmiş tıp, kanser tedavisinde önemli bir gelişme olarak öne çıkmaktadır. Multi-omik verilerin entegrasyonu, bireylerin genetik ve biyolojik özelliklerine dayalı olarak hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Örneğin, Zeng ve arkadaşları, renal hücre karsinomunda (RCC) moleküler özellikleri ve hayatta kalma oranlarını tahmin etmek için entegre radyogenomik analizler gerçekleştirmişlerdir. Bu analizler, multi-omik modellerin tek omik modellere göre daha yüksek doğruluk sağladığını göstermiştir (Zeng et al., 2021). Ayrıca, Yang ve arkadaşları, derin öğrenme tabanlı bir yaklaşım kullanarak, multi-omik verileri entegre ederek meme kanserinde potansiyel terapötik hedefler belirlemişlerdir (S. Yang, Wang, Wang, Li, & Wang, 2024).

7.3. Kanser Risk Modellemesi ve Multi-Omik Çözümler: Multi-omik yaklaşımlar, kanser risk modellemesi için de önemli bir araçtır. Bu yaklaşımlar, bireylerin genetik ve çevresel faktörlerini dikkate alarak, kanser gelişim riskini tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Örneğin, Li ve arkadaşları, triple-negatif meme kanserinde (TNBC) multi-omik analizler kullanarak, aksiller lenf nodu metastazını tahmin eden bir model geliştirmişlerdir (Li, Li, Ma, & Shao, 2022). Ayrıca, Rappoport ve arkadaşları, multi-omik verileri kullanarak kanser alt gruplarını belirlemek için bir algoritma geliştirmişlerdir. Bu algoritma, kanserin moleküler mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi hedefleri belirlemek için önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır (Rappoport & Shamir, 2019).

8. Geleceğin Perspektifi

8.1. Multi-Omik Yaklaşımların Kanser Araştırmalarındaki Gelecek Rolü: Multi-omik yaklaşımlar, kanser araştırmalarında gelecekte önemli bir rol oynamaya devam edecektir. Bu yaklaşımlar, genetik, epigenetik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegrasyonunu sağlayarak, kanserin karmaşık biyolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Örneğin, Ma ve Zhang, multi-omik verilerin entegrasyonu için geliştirdikleri Affinity Network Fusion (ANF) çerçevesi ile kanser hastalarının sınıflandırılmasında önemli ilerlemeler kaydetmişlerdir. Bu tür yenilikçi yöntemler, kanser alt gruplarının belirlenmesi ve te-

daviye yönelik hedeflerin tanımlanması açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Ayrıca, multi-omik yaklaşımlar, kanserin moleküler mekanizmalarını anlamak ve yeni biyomarkerların keşfi için kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, gelecekte multi-omik verilerin daha fazla entegrasyonu, kanser araştırmalarında daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilmesine olanak tanıyacaktır (Chan, Wang, Soh, & Rajapakse, 2022).

8.2. Yeni Teknolojiler ve Yenilikçi Uygulamalar: Yeni teknolojiler, multi-omik yaklaşımların uygulanabilirliğini artırmakta ve kanser araştırmalarında devrim yaratmaktadır. Örneğin, derin öğrenme ve grafik sinir ağları gibi yapay zeka tabanlı yöntemler, multi-omik verilerin analizinde önemli bir rol oynamaktadır. Yin ve arkadaşları, multi-omik verilerin entegrasyonu ile moleküler alt grupların belirlenmesi için yeni bir çerçeve geliştirmişlerdir (Yin et al., 2022). Ayrıca, yeni nesil dizileme teknolojileri ve yüksek verimli analiz yöntemleri, multi-omik verilerin toplanmasını ve analiz edilmesini kolaylaştırmaktadır.

8.3. Multi-Omik Verilerin Kullanımıyla Kanser Tedavisinde Umut Veren Gelişmeler: Multi-omik verilerin kullanımı, kanser tedavisinde umut veren gelişmelere yol açmaktadır. Bu verilerin entegrasyonu, kanserin moleküler mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Örneğin, Abbasi ve arkadaşları, multi-omik verilerin analizi ile kanser sınıflandırmasında derin öğrenme algoritmalarının etkinliğini incelemişlerdir (Abbasi et al., 2024). Ayrıca, multi-omik verilerin kullanımı, kanserin erken teşhisi ve prognozunun iyileştirilmesi için potansiyel biyomarkerların tanımlanmasına olanak tanımaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar, multi-omik analizlerin kanserin evrimi ve tedaviye yanıt ile ilişkili biyomarkerların belirlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (Chakraborty, Hosen, Ahmed, & Shekhar, 2018). Sonuç olarak, multi-omik yaklaşımlar, kanser araştırmalarında gelecekte önemli bir rol oynamaya devam edecek ve yeni teknolojiler ile yenilikçi uygulamalar, bu alanın gelişimine katkıda bulunacaktır.

Referanslar

- Abbasi, E. Y., Deng, Z., Ali, Q., Khan, A., Shaikh, A., Reshan, M. S. A., et al. (2024). A machine learning and deep learning-based integrated multi-omics technique for leukemia prediction. *Heliyon*, 10(3), e25369.
- Ali, T., & Grote, P. (2020). Beyond the RNA-dependent function of LncRNA genes. *Elife*, 9.
- Bell, C. G. (2024). Epigenomic insights into common human disease pathology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 81(1), 178.
- Bell, C. G. (2024). Epigenomic insights into common human disease pathology. *Cell Mol Life Sci*, 81(1), 178.
- Bhan, A., Soleimani, M., & Mandal, S. S. (2017). Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res*, 77(15), 3965-3981.
- Casamassimi, A., Federico, A., Rienzo, M., Esposito, S., & Ciccociola, A. (2017). Transcriptome Profiling in Human Diseases: New Advances and Perspectives. *Int J Mol Sci*, 18(8).
- Cavalli, G., & Heard, E. (2019). Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, 571(7766), 489-499.
- Chakraborty, S., Hosen, M. I., Ahmed, M., & Shekhar, H. U. (2018). Onco-Multi-OMICS Approach: A New Frontier in Cancer Research. *Biomed Res Int*, 2018, 9836256.
- Chan, Y. H., Wang, C., Soh, W. K., & Rajapakse, J. C. (2022). Combining Neuroimaging and Omics Datasets for Disease Classification Using Graph Neural Networks. *Front Neurosci*, 16, 866666.
- Chang, Y.-S., Tu, S.-J., Chen, Y.-C., Liu, T.-Y., Lee, Y.-T., Yen, J.-C., et al. (2021). Mutation profile of non-small cell lung cancer revealed by next generation sequencing. *Respiratory research*, 22, 1-10.
- Davalos, V., & Esteller, M. (2023). Cancer epigenetics in clinical practice. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(4), 376-424.
- Eckschlager, T., Plch, J., Stiborova, M., & Hrabeta, J. (2017). Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1414.
- El Jaddaoui, I., Allali, I., Sehli, S., Ouldim, K., Hamdi, S., Al Idrissi, N., et al. (2020). Cancer Omics in Africa: Present and Prospects. *Front. Oncol*, 10, 606428.
- Ghandi, M., Huang, F. W., Jané-Valbuena, J., Kryukov, G. V., Lo, C. C., McDonald, E. R., 3rd, et al. (2019). Next-generation characterization of the Cancer Cell Line Encyclopedia. *Nature*, 569(7757), 503-508.

- Grady, W. M., Yu, M., & Markowitz, S. D. (2021). Epigenetic Alterations in the Gastrointestinal Tract: Current and Emerging Use for Biomarkers of Cancer. *Gastroenterology*, 160(3), 690-709.
- Gu, C., Kim, G. B., Kim, W. J., Kim, H. U., & Lee, S. Y. (2019). Current status and applications of genome-scale metabolic models. *Genome Biol*, 20(1), 121.
- Hong, J. H., Cho, H. W., Ouh, Y.-T., Lee, J. K., Chun, Y., & Gim, J.-A. (2022). Genomic landscape of advanced endometrial cancer analyzed by targeted next-generation sequencing and the cancer genome atlas (TCGA) dataset. *Journal of Gynecologic Oncology*, 33(3).
- Lee, W., Huang, D.-S., & Han, K. (2020). Constructing cancer patient-specific and group-specific gene networks with multi-omics data. *BMC Medical Genomics*, 13, 1-12.
- Lee, W., Huang, D. S., & Han, K. (2020). Constructing cancer patient-specific and group-specific gene networks with multi-omics data. *BMC Med Genomics*, 13(Suppl 6), 81.
- Li, S. Y., Li, Y. W., Ma, D., & Shao, Z. M. (2022). Prediction of axillary lymph node metastasis in triple-negative breast cancer by multi-omics analysis and an integrated model. *Ann Transl Med*, 10(11), 623.
- Liu, B., Sun, L., Liu, Q., Gong, C., Yao, Y., Lv, X., et al. (2015). A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 27(3), 370-381.
- Lu, Q., Gao, J., Tang, S., Li, Z., Wang, X., Deng, C., et al. (2020). Integrated RNA Sequencing and Single-Cell Mass Cytometry Reveal a Novel Role of LncRNA HOXA-AS2 in Tumorigenesis and Stemness of Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther*, 13, 10901-10916.
- Makinoshima, H., Umemura, S., Suzuki, A., Nakanishi, H., Maruyama, A., Udagawa, H., et al. (2018). Metabolic Determinants of Sensitivity to Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway Inhibitor in Small-Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res*, 78(9), 2179-2190.
- Malik, V., Kalakoti, Y., & Sundar, D. (2021). Deep learning assisted multi-omics integration for survival and drug-response prediction in breast cancer. *BMC genomics*, 22, 1-11.
- Malta, T. M., Sokolov, A., Gentles, A. J., Burzykowski, T., Poisson, L., Weinstein, J. N., et al. (2018). Machine Learning Identifies Stemness Features Associated with Oncogenic Dedifferentiation. *Cell*, 173(2), 338-354.e315.
- McGranahan, N., Favero, F., De Bruin, E. C., Birkbak, N. J., Szallasi, Z., & Swanton, C. (2015). Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Science translational medicine*, 7(283), 283ra254-283ra254.

- Mehrmohamadi, M., Sepehri, M. H., Nazer, N., & Norouzi, M. R. (2021). A Comparative Overview of Epigenomic Profiling Methods. *Front Cell Dev Biol*, 9, 714687.
- Meng, C., Helm, D., Frejno, M., & Kuster, B. (2016). moCluster: Identifying Joint Patterns Across Multiple Omics Data Sets. *J Proteome Res*, 15(3), 755-765.
- Mukherjee, P. K., Nguyen, Q. T., Li, J., Zhao, S., Christensen, S. M., West, G. A., et al. (2023). Structuring Crohn's Disease Single-Cell RNA Sequencing Reveals Fibroblast Heterogeneity and Intercellular Interactions. *Gastroenterology*, 165(5), 1180-1196.
- Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab*, 23(1), 27-47.
- Peng, X., Chen, Z., Farshidfar, F., Xu, X., Lorenzi, P. L., Wang, Y., et al. (2018). Molecular Characterization and Clinical Relevance of Metabolic Expression Subtypes in Human Cancers. *Cell Rep*, 23(1), 255-269.e254.
- Pereira, S., Apodaca, C., Slominski, K., Lipsky, R. K., Coarfa, C., Walker, C. L., et al. (2024). "Holy cow, where do I sign up?" Attitudes of Military Veterans toward Epigenomic Biomarker Toxic Exposure Testing. *medRxiv*.
- Perna, L., Zhang, Y., Mons, U., Holleccek, B., Saum, K.-U., & Brenner, H. (2016). Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clinical epigenetics*, 8, 1-7.
- Rappoport, N., & Shamir, R. (2019). NEMO: cancer subtyping by integration of partial multi-omic data. *Bioinformatics*, 35(18), 3348-3356.
- Rocha, G. I. Y., Gomes, J. E. M., Leite, M. L., da Cunha, N. B., & Costa, F. F. (2023). Epigenome-Driven Strategies for Personalized Cancer Immunotherapy. *Cancer Management and Research*, 1351-1367.
- Shen, X., Weng, C., Wang, Y., Wang, C., Feng, S., Li, X., et al. (2022). Corrigendum to "Lipopolysaccharide-induced podocyte injury is regulated by calcineurin/NFAT and TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathways through Angiopoietin-like protein 4" [Genes Dis DOI: 10.1016/j.gendis.2020.07.005]. *Genes Dis*, 9(2), 576-577.
- Shi, Y.-X., Sheng, D.-Q., Cheng, L., & Song, X.-Y. (2019). Current landscape of epigenetics in lung cancer: focus on the mechanism and application. *Journal of oncology*, 2019(1), 8107318.
- Subbiah, V., & Kurzrock, R. (2023). Universal germline and tumor genomic testing needed to win the war against cancer: genomics is the diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 41(17), 3100-3103.
- Subramanian, I., Verma, S., Kumar, S., Jere, A., & Anamika, K. (2020). Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights*, 14, 1177932219899051.
- Tiffon, C. (2018). The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 19(11).

- Tiffon, C. (2018). The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3425.
- Trilla-Fuertes, L., Gámez-Pozo, A., López-Camacho, E., Prado-Vázquez, G., Zapater-Moros, A., López-Vacas, R., et al. (2020). Computational models applied to metabolomics data hints at the relevance of glutamine metabolism in breast cancer. *BMC cancer*, 20(1), 307.
- VanderLaan, P. A., Rangachari, D., Mockus, S. M., Spotlow, V., Reddi, H. V., Malcolm, J., et al. (2017). Mutations in TP53, PIK3CA, PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers: Correlation with clinical outcomes. *Lung cancer*, 106, 17-21.
- Wang, W., Zhou, R., Wu, Y., Liu, Y., Su, W., Xiong, W., et al. (2019). PVT1 Promotes Cancer Progression via MicroRNAs. *Front Oncol*, 9, 609.
- Wang, Y. Z., Zhao, W., Ammous, F., Song, Y., Du, J., Shang, L., et al. (2022). DNA Methylation Mediates the Association Between Individual and Neighborhood Social Disadvantage and Cardiovascular Risk Factors. *Front Cardiovasc Med*, 9, 848768.
- Wishart, D. S., Mandal, R., Stanislaus, A., & Ramirez-Gaona, M. (2016). Cancer Metabolomics and the Human Metabolome Database. *Metabolites*, 6(1).
- Yamamoto, S., Kawashima, K., Fujiwara, Y., Adachi, S., Narui, K., Hosaka, C., et al. (2023). BRCA2 reversion mutation confers resistance to olaparib in breast cancer. *Clinical Case Reports*, 11(6).
- Yang, B., Yang, Y., Wang, M., & Su, X. (2023). MRGCN: cancer subtyping with multi-reconstruction graph convolutional network using full and partial multi-omics dataset. *Bioinformatics*, 39(6).
- Yang, G., Sun, Z., & Zhang, N. (2020). Reshaping the role of m6A modification in cancer transcriptome: a review. *Cancer Cell Int*, 20, 353.
- Yang, S., Wang, Z., Wang, C., Li, C., & Wang, B. (2024). Comparative Evaluation of Machine Learning Models for Subtyping Triple-Negative Breast Cancer: A Deep Learning-Based Multi-Omics Data Integration Approach. *J Cancer*, 15(12), 3943-3957.
- Yang, X. L., Wang, P., Ye, H., Jiang, M., Su, Y. B., Peng, X. X., et al. (2022). Untargeted serum metabolomics reveals potential biomarkers and metabolic pathways associated with esophageal cancer. *Front Oncol*, 12, 938234.
- Yin, C., Cao, Y., Sun, P., Zhang, H., Li, Z., Xu, Y., et al. (2022). Molecular Subtyping of Cancer Based on Robust Graph Neural Network and Multi-Omics Data Integration. *Front Genet*, 13, 884028.
- Yuan, R., Feng, J., Zhang, H., Chen, Y., Payne, P., & Li, F. (2022). Multi-omics data integration via novel interpretable k-hop graph attention network for signaling network inference. *bioRxiv*, 2022.2009.2016.508281.

- Zeng, H., Chen, L., Wang, M., Luo, Y., Huang, Y., & Ma, X. (2021). Integrative radiogenomics analysis for predicting molecular features and survival in clear cell renal cell carcinoma. *Aging (Albany NY)*, 13(7), 9960-9975.
- Zhang, F., Gu, W., Hurles, M. E., & Lupski, J. R. (2009). Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 10, 451-481.
- Zhang, J., Späth, S. S., Marjani, S. L., Zhang, W., & Pan, X. (2018). Characterization of cancer genomic heterogeneity by next-generation sequencing advances precision medicine in cancer treatment. *Precision clinical medicine*, 1(1), 29-48.
- Zhao, Y., Gao, Y., Xu, X., Zhou, J., & Wang, H. (2021). Multi-omics analysis of genomics, epigenomics and transcriptomics for molecular subtypes and core genes for lung adenocarcinoma. *BMC cancer*, 21(1), 257.
- Zhou, X., Chai, H., Zhao, H., Luo, C. H., & Yang, Y. (2020). Imputing missing RNA-sequencing data from DNA methylation by using a transfer learning-based neural network. *Gigascience*, 9(7).
- Zhu, T., Brown, A. P., & Ji, H. (2020). The emerging role of ten-eleven translocation 1 in epigenetic responses to environmental exposures. *Epigenetics Insights*, 13, 2516865720910155.

”

BÖLÜM 7

KANSER TEDAVİSİNDE VİRAL VEKTÖRLERİN ROLÜ VE KANSER TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

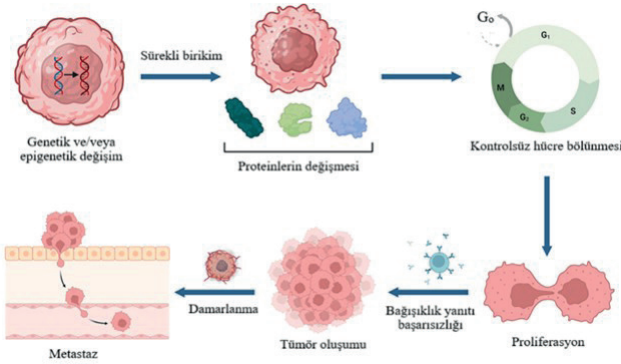
Emine SADIÇ¹, Tülay AŞKIN ÇELİK²

1 Uzm. Biyolog., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Aydın Türkiye. ORCID: 0000-0002-2013-6138

2 Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Aydın Türkiye. ORCID: 0000-0001-6891-9089

Kanser, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan karmaşık bir hastalıktır. Kanser biyolojisinin anlaşılması, tedavi ve erken teşhis yaklaşımlarını geliştirmek açısından hayati önem taşır. 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmış ve 9,7 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Kanser teşhisi konulan bireylerden, sonraki 5 yıl içinde hayatta kalanların sayısının 53,5 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Her 5 kişiden 1'i yaşamı boyunca kansere yakalanmakta, her 9 erkekten ve her 12 kadından 1'i bu hastalıktan dolayı yaşamını yitirmektedir (WHO, 2024).

Her yıl milyonlarca insanı etkileyen kanser, farklı genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Kanser, genetik mutasyonlar ve epigenetik değişikliklerle başlamayan, hücre büyüme ve çoğalma mekanizmalarının kontrolsüz hale gelmesiyle karakterize olan bir süreçtir (Ceylan ve Tümer, 2023). Hanahan ve Weinberg (2000)'e göre, kanser hücreleri sürekli büyümeyi destekleyen sinyaller üretir veya bu sinyalleri taklit ederken, tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı sonucunda hücresel büyümeyi kontrol eden mekanizmalar devre dışı kalmaktadır. Ayrıca, kanser hücreleri apoptozdan kaçınmak için çeşitli mekanizmalar geliştirir ve telomeraz enziminin aktivitesi sayesinde sınırsız bölünme yeteneği kazanır. Tümör büyümesi için gerekli olan kan damarları ise vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküller aracılığıyla oluşturulur ve kanser hücreleri çevre dokulara yayılma ve uzak organlarda koloniler kurma kapasitesine sahip hale gelir (Şekil 1).



Şekil 1. Kanser oluşum basamakları (Garcia, 2024)

Kanser, hücrelerin büyümesi, yayılması, kaynak kullanımı ve metabolit üretimi, dokuların bozulması ve normal, kansersiz hücrelerin kontrol altına alınmasıyla normal vücut fonksiyonlarını bozduğu için, bir hastalıktır. Kanser ağrıya, organ yetmezliklerine ve kaşeksi gibi kansere bağlı send-

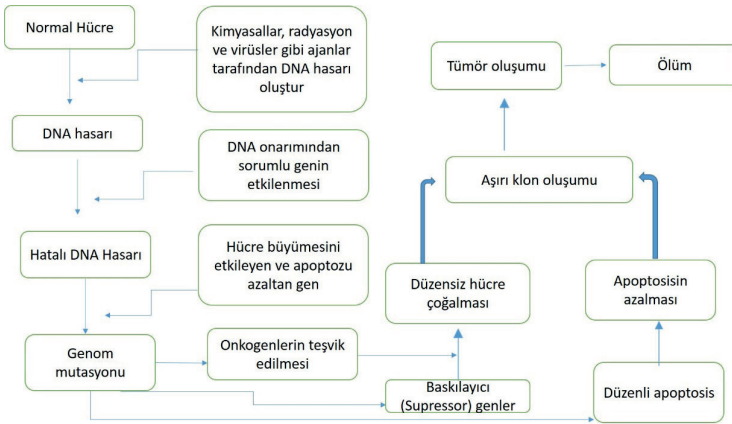
romlara ve sonuçta ölüme neden olur (Chen vd., 2023). Kanser gelişimi, normal hücre büyüme ve çoğalma süreçlerini kontrol eden moleküler mekanizmaların bozulmasıyla başlar. Normalde bu süreç, hücrelerin sağlıklı bir şekilde bölünmesini sağlamak için sıkı bir şekilde düzenlenir. Ancak kanser durumunda bu düzenlemeler bozulur, bu da hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine ve kanserli hücrelerin vücudun diğer bölgelerine yayılmasına neden olur. Kanser hücrelerinin temel özellikleri arasında kontrolsüz çoğalma kapasitesi, genomik kararsızlık, normal hücrelerde bölünmeyi durduran veya yaşlanmış ya da hasarlı hücrelerin ölümünü tetikleyen sinyalleri görmezden gelme, hızlı büyümeyi desteklemek amacıyla alternatif metabolik yollar kullanma, birden fazla genetik değişikliği biriktirme, köken aldıkları dokuyu terk ederek diğer bölgelere metastaz yapma, bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını etkinleştirme ve tümörlere oksijen ile besin sağlamak üzere anjiyogenezi artırma gibi özellikler yer almaktadır (Hanahan, 2022). Bu temel özellikler, kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran yapısal ve işlevsel farklılıkların oluşmasına neden olmaktadır.

Kanser insidansı yaşla birlikte artış gösterir. Bunun temel nedeni, yaşlanma ile birlikte genetik hasarların birikmesi ve hücre transformasyonunu artıran genetik değişikliklerin sıklığının artmasıdır (Knudson, 2002). Kimyasallar, yüksek radyasyon, kirlilik ve biyolojik etkenler gibi çevresel faktörler ailesel geçmişe dayanmayan kanser vakalarının nedeni olarak tanımlanır (Akbulut, 2011; Baran ve Kiraz, 2014; Başaran, 2014). Ayrıca beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, viral hastalıklar gibi çeşitli faktörler de kanser gelişimine katkıda bulunabilir (Key, 2011; Yokuş ve Ülker, 2012; Hauptmann vd., 2016; Yokuş ve Çakır, 2021).

Karsinogenez, bir hücrenin kanserleşme sürecinde geçtiği aşamaları tanımlar ve “öldürücü olmayan genetik hasar” ile başlar. Bu süreç, çok sayıda mutasyonun birikimine dayalı basamaklı bir ilerleyiş gösterir. Karsinojenlerin kanser oluşturma mekanizmaları, genetik materyale zarar vererek hücre fonksiyonları bozan bir dizi biyolojik süreci içermektedir. Karsinojenler genellikle DNA’ya doğrudan zarar vererek kanserin oluşumuna zemin hazırlar ve çoğunlukla mutajenik özellik taşır. DNA’da meydana gelen bu kalıcı değişiklikler, genellikle hücre bölünmesi sırasında oluşan hatalı replikasyonlarla çoğalır. DNA hasarı, mutasyonlar ve fiziksel, kimyasal veya biyolojik nitelikteki karsinojenler, kanser gelişimine yol açan başlıca etkenlerdir (Hecht, 2023). Karsinojenler, genetik mutasyonlara sebep olarak hücrelerin büyüme ve bölünme kontrolünü kaybetmesine yol açar ve bu durum, kanserli hücrelerin çoğalmasını teşvik eder. Karsinojenler, hücrelerin büyüme ve bölünme sinyallerini düzenleyen onkogenleri aktive edebilir. Örneğin, RAS onkogeninde meydana gelen mutasyonlar, hücre büyüme sinyallerinin sürekli iletilmesine neden olarak kontrolsüz hücre bölünmesine yol açar (Vogelstein vd., 2013). Tümör baskılayıcı gen-

ler, hücrelerin kontrolsüz bölünmesini engellerken, karsinojenlerin bu genlerde mutasyonları tetiklemesi hücre büyüme kontrolünün kaybına neden olabilir. Özellikle, p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı, hücrelerin apoptoz (programlı hücre ölümü) mekanizmasını devre dışı bırakarak kanser gelişimini destekler (Hanahan ve Weinberg, 2011). Hücrelerdeki genetik instabilite, hızlı büyüme, damarlanma (anjiyogenez), invazyon, metastaz ve ilaç direnci gibi özelliklerin gelişmesine yol açar. Bu süreç, başlangıçta monoklonal olan bir tümörün heterojen bir hücre popülasyonuna dönüşmesine neden olur (Hanahan ve Weinberg, 2000; Ayhan, 2013). Karsinojenler, hücre içi sinyal iletişim yollarını bozarak da kanser gelişimine neden olabilir. Normal koşullarda hücreler, çevresel sinyallere bağlı olarak büyüme, bölünme ve ölüm süreçlerini düzenleyen sinyaller alır ve bu iletişim yollarını değiştirerek hücrelerin normal işleyişini aksatır.

Karsinojenler bağışıklık sistemi üzerinde etkiler yaparak kanserin gelişimini teşvik edebilir. Örneğin, tütün dumanında bulunan bazı bileşikler, bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerini tanıyıp yok etme yeteneğini engelleyebilir (Li ve Hecht, 2022). Karsinojenik maddeler, bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerine karşı etkili olmasını engelleyerek kanserin ilerlemesini hızlandırabilir ve tümör mikroçevresindeki hücre davranışlarını değiştirerek kanserin ilerlemesine katkıda bulunur. Ayrıca, fibroblastlarla kanser hücreleri arasındaki etkileşimleri modifiye ederek tümör büyümesini destekler. Bu durum, metastaz için uygun bir ortam yaratır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Karsinojenlerin kanser üzerindeki etkisi, çevresel ve biyolojik faktörlerin etkileşimi ile daha da güçlenebilir. Kansere neden olan karsinojenler, fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenleri içermekte olup, hücrelerin genetik yapısına zarar vererek ya da hücresel işlevleri bozarak kanserin oluşumunu tetikleyebilir (Şekil 2).



Şekil 2: Kanser gelişimindeki temel mekanizmalar (Sharma vd., 2023)

Genetik yatkınlık, bireylerin kanser gelişimine olan duyarlılığını önemli ölçüde etkileyebilir. Ayrıca, çevresel faktörler ve yaşam tarzı, karsinojenlerin kanser gelişimine katkı sağlama potansiyelini artırabilir. Avrupa'da yeni kanser vakalarının %10'undan ve genel kanser ölümlerinin de yaklaşık %9'undan hava kirliliği, kanserojen kimyasallar, evsel radon, UV ışını ve sigara dumanının sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Çevresel kanserojenlere maruz kalınan kanser türleri arasında akciğer, cilt, mesane ve mezotelyoma kanserleri gibi hastalıklar yer almaktadır. Hava kirliliği, evsel radon ve ikinci el sigara dumanı maruziyetleri, sigara içmenin ardından akciğer kanserlerinin başlıca nedenlerindendir (Secretan vd., 2009; Loomis vd., 2013). Bunun yanında, bazı bireyler karsinojenlere karşı genetik olarak daha duyarlı olabilir. Genetik faktörler, hücrelerin karsinojenlere nasıl tepki verdiğini ve meydana gelen hasarın şiddetini belirleyebilir (Vogelstein vd., 2013).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, kanserin genomik profillemesi ve mikromekanik özelliklerinin incelenmesiyle tümör biyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilmesine olanak sağlamıştır. Genetik profillemesi, kanserin moleküler temellerini anlamak ve etkili tedavi stratejileri oluşturmak için önemli bir araç haline gelmiştir. Bu teknik, kanser hücrelerinin genetik materyalini analiz ederek moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur (Garofalo vd., 2016). Genetik değişiklikler, kanserin başlıca nedenlerinden biridir ve bu değişiklikler, hücrelerin büyüme, farklılaşma ve ölüm süreçlerini kontrol eden genlerde meydana gelir. Genomik profillemesi sayesinde, farklı kanser türleri arasındaki genetik farklılıklar belirlenebilir ve bu da kanser tedavisinde daha hedeflenmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Kanser hücrelerinin mikromekanik özellikleri, hücrelerin deformasyon yetenekleri, yüzey gerilmesi ve elastik modülleri gibi parametrelerle ilişkilidir. Bu özellikler, kanser hücrelerinin yayılabilirliğini, metastaz potansiyelini ve tedaviye karşı direnç geliştirmelerini etkileyebilir. Kanser hücreleri genellikle normal hücrelere kıyasla daha yumuşak ve esnektir, bu da onların kan damarlarına ve çevre dokulara invaziv bir şekilde yayılmasına olanak tanır. Kanser ilerlemesi sırasında, hücreler çevrelerindeki dokularda deformasyona yol açabilen daha düşük sertlik değerlerine sahip olabilirler (Cheng vd., 2019). Yumuşama, aynı zamanda kanser hücrelerinin tedaviye karşı direnç geliştirmelerine katkı sağlayabilir, böylece metastaz yapma eğilimindeki hücreler, çevresel dokuya karşı daha büyük deformasyonlar oluşturabilir, bu da onların daha kolay yayılmasına yardımcı olur (Paszek vd., 2005).

Kanserin gelişimi, genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler, mikroçevre etkileri ve bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi faktörlerden etkilenir. Hücresel dönüşüm, tümör başlatılması, tümör ilerlemesi ve metastaz, kanserin ortaya çıkmasına yol açan genetik ve epigenetik deği-

şikliklerin anormal etkileşimleri ile koordine edilen karmaşık bir ağ tarafından yönetilir (Chakravarthi, 2016). Epigenetik değişiklikler, genetik materyali değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenler. Bu değişiklikler genellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA düzenlemeleri ile gerçekleşir. Kanser hücrelerinde epigenetik değişiklikler, kanserin gelişmesine, ilerlemesine ve tedaviye karşı direnç göstermesine yol açabilir (Cheng vd., 2019). Örneğin, hipoksi gibi stresörler, epigenetik mekanizmaları aktive ederek tümör progresyonunu hızlandırabilir. Hipoksi-indüklenmiş epigenetik değişiklikler, genellikle DNA metiltransferazlar (DNMT) ve histon deasetilazlar (HDAC) gibi enzimlerin aktivasyonunu içerir (Sharma vd., 2023).

Kanser mikroçevresi, kanser hücreleri, bağışıklık hücreleri, kan damarları ve stromal hücreler arasındaki etkileşimlerden oluşan karmaşık bir ekosistemdir. Bu etkileşimler, tümörün büyümesini hızlandırabilir ve bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını devreye sokarak kanser hücrelerinin daha agresif hale gelmesine yol açabilir ve tümör gelişimini ve metastazını destekleyen bir ortam oluşturur. Kanser hücreleri, çevrelerindeki diğer hücrelerle etkileşime girerek çeşitli moleküller ve büyüme faktörleri salgılar. Bu faktörler, kanser hücrelerinin davranışını yönlendirir ve çevresel stres faktörlerine, örneğin hipoksi gibi mikroçevre unsurlarına, yanıt olarak epigenetik değişikliklere yol açabilir. Mikroçevre faktörleri, kanser hücrelerinin epigenetik profilini değiştirebilir. Örneğin, tümör stromal hücreleri ve bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri, epigenetik düzenleyicilerin aktivitesini etkileyebilir; bu da kanser hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına veya onkogenlerin aktivasyonuna yol açabilir (Biswas ve Mantovani, 2010). Bu tür epigenetik değişiklikler, bağışıklık yanıtını baskılayarak immünoşüpresif bir mikroçevre oluşturur ve kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak tanır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Bu adaptasyonlar, kanserin ilerlemesi ve tedaviye karşı direnç gelişmesinde önemli bir rol oynar.

Kanser hücreleri, metabolizmayı yeniden programlayarak büyüme ve enerji ihtiyacını karşılar; bu da tümörlerin hayatta kalmasını ve ilerlemesini destekleyen karmaşık bir mekanizmadır. Metabolik yeniden programlama, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan temel mekanizmalardan biridir ve bağışıklık sisteminden kaçış ile birleşerek kanserin tedaviye dirençli hale gelmesine yol açar. Bu süreç, kanser hücrelerinin, oksijenin yeterli olduğu durumlarda bile enerji üretimi için glikolizi tercih etmesiyle karakterize edilir. Bu süreç, “Warburg etkisi” olarak adlandırılır ve kanser hücrelerinin glikoz alımında artış ve laktat üretiminde yükselme ile belirlenir (Warburg, 1956). Bu metabolik değişim, yalnızca enerji üretiminden ibaret olmayıp, aynı zamanda hızlı hücre bölünmesi için gerekli biyomoleküllerin, örneğin nükleotidler ve lipidlerin sentezine olanak tanır

(Pavlova ve Thompson, 2016). Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminin normal tepkilerinden kaçmak için çeşitli stratejiler geliştirmektedir. Örneğin, bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerini tanıyıp yok etmelerini engelleyen PD-L1 gibi moleküllerin ekspresyonu, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı tepkisini baskılar (Pardoll, 2012).

Viral enfeksiyonlar da kanserin gelişimini daha karmaşık hale getirebilir. Bazı onkogenik virüsler, hücrenin metabolik yollarını değiştirerek tümör gelişimini desteklerken, bağışıklık sisteminin bu hücreleri tanımasını ve yok etmesini engelleyen mekanizmaları aktive edebilir. Human papillomavirus (HPV) gibi virüsler, tümör baskılayıcı genleri inaktive ederek hücresel kontrol mekanizmalarını bozabilir ve bu da kanserin gelişimine yol açabilir. Bunun yanı sıra, bazı virüsler kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak tanır, çünkü bağışıklık sistemi bu hücreleri tanıyıp yok etmekte zorlanır. Virüslerin kanserle ilişkisini daha iyi anlayabilmek için, virüslerin kanser hücrelerinin genetik ve metabolik özelliklerini nasıl değiştirdiğine odaklanmak gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm kanserlerin %15,4'ünün enfeksiyonlara, %9,9'unun ise virüslere bağlı olduğunu tahmin etmektedir (Plummer vd., 2016).

Virüsler, metabolik aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştiremeyen ve çoğalmaları için canlı hücrelere ihtiyaç duyan enfeksiyon ajanlarıdır (Çalışkan, 2020). Her türlü organizmayı enfekte etme yeteneğine sahip olan virüsler, biyolojik ajanlar olarak kabul edilir (Şahin ve Demir, 2020). Virüslerin temel özelliği, zorunlu hücre içi parazit olmalarıdır; yani dış ortamda hayatta kalamazlar ve çoğalamazlar. Konak hücreye girdiklerinde ise enerji üretimi, protein sentezi ve çoğalma gibi işlevleri yerine getirebilirler (Çalışkan, 2020).

Virüslerle kanser arasındaki ilişkinin keşfi 1908 yılına kadar uzanır. Ellerman ve Bang (1908), tavuklarda lösemiye neden olan bir virüsü keşfetmişlerdir. Lösemik hücre özütü veya serumunun sağlıklı kuşlara aktarılmasıyla lösemi gelişimi gözlemlenmiş ve virüslerin kanserle ilişkisi ilk kez ortaya çıkmıştır. Ancak, o dönemde lösemi kanser olarak kabul edilmediği için bu buluş büyük bir etki yaratmamıştır. 1911'de ise Francis Peyton Rous, tavuklarda kas hücresi tümörü (sarkoma) oluşturarak, kanserin başlıca etkeninin bir virüs olduğunu kanıtlamıştır. Bu virüs, Rous Sarkoma Virüsü (RSV) olarak adlandırılmış ve genomunda keşfedilen ilk onkogen olan Src-onkogeni içermektedir (Javier ve Butel, 2008; McLaughlin-Drubin ve Munger, 2008; Ryu, 2017). Hayvanlarda yapılan bu onkovirüs keşifleri, insanlarda benzer etkiler yaratabilecek virüslerin araştırılmasına olanak sağlamıştır. 1964'te Epstein, Achong ve Barr, Burkitt lenfoması hücrelerinden ilk insan tümör virüsünü izole etmişlerdir; bu virüs, İnsan Herpes Virüsü tip 4 (HHV-4) ya da Epstein-Barr Virüsü (EBV) olarak bilinir (McLaughlin-Drubin ve Munger, 2008; Ryu, 2017; Kumar vd., 2020).

Virüslerin ilk kez görüntülenmesi, 1931 yılında Alman mühendisler Ernst Ruska ve Max Knoll tarafından icat edilen elektron mikroskobu sayesinde mümkün olmuştur. Bu keşiften kısa bir süre sonra, 1933 yılında Shope, *Shope papilloma* virüsünü (CPRV) keşfetmiştir. 1935 yılında CPRV'nin DNA tümör virüsü olduğu, 1936 yılında ise fare meme tümörü virüsü (MMTV) keşfedilmiş, MMTV farelerde meme adenokarsinomuna yol açmıştır. 1981 yılında Day ve diğerleri, meme kanseri hastalarının serumlarında sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek MMTV antikor titreleri bulmuşlardır. Ayrıca, 2000 yılında Etkind ve diğerleri, MMTV'nin kılıf proteinlerini kodlayan gen dizilerinin benzerlerinin, insan meme tümörlerinin %37'sinde tespit edildiğini bildirmiştir. Virüslerin kanserle ilişkisini araştıran bu bulgular, özellikle 1964 yılında Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve 1967-1968 yıllarında Hepatit B Virüsü (HBV) keşifleriyle pekişmiştir. 1970'li yıllarda, Harald zur Hausen, rahim ağzı kanserinin İnsan Papilloma Virüsü (HPV) tarafından tetiklenebileceğini öne sürmüş ve 1984 yılında HPV türleri 16 ve 18'in, rahim ağzı kanserlerinin başlıca sebepleri olduğunu kanıtlamıştır (Warren, 2017). 1981 yılında Hepatit B Virüsü (HBV) aşısının geliştirilmesiyle birlikte, bilinen ilk kanser aşısı ortaya çıkmıştır. Bu aşı, HBV'yi hedef alarak, karaciğer kanserinin (hepatoselüler karsinom, HCC) gelişmesine yol açan bu virüsün etkilerini engellemektedir. 1979 yılında p53 tümör baskılayıcı geninin keşfi, kanserin genetik temellerine dair önemli bir adım teşkil etmiştir. 1980'de ise T-lenfositik retrovirüs tip I ve yetişkin T hücreli lösemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur. 1983-1984 yıllarında, rahim ağzı kanseri biyopsilerinden yeni anogenital papillomavirüs türleri izole edilmiş ve bu virüslerin kanser gelişimindeki rolü netleşmiştir. HPV türleri 16 ve 18'in rahim ağzı kanserinin başlıca sebepleri olduğu kanıtlanmıştır (Warren, 2017). 1989 yılında Hepatit C Virüsü (HCV), karaciğer kanserine neden olduğu keşfedilmiştir (McLaughlin-Drubin ve Munger, 2008; Kumar, 2020). 2008 yılında Merkel Hücreli Polyomavirüsü (MCPV) keşfedilmiş ve bu virüs, Merkel Hücre Karsinomu (MCC) ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. MCPV, dijital transkriptom çıkarma ve metagenomik yeni nesil dizileme teknikleriyle keşfedilen ilk insan viral patojendir (Fung, 2009).

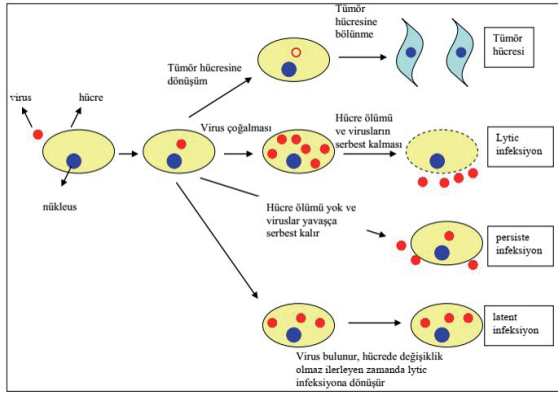
Kanser hücreleri, genetik değişiklikler ve epigenetik modifikasyonlar yoluyla kontrolsüz bir şekilde bölünürken, virüsler bu süreçleri manipüle edebilir. Virüsler, kanser gelişimine yol açabilecek çeşitli yollarla genetik materyale entegre olabilir veya hücresel işlevleri bozabilir. Bu süreçler, “onkogenezi” olarak adlandırılır ve virüslerin bu süreçlere müdahale etmesi, kanserin gelişmesine zemin hazırlar. Virüsler, genetik hasar veya mutasyonlar oluşturarak, bağışıklık sistemini değiştirerek veya kronik iltihaplanma yoluyla kanser oluşumuna katkıda bulunabilirler (Akram vd., 2017a). Dünya genelindeki kanser vakalarının yaklaşık %10'unun, onkovirüslerin

neden olduğu kanserlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (Schiller ve Lowy, 2014). Bu vakaların büyük kısmı gelişmekte olan ülkelerde görülen kanser vakalarıdır. Ancak, bu virüslerin kanserle ilişkili semptomlarının yıllar içinde gelişmesi nedeniyle, bu oranı kesin olarak belirlemek zordur.

Onkovirüsler, kanser hücrelerinin genetik yapısını doğrudan etkileyebilir. Örneğin, Human Papillomavirus (HPV), hücredeki tümör baskılayıcı genleri inaktive eder ve hücre döngüsünü düzenleyen yolları bozarak kanser gelişimine yol açar. HPV, özellikle serviks kanserinin gelişimine neden olan E6 ve E7 onkogenik proteinleri aracılığıyla, p53 ve Rb tümör baskılayıcı genlerinin işlevlerini yok eder. Bu durum, hücrelerin normal büyüme kontrollerinden sapmasına ve kanserleşmelerine yol açabilir. Kalıcı yüksek riskli HPV (HR-HPV) enfeksiyonu, servikal kanser (%99.7), baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları (%60), anal kanser (%93), vulvar kanser (%69), vajinal kanser (%75) ve penis kanserleri (%47) gibi birçok kanser türüyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Brakebill vd., 2023; Liu ve Wallace, 2023; Pisani ve Cenci, 2024). Lin ve ark. (2023), HPV enfeksiyonu taşıyan hastaların meme kanseri riskinin, HPV enfeksiyonu taşımayan hastalara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve Tayvan'da bu riskin oranının 2.271 olduğunu rapor etmiştir. HPV'nin servikal kanser oluşturma mekanizması oldukça iyi bilinmektedir. Fare ve insan hücrelerinde, HPV'nin erken genlerinden E6 ve E7 proteinlerinin sürekli ifade edilmesinin, hücrelerin ölümsüzleşmesine ve dönüşüm geçirmesine yol açtığı gösterilmiştir (Lou vd., 2022). Chu ve diğerlerinin (2023) yayınladığı bir çalışmada, servikal kanser hücrelerinde HPV16 E7 proteinini üreten bir rekombinant virüs başarıyla oluşturulmuş ve bu virüs, HPV ile ilişkili onkogenik yollarla bağlantılı olan CD36 geninin yukarı regülasyonunu indüklemiştir. Bu, HPV rekombinant aşılmasının replikatif versiyonlarının geliştirilmesi için potansiyel bir temel oluşturmaktadır. HPV enfeksiyonunun prognozu ve lezyonların nüksü arasındaki ilişkiyi araştıran Lu ve diğerleri, servikal konizasyon uygulanan 300 hastada retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, cerrahiden sonra HPV-negatif oranlarının zamanla arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, HPV tip 16 ile enfekte olan hastaların, servikal skuamöz intraepitelyal lezyonlar için yüksek riskle karşı karşıya oldukları da tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Epstein-Barr virüsü (EBV) de, hücrelerin genetik yapısına entegre olarak hücre döngüsünün düzenini bozabilir ve bu durum kanserli transformasyona yol açabilir (Kieff ve Rickinson, 2007). Ayrıca, EBV gibi virüsler kanser hücrelerinin metabolizmasını etkileyebilir. Kanser hücrelerinin hızla büyüebilmesi için metabolik yollarını yeniden programlamaları yaygındır. Warburg etkisi olarak bilinen glikolizel metabolizmanın artışı bu süreçte sıklıkla gözlemlenir ve bazı virüsler, bu metabolik değişikliklere aracılık edebilir. EBV, hücre içindeki enerji üretimi ve biyosentetik süreçleri yöneten yolları etkileyerek kanser

hücrelerinin hızla çoğalmasını teşvik eder (Tümüklü vd., 2022). Virüsler ayrıca, kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışını kolaylaştırabilir. HPV'nin E6 ve E7 proteinleri, hücrenin bağışıklık yanıtını baskılayan yolları aktive ederek kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına izin verir. Bu mekanizmalar, kanserin ilerlemesini teşvik eden ve bağışıklık sisteminin etkili bir şekilde tepki vermesini engelleyen kritik stratejilerdir.

Tümör oluşumunu tetikleyen virüslerde bulunan genler “v-onc” (viral onkogen) olarak adlandırılır. Bu genler, virüslerin replikasyonu için gerekli olmasalar da, konak hücredeki genetik değişiklikleri Viral onkojenler, hücresel proto-onkojenlerden gelişirler (Akram vd., 2017b). Onkojen ürünleri arasında büyüme faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri, transkripsiyon faktörleri, sinyal iletilicileri ve apoptoz düzenleyicileri bulunur. Hem viral hem de hücresel onkojenler, kanser gelişiminde önemli roller oynar ve kanser yalnızca hücresel onkojenler tarafından da tetiklenerek kanser gelişimine yol açabilir. Şu ana kadar 60'tan fazla v-onc geni tanımlanmıştır. Bu genler, virüslerin kanser oluşturma potansiyelini artıran moleküler değişikliklere neden olabilir ve kanser hücrelerinin gelişimini başlatabilir (Sharma vd., 2010). V-onc genlerinin, virüslerin zararlı etkilerini doğrudan teşvik etmediği, ancak virüslerin kanser oluşumunu başlatabilecek genetik bozuklukları indükleyerek tümör oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir (Akram vd., 2017b) (Şekil 3).



Şekil 3: Virüs girdikten sonra hücrede görülen değişiklikler (Anonim, 2014)

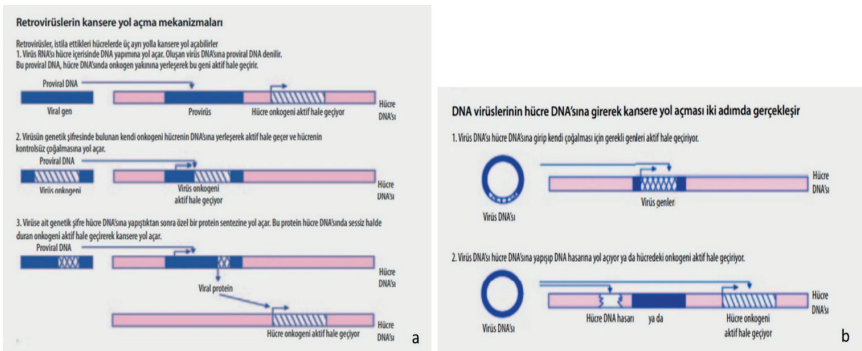
Viral onkogenler (v-onc), hücresel protoonkogenlerin homologlarıdır ve virüsler, enfekte ettikleri hücrelerin DNA'sındaki bu genleri alarak yeni hücrelere taşırlar. Bu viral onkogenler, hücresel protoonkogenlerin aşırı uyarılmasına yol açarak tümör oluşumunu tetikler (Arda, 2020). Bununla birlikte, farklı virüsler ve konak hücrelerin özellikleri, onkogenezi süreci-

nin seyrini değiştirebilir. Viral onkogenler, genellikle hücrel protoonkogenlerin ifadelerini değiştirerek kanser gelişimine yol açan transformasyonlara neden olur. Retroviral transdüksiyon, virüslerin enfekte ettikleri hücrelerin DNA'sına viral genetik materyal eklemeleri ve bu genetik değişikliklerin hücrel davranışları değiştirmesiyle gerçekleşir. RNA tümör virüsleri, onkogenlerin varlığını ortaya koymuşken, DNA virüsleri, kanserin gelişiminde önemli olan tümör baskılayıcı genlerin keşfini sağlamıştır. Örneğin, Simian Virüs 40 (SV40) ile yapılan araştırmalar, SV40 tümör antijeninin p53 ve pRb tümör baskılayıcı proteinlerine bağlanarak onların işlevlerini inaktive ettiğini göstermiştir (Cheng vd., 2009). Benzer şekilde, Merkel Hücreli Papilloma Virüs (MCPV), kanser gelişimine yol açabilen bir mekanizma olarak T antijeni kompleksini kodlar. Bu kompleks, tümör baskılayıcı proteinlere yönelik etkileriyle kanserin ilerlemesine neden olabilir (Yang ve You, 2022). Bu süreçler, virüslerin kanser oluşumundaki rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Hem DNA hem de RNA virüsleri kansere yol açabilir; virüslerin vücutla etkileşime girme şekli, hangi tür kanserleri oluşturduğunu belirler (Schiller ve Lowy, 2014). Bu virüsler Retroviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae ve Papillomaviridae gibi virüs ailesine mensuptur. Öne çıkan virüsler arasında Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit B Virüsü (HBV), İnsan Papilloma Virüsü (HPV), Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve Merkel Hücre Polyomavirüsü (MCPV) yer alır ve bu virüslerin, insan kanserlerinin %10-20'sine neden olduğu bilinmektedir (Kubar, 2000; Altınbaş, 2020; Kumar, 2020). Retrovirüsler kanser yapabilmek için farklı mekanizmalar kullanır. Bu virüsler, kendi onkogenlerini taşıyabilir ve bu onkogenleri enfekte oldukları hücrelerde aktive ederek kanser gelişimine yol açabilirler. Diğer bir mekanizma ise virüslerin hücre DNA'sına entegre olarak, bu entegre virüs proteinlerinin hücrenin kendi onkogenini aktive etmesidir (Yusof vd., 2020) (Şekil 4).

DNA tümör virüsleri ile RNA tümör virüslerinin taşıdığı onkogenler arasında birkaç önemli fark bulunmaktadır. DNA tümör virüslerinde, transformasyon (kansereleşme) sürecini başlatan onkogenler, virüsün yapısal genleri arasında yer alır ve bu genler, viral replikasyon için de kritik işlevler üstlenir. Örneğin, viral DNA'da bulunan genler, virüsün replikasyonunu sağlayan erken proteinlerin üretimiyle hücrelerin normal büyüme düzenini bozarak, hücrelerin kansereleşmesine yol açabilir. DNA virüslerinde, genellikle onkogenlerin hücrel homologları (c-onc) bulunmaz. Bunun yerine, viral DNA hücre DNA'sına entegre olarak hücrelerdeki gen ekspresyonlarını değiştirir. Bu entegrasyon, hücrenin kontrolsüz çoğalmasına neden olabilir (Arda, 2020). DNA virüslerinin çoğu, genellikle genetik materyallerini rastgele hücre DNA'sına entegre ettikten sonra kansereleşme sürecini başlatır. Bu entegrasyon, onkogenlerin aşırı üretimine

yol açarak, hücrelerdeki kontrolsüz çoğalma ve tümör gelişimi süreçlerini başlatabilir. Virüslerin genetik materyalleri, hücre DNA'sındaki mutasyonları tetikleyebilir ve tümör baskılayıcı genlerin işlevlerini bozarak kanser gelişimine neden olabilir (Yarchoan ve Uldrick, 2018). HTLV-1 virüsü, ciltteki T hücreli malign lenfomaların gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu virüs, özellikle Japonya, Batı Afrika, Güney Amerika ve Karayipler gibi endemik bölgelerde yaygındır. HTLV-1 enfeksiyonunun %5'lik bir kısmı lösemiye yol açarken, bu virüs, viral replikasyon için gerekli olan tax proteini aracılığıyla konakçı hücrenin onkogenlerini uyarır (Aylı, 2009; Güzel vd., 2019; Altınbaş, 2020). HTLV-II virüsü ise, "hairy-cell" lösemisi formundan izole edilmiştir. Ancak, HTLV-I ile kıyaslandığında, HTLV-II'nin belirgin bir endemik hastalıkla ilişkilendirilemediği ve spesifik bir lösemi tipiyle bağlantısı yeterince kanıtlanmamıştır (Aytaç vd., 1996). Virüslerin bazıları, hücre içindeki onkogenleri aktif hale getirebilir, örneğin hepadna-virüsler, hücre DNA'sına entegre olduklarında c-myc gibi özel onkogenleri aktif hale getirerek kanserleşmeye yol açabilir. Öte yandan, retrovirüsler gibi RNA virüsleri, virüsün genomunun hücreye entegrasyonu sonucunda kanser yapabilen onkogenleri taşıyabilir ve bu mekanizma genellikle hücrenin genetik yapısında meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir. Bununla birlikte, DNA virüslerinin çoğunun genomu hücre DNA'sına rastgele entegre olurken, herpes virüsleri gibi bazı virüslerde bu entegrasyon daha düzenli ve spesifik olabilir. Entegrasyon sırasında oluşan hatalar, hücrenin normal çoğalma sürecinden sapmalarına yol açarak kanserleşmeye neden olabilir. Bu nedenle, DNA tümör virüslerinin genetik etkileri daha geniş bir spektrumda olabilir ve kanser gelişimindeki rolü virüs türüne göre değişkenlik gösterebilir (Şenel, 2010) (Şekil 4).



Şekil 4. a) Retrovirüslerin ve b) DNA virüslerinin kansere yol açma mekanizması (Şenel, 2010)

İnsan papillomavirüsleri (HPV), dünya çapında çeşitli kanserlerin etiyojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle yassı epitel karsinomları ve diğer epitelyal karsinomlarla güçlü bir ilişki göstermektedir. HPV pozitifliği, özellikle oral papillomlar, fokal epitelyal hiperplazi ve üst solunum yolu karsinomlarında yaygın olarak tespit edilmiştir (Tümüklü vd., 2022). HPV-11 enfeksiyonu, genç bireylerde akciğer kanseri ve karaciğer metastazlarıyla ilişkilendirilmektedir (Lee vd., 2008). Ayrıca, Epidermodysplasia verruciformis (EV) hastalığına yakalanan bireylerde, HPV enfeksiyonları yaşam boyu devam eder ve bu hastalar kanser gelişimi açısından yüksek risk altındadır (Aytaç vd., 1996). EV, HPV enfeksiyonlarına karşı genetik bir yatkınlık gösteren bireylerde, özellikle cilt kanserlerine yol açabilmektedir (Hawkins vd., 2010). Bununla birlikte, HPV'nin kanser yapıcı etkileri özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde daha belirgin hale gelmektedir (Pfister, 2011).

Human Herpesvirus 8 (HHV-8), 1994 yılında keşfedilmiş ve Kaposi sarkomu ile ilişkilendirilen bir virüstür (Chang vd., 1994). HHV-8, hücrenin doğal ölüm mekanizmalarını bozarak hücrenin ölümsüzleşmesini sağlar ve damar hücrelerinin çoğalmasını teşvik ederek mikro damarların oluşumuna yol açar. Bu virüs, lenfositleri ve epitelyal/endotelyal hücreleri enfekte eder ve özellikle AIDS hastalarında görülen Kaposi sarkomunun etkenidir (Cesarman vd., 1995). Kaposi sarkomu dışında, HHV-8, primer efüzyon lenfoma, multisentrik Castleman hastalığı (MCD) ve MCD-ilişkili immünohistiyositik/plazma hücreli lenfoma gibi diğer lenfoproliferatif bozukluklarla da ilişkilidir (Moore ve Chang, 2010). EBV ve HHV-8, HIV ile enfekte hastalarda oral lezyonlar ve neoplazmalar ile bağlantılıdır ve bu hastalarda, virüslerin çoğaldığı dil epiteline beyaz şişliklere yol açarak oral tüylü lökoplaki oluşturabilir (Hunt, 2016). HHV-8, hücrenin çoğalma düzenini bozarak kansere yol açan bir viral onkogen olan VGPCR (Viral G Protein-Coupled Receptor) içerir (Ganem ve Kaye, 2009). VGPCR onkogenine karşı geliştirilen tedavi yöntemleri, HHV-8'in kanser yapıcı etkilerini önlemeyi amaçlamaktadır (Yusof vd., 2020). Ayrıca, HHV-8'in kanserle ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda, virüsün hücre proliferasyonu, angiogenez ve immün evrimle olan etkileşimlerinin kanserin ilerlemesine nasıl katkı sağladığına dair daha fazla bilgi edinilmiştir (Dittmer, 2013). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HPV ve HHV-8 gibi virüslerin kanser gelişimindeki rolü üzerine daha ayrıntılı moleküler mekanizmalar araştırılmaktadır. HPV'nin kanser yapıcı etkisi, virüsün E6 ve E7 onkoproteinlerinin p53 ve retinoblastoma (pRb) tümör baskılayıcı proteinlerine bağlanarak bunların işlevlerini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır (Munger vd., 2004). Bu etkileşimler, hücresel döngülerin kontrolsüz bir şekilde ilerlemesine ve kanserin gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca, HPV-16 ve HPV-18 türlerinin, servikal kanserin başlıca nedenleri olduğu kabul edilmekte-

dir (Walboomers vd., 1999). Benzer şekilde, HHV-8'in kanserle ilişkisini araştıran çalışmalar, virüsün onkogenetik etkilerini ve virüsle ilişkili hastalıkları anlamamıza katkı sağlamaktadır. HHV-8'in VGPCR onkogeninin, virüsle ilişkili kanserlerin oluşumundaki temel rolünü araştıran çalışmalar, bu onkogenin hedef alınarak kanser tedavisinde potansiyel yeni stratejiler geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Guo vd., 2004).

Epstein-Barr virüsü (EBV), Burkitt lenfoması (BL) gibi bazı malignitelerin etiyojisinde önemli bir rol oynamaktadır. EBV, ilk enfeksiyonunun ardından, yıllar sonra monoklonal lenfoma gelişimine yol açabilir ve bu lenfoma genellikle B hücrelerinden kaynaklanır (Young ve Rickinson, 2004). EBV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde (örneğin, HIV enfeksiyonu gibi) ve Afrika'da, özellikle çocuklar arasında, Burkitt lenfomasının gelişme riskini artırmaktadır. Afrika tipi Burkitt lenfoması (BL), çene ve retroperitoneum gibi bölgelerde hızla büyüyen, agresif bir tümördür (Al-Khreisat vd., 2023). Afrika'daki BL vakalarının tamamı EBV genomu pozitifken, diğer bölgelerde bu oran %15-20 civarındadır (Nijhawan vd., 2007). EBV enfeksiyonunun BL gelişimindeki rolü, EBV'nin hücrel büyüme ve hayatta kalma yollarını modüle ederek, B hücrelerinin malign dönüşümüne yol açmasında yatmaktadır (Cohen vd., 2011). Burkitt lenfoması, 2., 14. ve 22. kromozomlarda immünglobulin genlerini taşıyan translokasyonlar sonucu oluşan kromozomal anomaliyle karakterizedir (Miller vd., 2005). En yaygın görülen translokasyon, 14. kromozomun uzun kolu ile 8. kromozom arasında gerçekleşen translokasyondur ve bu translokasyon, vakaların %90'ında gözlemlenir (Al-Khreisat vd., 2023). Bu translokasyon, c-Myc onkogeninin aşırı ekspresyonuna yol açarak, lenfoma hücrelerinde hızlı büyüme ve çoğalma sürecini başlatır (Babcock vd., 1997).

Merkel hücre virüsü (MCPV), Merkel hücreli karsinom (MHK) ile ilişkilendirilen bir virüstür. İlk kez 1972 yılında Toker tarafından 'derinin trabeküler karsinomu' olarak tanımlanmış olan MHK, nadir ve agresif bir nöroendokrin tümördür. MHK, melanomdan yaklaşık 40 kat daha nadir olmakla birlikte, mortalitesi de oldukça yüksektir (Toker, 1972). Son yıllarda, MHK'nin insidansında bir artış gözlemlenmiş, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde (örneğin, organ nakli yapılanlar veya HIV enfekte bireylerde) daha yaygın hale gelmiştir. MHK, genellikle deride eritemli, viyolase, sert ve parlak yüzeyli nodüller şeklinde ortaya çıkar ve hızla satellit metastazlar gelişebilir. Bu tümör, sıklıkla baş, boyun ve ekstremitelerde görülür. MCPV, tümör hücrelerinde genetik değişiklikler oluşturur, bu da hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olur. MCPV'nin varlığı, MHK'nin patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır ve bu virüsün onkogenetik etkileri üzerine yapılan araştırmalar, potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Yang ve You,

2022). MHK, özellikle immunosuprese hastalarda (örneğin, HIV enfekte kişiler ve organ nakli alıcıları) daha sık görülmekte ve bu hastalarda kötü prognoz göstermektedir. Son yapılan araştırmalar, MCPyV'e karşı geliştirilen antiviral tedavi yöntemlerinin, MHK'nin tedavisinde önemli bir yaklaşım olabileceğini öne sürmektedir (Nammour vd., 2024).

Kanser Tedavisinde Virüslerin Kullanımı

Virüsler, kanser tedavisinde giderek daha fazla önem kazanan tedavi araçlarıdır. HPV ve Hepatit B virüslerine karşı geliştirilen aşılar, özellikle servikal ve karaciğer kanserlerinin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. HPV aşısı, servikal kanser riskini azaltırken (Falcro vd., 2024), Hepatit B aşısı karaciğer kanseri riskini önemli ölçüde düşürmektedir (Constable ve Caplan, 2020). Bunun dışında, onkolitik virüsler, kanser tedavisinde potansiyeli büyük bir diğer araç olarak öne çıkmaktadır. Onkolitik virüsler, kanser hücrelerini hedef alarak enfekte edip öldürürken, aynı zamanda bağışıklık sistemini uyarak kanserin yeniden ortaya çıkmasını engellemeye yardımcı olabilir. Özellikle Herpes Simplex Virüsü (HSV), onkolitik tedavi için genetik mühendislik ile modifiye edilen ve kanser hücrelerini daha etkin bir şekilde hedef almak için kullanılan virüslerden biridir. HSV'nin bu şekilde modifiye edilmesi, kanser hücrelerinin hedef alınmasını sağlayarak, sağlıklı hücrelerin korunmasına olanak tanır (Sausen vd., 2023). Klinik çalışmalarda, modifiye HSV'nin melanom ve beyin tümörleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tür genetik mühendislik müdahaleleri, onkolitik tedavilerin etkinliğini artırarak kanser tedavisinin daha güvenli ve hedeflenmiş hale gelmesini sağlamaktadır.

Virüslerin kanser tedavisindeki potansiyelinin artmasının bir diğer nedeni ise, bu virüslerin gen transferi için etkili vektörler olarak kullanılmasıdır. Viral vektörler, hızlı çoğalma kapasitesine ve enfekte ettikleri hücreleri öldürme yeteneğine sahip oldukları için, kanser hücrelerine gen aktarımını sağlar ve aynı zamanda sağlıklı hücrelerin zarar görmesini engeller. 1912 yılında, kuduz aşısı yapılan bir rahim kanseri hastasında tümör küçülmesi gözlemlenmiş, bu da virüslerin tedavi potansiyelinin keşfedilmesine zemin hazırlamıştır (Henderson, 2009). Günümüzde, genetik olarak değiştirilmiş virüsler, kanser hücrelerindeki kontrolsüz gen çoğalmasını engellemek veya onkogenleri baskılamak amacıyla kullanılmaktadır. Viral vektörler yalnızca tümör hücrelerini öldürmekle kalmaz, aynı zamanda tümör baskılayıcı genleri aktive ederek kanser hücrelerinin büyümesini kontrol altına alabilirler. Ayrıca, "intihar genleri" kullanılarak yapılan tedavilerde, bu genler yalnızca kanser hücrelerinde aktif hale gelir ve hücrelerin ölümünü sağlar. Örneğin, herpes simpleks virüs timidin kinaz (HSV-tk) intihar geni, sadece kanser hücrelerinde aktive olur ve ilacı toksik hale getirerek hücrelerin ölümünü başlatır. Bu mekanizma, sağlıklı hücrelerin korunmasına yardımcı olur ve tedavinin daha seçici olmasını sağlar.

Kanser tedavisinde Gen Terapisi ve Alternatif Gen Transfer Yöntemleri

Kanser tedavisinde gen terapisi, hastalıklı hücrelerin genetik yapısını değiştirerek kanserin kontrol altına alınmasını hedefleyen bir yaklaşımdır. Gen terapisi bağlamında iki ana gen transfer yöntemi bulunmaktadır: virüs aracılığıyla yapılan transfer (transdüksiyon) ve virüs kullanılmadan yapılan transfer (transfeksiyon). Virüs aracılığıyla yapılan transferde, gen taşıyıcı olarak kullanılan virüs, konak hücreye gen aktarımını gerçekleştirir. Transfeksiyon yoluyla yapılan gen aktarımı ise enjeksiyon veya doğrudan uygulamalarla sağlanır. Bu yöntemde aktarılan gen, hücrede epizomal olarak kalabilir veya konak hücrenin kromozomlarına entegre olabilir. Entegrasyon, gen terapisinin etkinliği ve güvenliği açısından kritik bir rol oynar ve tedavinin uzun vadeli sonuçlarını etkiler (Çetiner ve Çınar, 2021). Gen terapisi için en yaygın kullanılan vektörler retrovirüsler, adenovirüsler, adeno-asosiy virüsler (AAV) ve herpes simpleks virüsleridir. Retrovirüsler, genetik materyallerini konak hücrenin DNA'sına entegre ederek kalıcı gen aktarımı sağlar. Ancak yalnızca bölünen hücrelerde etkili olduklarından, kullanım alanları sınırlıdır. Adenovirüsler, bölünen ve bölünmeyen hücrelere gen aktarımı yapabilme kapasitesine sahip olup, bu özellikleri onları daha geniş bir tedavi yelpazesinde kullanılabilir kılar. Adenovirüslerin bağışıklık sistemi tarafından tanınma ve toksik etkiler yaratma potansiyeli, genetik değişikliklerle azaltılmaktadır. Adeno-asosiy virüsler küçük gen kapasitesine rağmen, bölünmeyen hücrelerde bile kalıcı gen ekspresyonu sağlayabilir. Herpes simpleks virüsleri, özellikle merkezi sinir sistemi tümörlerinde tercih edilse de, bağışıklık sistemi tarafından güçlü şekilde tanındığı için bazı sınırlamalara sahiptir (Lynch ve Kaumaya, 2006; Şenel, 2010). Adenovirüsler, gen aktarımı sırasında konak hücrenin DNA'sına entegre olmaz, bu da DNA'nın konak hücre genomuna karışma riskini azaltır. Bu özellik, adenovirüslerin insertional mutagenез riskini düşürür ve konak hücre DNA'sına zarar verme olasılığını en aza indirir. Ancak, bu durum adenovirüslerin tedavi süresini kısıtlar; çünkü transfer edilen genin ifadesi kısa süreli olup, uzun vadeli etkiler sağlamaz. Ayrıca, adenovirüslerin bağışıklık sistemini tetikleme riski yüksektir, bu da bağışıklık sistemi kaynaklı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Çetiner ve Çınar, 2021).

Gen transferi sırasında alternatif yöntemler, özellikle transfeksiyon teknikleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde lipozomlar ve reseptör aracılı endositoz gibi teknikler, genetik materyalin hücreye aktarılmasını sağlar. Bu transfer yöntemlerinde, genetik materyalin hücre DNA'sına entegrasyonu gerçekleşmediği için insertional mutagenез riski düşer. Ancak, bu durumda genetik materyalin hücrede uzun süre kalamaması, tedavi etkinliğini sınırlayabilir ve tedavi süresinin kısalmasına yol açabilir. Örneğin, lipozomlar kullanılarak yapılan gen transferi, genetik materyali hücre

zarından geçirir, ancak hücre DNA'sına entegre olmadan sadece geçici bir etki sağlar (Çetiner ve Çınar, 2021). Bu yaklaşımlar, kanser tedavisinde genetik modifikasyonları kullanarak tedavi sürecini daha hedeflenmiş ve etkili hale getirmeyi amaçlamaktadır.

Kanser tedavisinde genetik modifikasyonlar, yalnızca kanser hücrelerinin hedef alınmasıyla sınırlı kalmaz, aynı zamanda sağlıklı dokuların tedaviye karşı toleransını artırmak için de kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda, sağlıklı hücrelere direnç genleri aktarılır. Bu genler, sağlıklı hücrelerin kemoterapi gibi tedavi yöntemlerine karşı daha dirençli hale gelmesini sağlar. Bu sayede daha yüksek dozda kemoterapi uygulanabilir, bu da kanser hücrelerinin daha etkili bir şekilde yok edilmesini sağlar. Direnç genleri, sağlıklı dokulara zarar vermeden tedavi sürecinin etkinliğini artırır ve tedavi sırasında doz kısıtlamalarının ortadan kalkmasına yardımcı olur. Bu tür bir genetik modifikasyon, tedaviye karşı sağlıklı hücrelerin direnç geliştirmesini sağlamak için önemli bir stratejidir. Genetik modifikasyonlar, kanser tedavisinde sağlıklı dokuların toleransını artırmak için de kullanılır. Bu yaklaşımda, sağlıklı dokulara direnç genleri aktarılır, bu sayede daha yüksek dozda kemoterapi uygulanabilir ve kanser hücrelerinin daha etkili bir şekilde yok edilmesi sağlanır (Kars, 2004).

Kanser Tedavisinde Kullanılan Vektörler: Retrovirüsler ve Lentivirüsler

Retrovirüsler, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan vektörlerdir çünkü konakçı hücrelerinin DNA'sına entegre olma yetenekleri, genetik terapilerin etkinliğini artırır. Bu özellik, tedavi sırasında tümör hücrelerine gen aktarımını sağlarken, bölünmeyen sağlıklı hücrelerin etkilenmesini engeller. Ancak retrovirüslerin DNA'ya entegrasyonu, insertional mutagenез riski taşıyarak kanser gelişimine yol açabilir. Retrovirüsler yalnızca bölünen hücrelere etki ettiğinden, tedavi sırasında bölünmeyen hücreler korunur ve sağlıklı hücrelerin zarar görme riski azalır (Çetiner ve Çınar, 2021).

Lentivirüsler, retrovirüslerin bazı dezavantajlarını ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiştir ve geniş bir hücre yelpazesinde etkinlik göstermektedir. Lentivirüslerin önemli avantajı, hem bölünen hem de bölünmeyen hücrelere gen aktarabilme yetenekleridir. Bu özellik, lentivirüsleri genetik tedavi uygulamalarında özellikle kullanışlı kılar, çünkü tedavi sırasında daha geniş hücre popülasyonlarına etki edebilirler. Lentivirüslerin bu özelliği, tedavi sürecini daha kapsamlı hale getirirken, hücre tipine bağlı kısıtlamaları ortadan kaldırır.

Yeni Tedavi Yöntemleri ve İmmünmodülasyon Stratejileri

Kanser tedavisinde geleneksel yaklaşımların yanı sıra biyolojik tedavi ve hormon terapisi gibi yardımcı yöntemler de giderek daha fazla

kullanılmaktadır. Kişiyi özel biyobelirteçlerin kullanımı, kanserin tanısı, prognozu ve tedavi şansının artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kök hücre tedavisi, hücre bazlı kanser aşılı, fotodinamik tedavi, radyofrekans ablasyon ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi yeni tedavi yöntemleri de popülerleşmiştir. Bu yöntemler, daha spesifik ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Hanahan, 2022). Viral vektörler, kanser tedavisinde immünmodülasyon stratejilerinin kullanılmasında da önemli bir yer tutmaktadır. Bu stratejiler, kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını sağlamak için antijenlerin tanıtılmasına odaklanmaktadır. Kanser hücrelerine sitokin genlerinin aktarılması, bağışıklık sisteminin bu hücreleri tanıyıp yok etmesini sağlar. Bununla birlikte, adenovirüs gibi viral vektörler üzerinde yapılan modifikasyonlarla, sadece kanserli hücrelere etki ederek sağlıklı hücrelerin korunması sağlanabilir (Lynch ve Kaumaya, 2006; Yusof vd., 2020). Bu tür stratejiler, kanser tedavisinin daha hedeflenmiş ve verimli bir hale gelmesini sağlamaktadır, çünkü sağlıklı hücrelerin zarar görmesini engellerken kanser hücrelerinin imhasına yönelik etkili bir bağışıklık yanıtı oluşturulmaktadır.

SONUÇ

Kanser, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi sonucu gelişen, dünya çapında önemli bir sağlık tehdidi oluşturan bir hastalıktır. Kanser patogeneğinde, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu temel adımlar olarak yer alır. Bu süreç, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına, apoptozun inhibisyonuna, bağışıklık sisteminin bozulmasına ve hücre farklılaşmasındaki değişikliklere yol açan bir dizi mekanizmayı tetikler. Kanser gelişiminde viral enfeksiyonların etkisi, hücre kontrolünün kaybı ve tümör oluşumunda belirleyici bir rol oynamaktadır. Günümüzde kanserin gelişimi üzerine pek çok teori geliştirilmiş olup, somatik mutasyonlar, viral ajanlar ve immünolojik faktörler, bu teoriler arasında öne çıkan başlıca unsurlardır (Hanahan ve Weinberg, 2011).

Viral etkenler, kanser tedavisinde önemli bir biyoterapötik ajan olarak potansiyel sunmaktadır. Onkolitik tedavi, virüslerin kanserli hücrelerde çoğalmasını teşvik ederek tümör hücrelerinin ölümüne yol açan bir yaklaşımdır. Bu tedavi yöntemi, virüslerin sadece kanserli hücreleri hedefleyecek şekilde tasarlanmasıyla etkinliğini artırmaktadır. Bununla birlikte, tedavi sırasında hastaların viral enfeksiyonlardan korunması, tedavi güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır. Viral genetik mühendislik ile modifiye edilen virüsler, hedefleme doğruluğunu artırarak tedavi etkinliğini yükseltebilir. Ayrıca, viral enfeksiyonların kanserle olan ilişkisi, kanser tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Kars, 2004; Lynch ve Kaumaya, 2006). Bu bağlamda, viral vektörlerin kullanımı, kanserli hücreleri hedefleyerek yalnızca tümör hücrelerini etkileyen seçici tedaviye olanak tanımaktadır. Genetik mühendislik ile modifiye edilmiş viral vek-

törler, sağlıklı hücrelere zarar vermeden tümör hücrelerini etkileyebilmektedir. Bu durum, viral vektörlerin kanser tedavisinde daha etkili ve güvenli bir çözüm sunduğunu göstermektedir (Çetiner ve Çınar, 2021). Virüsler, hem kanser gelişimini destekleyen ajanlar hem de etkili terapötik araçlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser oluşumunda metabolik yeniden programlama, bağışıklık sisteminden kaçış ve epigenetik değişiklikler gibi temel mekanizmalar, onkojenik virüslerin etkileriyle yakından ilişkilidir. Ancak, onkolitik virüs terapisi gibi yenilikçi yaklaşımlar, bu patojenlerin zarar verici etkilerini tedavi edici bir avantaja dönüştürmüştür.

Sonuç olarak, viral vektörlerin kanser tedavisindeki potansiyeli, gelecekte önemli bir tedavi seçeneği haline gelebilir. Bu alandaki araştırmaların ilerlemesi ve viral vektörlerin hedefleme ve seçicilik mekanizmalarındaki gelişmeler, kanser tedavisinin daha etkili, güvenli ve kişiye özel hale gelmesini sağlayacaktır. Genetik mühendislik ile viral vektörlerin optimize edilmesi, kanser tedavisinde umut verici bir gelişme olarak değerlendirilmektedir.

REFERANSLAR

- Akbulut, H. (2011). Karsinogenez ve Metastaz Biyolojisi. Microsoft Word-Ders_Notu_Karsinogenez ve Metastaz Biyolojisi.docx (ankara.edu.tr) [Erişim Tarihi: 08/02/2021].
- Akram, M., Imran, M., Noreen, M., Ahmed, F., Atif, M., Fatima, Z., Wagar, A.B. (2017b). Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans. *Viral Immunology*. 30(1), 20-27.
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., Khan, A.U. (2017a). Awareness ve current knowledge of breast cancer. *Biol Res.*, 50(1), 33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.
- Alfandari, S.,..., (2010). Epstein-Barr Virus ve Burkitt Lymphoma in Africa: The Role of Immunosuppression. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(5), 1065-1078.
- Al-Khreisat, M.J., Ismail, N.H., Tabnjh, A., Hussain, F.A., Mohamed Yusoff, A.A., Johan, M.F., Islam, M.A. (2023). Worldwide prevalence of Epstein-Barr Virus in patients with Burkitt Lymphoma: A Systematic Review ve Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, 15, 13(12), 2068. doi: 10.3390/diagnostics13122068.
- Altınbaş, R. (2020). *ONKOGENLER*. Kanserın Moleküler Biyolojisi ve İmmüno- lojisi, 29-43. Eskişehir: Akademisyen Kitabevi.
- Anonim (2014). *Viroloji Ders Notları*. İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İstanbul.
- Arda, M. (2020). Tümör Virusları (Onkovirüsler) ve Viral Onkogenezis. http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CF-FA79D6F5E6C1B43FFAC54D5579D78A331#_ftnref1 [Erişim Tarihi: 21.04.2021].
- Ayhan, A. (2013). *Kanserın moleküler temelleri ve jinekolojik kanserlerde önemi, Jinekolojik Onkoloji*. Güneş Kitapevi, Bölüm 19, Ankara.
- Aylı, M. (2009). *Peliferik T Hücreli Lenfomalar*. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.
- Aytaç, R., Kale, A., Demirel, C., Koçak, İ., Yavuz, H. (1996). *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.*, 6(3), 269-73.
- Babcock, G. J., et al. (1997). Epstein-Barr Virus-Induced Translocations of c-Myc in Burkitt's Lymphoma. *Journal of Virology*, 71(6), 4806-4811.
- Baran, Y., Kiraz, Y. (2014). *Çevresel Faktörlerin Kanser Oluşumu Üzerine Etkile- ri*. 67. Türkiye Jeoloji Kurultayı Bildiri Özetleri, 780-781.
- Başaran, N. (2014). *Çevresel Faktörler ve Kanser*. Hacettepe Üniversitesi, Eczacı- lık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

- Biswas, S., Mantovani, A. (2010). Macrophage plasticity ve interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*, 11, 889–896. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>.
- Brakebill, A., Morgan, A., Lieberman, R.W. (2023). Primary HPV screening vs. cotesting for cervical cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 330, 2121. doi: 10.1001/jama.2023.20370
- Cesarman, E., Chang, Y. Moore, P.S., Said, J.W., Knowles, D.M. (1995). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 332(18), 1186-1191.
- Ceylan, Z.Ş., Tümer, H. (2023). Nütrigenetik ve Kanser. *Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(1), 18-31.
- Chakravarthi, B.V.S.K., Nepal, S., Varambally, S. (2016). Genomic ve epigenomic alterations in cancer. *The American Journal of Pathology*. 186(7).
- Chang, Y., Moore, P. S., Cesarman, E. (1994). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: A new virus ve its potential role in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 12(7), 1346-1353.
- Chen, S., Cao, Z., Prettnner, K., Kuhn, M., Yang, J., Jiao, L., Wang, Z., Li, W., Geldsetzer, P., Bärnighausen, T., Bloom, D.E., Wang, C. (2023). Estimates ve Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries ve Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol.*, 9(4), 465-472. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7826.
- Cheng, J., DeCaprio, J.A., Fluck, M.M., Schaffhausen, B.S. (2009). Cellular transformation by Simian Virus 40 ve Murine Polyoma Virus T antigens. *Semin Cancer Biol.*, 19(4), 218-28. doi: 10.1016/j.semcancer.2009.03.002.
- Cheng, Y., He, C., Wang, M., Ma, X., Mo, F., Yang, S., Han, J., Wei, X. (2019). Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms ve advances in clinical trials. *Signal Transduction ve Targeted Therapy*., 4, 62. doi: doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0.
- Chu, D., Liu, T., Yao, Y. (2023). Implications of viral infections ve oncogenesis in uterine cervical carcinoma etiology ve pathogenesis. *Front. Microbiol.*, 14, 1194431. doi:10.3389/fmicb.2023.1194431.
- Constable, C., Caplan, A. (2020). Comparison of the implementation of human papillomavirus ve hepatitis B vaccination programs in the United States: Implications for future vaccines. *Vaccine*, 38(5), 954-962. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.073>.
- Çalışkan, N. (2020). *Virüsler*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Mikrobiyoloji Ders Notu.
- Çetiner, U.A., Çınar, H. (2021). *Kanserde Güncel Tedaviler*. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/355144480>.

- Dittmer, D.P. (2013). Human Herpes virus 8 ve Kaposi's Sarcoma. *Current Opinion in Virology*, 3(5), 505-510.
- Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection ve cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*, 110 (5), 525-541.
- Esteller, M. (2008). *Molecular Origins of Cancer: Epigenetics in Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.
- Falcaro, M., Soldan, K., Ndlela, B., Sasieni, P. (2024). Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer ve grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study. *BMJ*, 385, 077341. doi: 10.1136/bmj-2023-077341.
- Fung, J. (2009). Hepatitis B ve C virus-related carcinogenesis. *Clin Microbiol Infect*, 15, 964-70.
- Ganem, D., Kaye, K.M. (2009). The influence of HHV-8 on the immune system. *Current Topics in Microbiology ve Immunology*, 335, 73-90.
- García, R. (2024). *Cancer development ve progression*. <https://app.biorender.com/profile/ChenGar05/templates/65f53b262cb5878ca36df9f2>.
- Garofalo, A., Sholl, L., Reardon, B., Taylor-Weiner, A., Amin-Mansour, A., Miao, D., Liu, D., Oliver, N., MacConaill, L.,..., (2016). The impact of tumor profiling approaches ve genomic data strategies for cancer precision medicine. *Genome Med.*, 26, 8(1), 79. doi: 10.1186/s13073-016-0333-9.
- Guo, H.G., Pati, S., Sadowska, M., Charurat, M., Reitz, M. (2004). Tumorigenesis by human herpesvirus 8 vGPCR is accelerated by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *J Virol.*, 78(17), 9336-42. doi: 10.1128/JVI.78.17.9336-9342.2004.
- Güzel, Ç.B., Tanoğlu, A., Demir, E.S. (2019). Kanser ve mikroorganizma ilişkileri. *Türk Farmakope Dergisi*, 4(3), 85-106.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.*, 12(1), 31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
- Hauptmann, M., Johannesen T.B., Gilbert E.S., Stovall, M., E van Leeuwen F., Rajaraman, P., Smith, S., Weathers, R.E.,..., Travis, L.B. (2016). Increased pancreatic cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *British Journal of Cancer*. 115, 901-908.
- Hecht, S.S. (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers ve tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3, 733-744.

- Henderson, D.W. (2009). The use of viruses in cancer treatment: Historical context ve recent advances. *Cancer Research Journal*, 69(2), 123-132.
- Hunt, M.K. (2016). HHV-8 ve cancer: mechanisms ve new approaches to treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 34(1), 22-30.
- Javier, R.T., Butel, J.S. (2008). The history of tumor virology. *Cancer Res*, 68 (19), 7693-7706.
- Kars, A. (2004). *Gen Tedavisi*. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Non-Hodgkin Lenfoma, 59-63.
- Key, T.J. (2011). Fruit ve vegetables ve cancer risk. *British Journal Of Cancer*, 104(1), 6-11.
- Khalique, L.R., Ayhan, A., Weale, M.E., Jacobs, I.J., Ramus, S.J., Gayther, S.A. (2007). Genetic intra-tumour heterogeneity in epithelial ovarian cancer ve its implications for molecular diagnosis of tumours. *J Pathology*, 211(3), 286-295.
- Kieff, E., Rickinson, A.B. (2007). *Epstein-Barr Virus ve Its Replication*, In Knipe, D.M., Howley, P.M., Griffin, D.E., Lamb, R.A., Martin, M.M., Roizman, B. ve Straus, S. E., Eds., *Fields Virology*, 5th Edition, vol. II, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2603-2654.
- Knudson, A.G. (2002). Cancer genetics. *Am J Med Genet*, 111, 96.
- Koutsogiannouli, E., Papavassiliou, A.G., Papanikolaou, N.A. (2013). Complexity in cancer biology: is systems biology the answer? *Cancer Med*, 2(2), 77-164.
- Kubar, A. (2000). İnsan Tümör Virüsleri. *ANKEM*, 14(4), 490-491.
- Kumar, M., Seema, K., Kumar Sharma, A., Prasad, A., Sinha, N., Bhuttoo, Z.A., Kumari, P. (2020). *Oncogenic Viruses, Emerging ve Reemerging Viral Pathogens*, Cambridge: Academic Press. 375-409.
- Li, Y., Hecht, S. (2022). Carcinogenic components of tobacco ve tobacco smoke: A 2022 update. *Food ve Chemical Toxicology*, 165, 113179. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113179>.
- Lin, C., Tsai, S.C.S., Huang, J.Y., Lin, F.C.F. (2023). HPV infection ve breast cancer risk: insights from a nationwide population study in Taiwan. *Front. Oncol.*, 13, 1210381. doi: 10.3389/fonc.2023.1210381.
- Liu, X., Wallace, N. (2023). HPV ve HPV-associated cancer. *J. Med. Virol.*, 95, 29177. doi: 10.1002/jmv.29177.
- Loomis, D., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., Ghissassi, F.E.,..., (2013). The carcinogenicity of outdoor air pollution. The Lancet Oncology. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
- Lou, H., Boland, J.F., Li, H., Burk, R., Yeager, M., Anderson, S.K.,..., (2022). HPV16 E7 nucleotide variants found in cancer-free subjects affect E7 protein expression ve transformation. *Cancers*, 14, 4895. doi: 10.3390/can-

cers14194895.

- Lynch, M.P., Kaumaya, P.T. (2006). Advances in HTLV-1 peptide vaccines ve therapeutics. *Curr Protein Pept Sci.*, 7(2), 137–145.
- McLaughlin-Drubin, M.E., Munger, K. (2008). Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta.*, 1782(3), 127–150. doi: 10.1016/j.bbadis.2007.12.005.
- Miller, S. A.,..., (2005). Chromosomal Aberrations in Burkitt's Lymphoma. *Leukemia Research*, 29(4), 357-362.
- Moore, P.S., Chang, Y. (2010). Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nature Reviews Cancer*, 10(12), 878-889. doi: 10.1038/nrc2961.
- Munger, K.,..., (2004). Mechanisms of HPV-induced Oncogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 114(6), 878-884.
- Nammaour, H.M., Madrigal, K., Starling, C.T., Doan, H.Q. (2024). Advancing treatment options for Merkel Cell Carcinoma: A review of tumor-targeted therapies. *Int J Mol Sci*, 15, 25(20), 11055. doi: 10.3390/ijms252011055.
- Nijhawan, D.,..., (2007). The Role of Epstein-Barr Virus in Burkitt Lymphoma. *Blood*, 110(1), 2-9.
- Pardoll, D. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12, 252–264. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
- Paszek, M.J., Zahir, N., Johnson, K.R., Lakins, J.N., Rozenberg, G.I., Gefen, A., Reinhart-King, C.A., Margulies, S.S., Dembo, M., Boettiger, D.,..., (2005). Tensional homeostasis ve the malignant phenotype . *Cancer Cell*, 8, 241–254.
- Pavlova, N.N., Thompson, C.B. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab.*, 12, 23(1), 27-47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006. PMID: 26771115; PMCID: PMC4715268.
- Pfister, H. (2011). HPV ve Cancer: Molecular Mechanisms ve Clinical Consequences. *Current Opinion in Virology*, 1(6), 501-506.
- Pisani, T., Cenci, M. (2024). Prevalence of multiple high risk human papilloma virus (HR-HPV) infections in cervical cancer screening in Lazio Region, Italy. *Cancer Diagn. Progn.*, 4, 42–45. doi: 10.21873/cdp.10283.
- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., ve Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*, (4), 609–616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Ryu, W.S. (2017). *Tumor Viruses*. Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses, 335-349. Cambridge: Academic Press.
- Sausen, D.G., Shechter, O., Gallo, E.S., Dahari, H., Borenstein, R. (2023). *Herpes Simplex Virus, Human Papillomavirus, ve Cervical Cancer: Overview*,

- Relationship, ve Treatment Implications. *Cancers (Basel)*, 15(14), 3692. doi: 10.3390/cancers15143692.
- Schiller J.T, Lowy D.R. (2014). Virus infection ve human cancer: an overview. *Recent Results Cancer Res.*, 193, 1-10. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_1.
- Secretan, B., Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., El Ghissassi. F., Bouvard, V.,..., (2009). WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, ve salted fish. *Lancet Oncol.*, 10(11), 1033-4. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70326-2.
- Sharma, A., Sharma, L., Nandy, S.K., Payal, N., Yadav, S., Vargas-De-La-Cruz, C., Anwer, M.K., Khan, H., Behl, T., Bungau, S.G. (2023). Molecular aspects ve therapeutic implications of herbal compounds targeting different types of cancer. *Molecules*, 28, 750. <https://doi.org/10.3390/molecules28020750>.
- Şahin, F., Demir, S. (2020). Küresel Salgının Anatomisi İnsan ve Toplumun Geleceği. M. Şahin, A. Özer, C. Korkut (Ed.), *Virüsler, Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler ve Sonuçları*. Türkiye Bilimler Akademisi. 55-76.
- Şenel, F. (2010). Kanser Virüsleri. *Bilim ve Teknik Dergisi*, 94-97.
- Toker, C. (1972). Trabecular Carcinoma of the Skin. *Archives of Dermatology*, 105(1), 107-110.
- Tümüklü, K., Çelenk, F., Aytaç, İsmail, Kurt, E., & Kanlıkama, M. (2022). Exploring the Role of HPV 16 in Squamous Cell Cancers of Oral Cavity ve Oropharynx. *European Journal of Therapeutics*, 28(2), 120–127. <https://doi.org/10.54614/eurjther.2021.0042>
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E, Zhou, S., Diaz L.A. Jr., Kinzler, K.W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science.*, 339(6127), 1546-58. doi: 10.1126/science.1235122. PMID: 23539594; PMCID: PMC3749880.
- Walboomers, J. M.,..., (1999). Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer. *Journal of Pathology*, 189(1), 12-19.
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science.*, 24, 123(3191), 309-14. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
- Warren, C.J., Westrich, J.A., Doorslaer, K.V., Pyeon, D. (2017). Roles of APOBEC3A ve APOBEC3B in Human Papillomavirus Infection ve Disease Progression. *Viruses*, 21, 9(8), 233. doi: 10.3390/v9080233.
- Weinberg, R.A., Halahan, D. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57.
- World Health Organization, (2024). *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services*. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.
- Yang, J.F., You, J. (2022). Merkel cell polyomavirus infection is associated Merkel Cell Carcinoma. *Tumour Virus Research*, 13, 200232. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.100232>

g/10.1016/j.tvr.2021.200232.

Yarchoan, R., Uldrick, T.S. (2018). HIV-associated cancers ve related diseases. *N Engl J Med.*, 15, 378(11), 1029–1041.

Yokuş, B., Çakır, D. (2021). *Kanser Biyokimyası*. <https://dergipark.org.tr/en/pub/duvetfd>.

Yokuş, B., Ülker, D.Ü. (2012). Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(2), 7-18.

Young, L.S., Rickinson, A.B. (2004). Epstein-Barr Virus: 40 Years on. *Nature Reviews Cancer*, 4(10), 757-768.

Yusof, N.M., Fuadi, N.N.A.M.A., Osman, M.A., Lila, M.A.M., Rahman, N.M.A.N.A. (2020). Viruses, the vehicle for cancer gene therapy: A Review. *Afr. J. Bio. Sc.*, 2(3), 10-19.

”

BÖLÜM 8

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ KANSER TEDAVİSİNDE GENETİK VE GENOMİK YAKLAŞIMLAR YENİ NESİL TIBBA DOĞRU

Betul CELİK¹, Seref Bugra TUNCER²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye ORCID ID: 0000-0001-7923-275X

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye ORCID ID: 0000-0001-8023-3223

Kişiselleştirilmiş Kansere Tedavisi

Hedefe yönelik tedavi (hassas tıp) alanındaki ilerlemeler, kanser tedavisinde devrim yaratmış ve tedavi yaklaşımını “herkese uyan tek bir çözüm” anlayışından, hastaların benzersiz genetik ve moleküler profillerine dayalı bireyselleştirilmiş stratejilere dönüştürmüştür. Bu dönüşüm, özellikle yeni nesil dizileme (NGS) gibi genomik teknolojilerdeki gelişmelerle desteklenmiştir. Söz konusu teknolojiler, çeşitli kanserlerin genetik değişikliklerini tanımlama ve karakterize etme yeteneğimizi önemli ölçüde geliştirmiştir. Bu sayede onkologlar, hastaların tümörlerinin özgül biyolojik özelliklerine dayalı olarak daha bilinçli tedavi kararları alabilmekte ve geleneksel tedavilere kıyasla daha iyi sonuçlar ve daha düşük toksisite sağlayabilmektedir (Chakravarty et al., 2017; S. G. Lee, 2023).

Hassas onkoloji, kanserin tanı, prognoz, tedavi ve önlenmesinde moleküler bilgilerin kullanılmasını ifade eder. Bu yaklaşım, tirozin kinaz inhibitörleri ve immün kontrol noktaları inhibitörleri gibi spesifik tedavilerle hedeflenebilecek genomik değişikliklerin belirlenmesine odaklanır (Heo et al., 2017; S. G. Lee, 2023). Genomik verilerin klinik pratiğe entegrasyonu, OncoKB gibi kapsamlı veri tabanları ve bilgi tabanlarının geliştirilmesiyle kolaylaştırılmıştır. Bu tür kaynaklar, genetik varyantların tedaviye yönelik etkileri hakkında klinisyenlere önemli bilgiler sunar (Chakravarty et al., 2017).

Genomik profilin hassas tıptaki rolü, yalnızca mutasyonların belirlenmesiyle sınırlı kalmayıp, tümörün moleküler yapısını transkriptomik ve proteomik analizler gibi bütüncül bir bakış açısıyla incelemeyi de kapsar. Bu tür multi-omik yaklaşımların, eyleme geçirilebilir hedeflerin belirlenmesini artırdığı ve tedavi stratejilerinin etkinliğini geliştirdiği gösterilmiştir (Rodon et al., 2019). Ayrıca, ilaç duyarlılığı için biyobelirteçleri analiz etmek için bütünlük istatistiksel yöntemlerin kullanımı, bireysel hastalara özel etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Lassen et al., 2021). Hassas onkoloji alanı gelişmeye devam ederken, CRISPR/Cas9 gibi genom düzenleme teknolojilerinin uygulanması, kişiselleştirilmiş kanser tedavisi için yeni fırsatlar sunmaktadır. Bu teknolojiler, tümörü destekleyen genlerin doğrudan değiştirilmesine ve bağışıklık hücrelerini kansere daha etkili şekilde hedef alacak şekilde yeniden programlayarak kişiselleştirilmiş immünoterapilerin geliştirilmesine olanak tanır (Lan, Que, Luo, Zhao, & Wei, 2022).

Genetik ve genomik yaklaşımların kanser tedavisine entegrasyonu, gelecek nesil tıp adına önemli bir adımı temsil etmektedir. Genomik analizlerin sağladığı zengin bilgi birikiminden yararlanarak, klinisyenler hem hasta sonuçlarını iyileştiren hem de yan etkileri en aza indiren daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirebilir (Chakravarty et al., 2017; S. G. Lee, 2023).

1.Genetik ve Genomik Temeller: Kanserin Moleküler Mekanizmalarına Giriş

1.1.Kanserin Genetik Temelleri

1.1.1.Kanserde Genetik Mutasyonların Doğası: Kanser, temel olarak hücrelerin DNA'sında biriken mutasyonlar nedeniyle kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açan genetik bir hastalıktır. Kanserin genetik temeli, hem kalıtsal mutasyonları hem de bir kişinin yaşamı boyunca kazanılan somatik değişiklikleri içerir. Bu mutasyonlar, onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamiriyle ilgili genlerini etkileyerek normal hücresel fonksiyonları bozabilir ve tümör oluşumunu teşvik edebilir (Vogelstein et al., 2013). Örneğin, The Cancer Genome Atlas (TCGA) gibi geniş ölçekli genomik çalışmalar, çeşitli kanserlerdeki önemli sürücü mutasyonların tanımlanmasını sağlamış ve birçok kanser türünde çok sayıda genetik değişikliği kataloglamıştır (Hofree, Shen, Carter, Gross, & Ideker, 2013).

Kanserin genetik temelleri, tümör oluşumunu birlikte yönlendiren genetik mutasyonlar, kromozomal değişiklikler ve epigenetik modifikasyonların karmaşık etkileşimine dayanır. Bu mutasyonlar nokta mutasyonları, insersiyonlar, delesyonlar ve kromozomal yeniden düzenlemeler gibi çeşitli kategorilere ayrılabilir. Yapılan çalışmalar, kilit onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonların çeşitli kanserlerde yaygın olduğunu ve malign fenotipe katkıda bulunduğunu göstermiştir (Mano, 2020).

Mutasyon birikiminin önemli mekanizmalarından biri, çift zincir kırılmalarına (DSB) ve genomik instabiliteye yol açabilen replikasyon stresidir. Araştırmalar, replikasyon stresine bağlı DSB'lerin kanser sürücü mutasyonlarının gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiş ve hücresel stresin genomik dengesizleşmedeki rolünü vurgulamıştır (Matsuno et al., 2021). Bu mutasyon birikimi, farklı genetik profillere sahip kanser hücrelerinin alt popülasyonlarının ortaya çıktığı ve tedavi stratejilerini karmaşık hale getiren klonal evrime yol açabilir (Matsuno et al., 2021).

1.1.2. Kromozomal Değişiklikler ve Etkileri: Nokta mutasyonlarının yanı sıra, kopya sayısı varyasyonları (CNV) ve yapısal yeniden düzenlemeler gibi kromozomal değişiklikler kanser biyolojisinde önemli bir rol oynar. Bu değişiklikler, onkogenlerin aktive olmasına veya tümör baskılayıcı genlerin inaktive olmasına yol açarak tümör oluşumunu daha da ileri taşıyabilir. Örneğin, büyük genomik yeniden düzenlemelerle karakterize edilen bir fenomen olan kromotripsis, çeşitli kanserlerde tanımlanmış ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Goldman et al., 2020). Bu karmaşık genomik değişiklikleri görselleştirme ve analiz etme yeteneği, gelişmiş hesaplama araçları sayesinde artırılmış ve araştırmacıların kromozomal değişikliklerin kanser ilerlemesi üzerindeki etkilerini keşfetmelerine olanak sağlamıştır (Goldman et al., 2020).

Ayrıca, genomun üç boyutlu organizasyonunun gen ekspresyonunu ve kromozomal etkileşimleri etkilediği gösterilmiştir. Çalışmalar, kansere özgü değişikliklerin genomun mekansal organizasyonunu bozarak hücre büyümesi ve hayatta kalma ile ilgili kritik sinyal yollarının düzensizleşmesine yol açabileceğini göstermektedir (Wu et al., 2017). Bu bozulma, tümör gelişimi ve metastaz için elverişli bir ortam oluşturabilir ve kanser araştırmalarında genomik yapının anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır.

1.1.3. Kanserde Epigenetiğin Rolü: Genetik mutasyonlar kanserin birincil itici gücü olsa da, epigenetik modifikasyonlar da gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve genomik stabilitenin korunmasında hayati bir rol oynar. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik değişiklikler, altta yatan DNA dizisini değiştirmeden tümör baskılayıcı genleri susturabilir veya onkogenleri aktif hale getirebilir (Yoshioka, Kusumoto-Matsuo, Matsuno, & Ishiai, 2021).

Bu modifikasyonlar çevresel faktörler ve yaşam tarzı seçimlerinden etkilenebilir, bu da kanserin etiyolojisini daha da karmaşık hale getirebilir. Son çalışmalar, kanserde genetik ve epigenetik değişiklikler arasındaki etkileşimi vurgulamıştır. Örneğin, DNA onarım genlerinin epigenetik susturulma nedeniyle işlevini kaybetmesi, artan genomik instabiliteye ve kanser gelişme olasılığının yükselmesine yol açabilir (Yoshioka et al., 2021). Sonuç olarak, kanserin genetik temelleri, tümörlerin gelişimi ve ilerlemesine birlikte katkıda bulunan çok çeşitli mutasyonları, kromozomal değişiklikleri ve epigenetik modifikasyonları kapsamaktadır.

1.2. Kanser Gelişiminde Genomik Değişikliklerin Rolü

1.2.1. Genomik Değişiklik Türleri: Genomik değişiklikler genel olarak iki kategoriye ayrılabilir: küçük ölçekli değişiklikler ve büyük ölçekli değişiklikler. Küçük ölçekli değişiklikler, tek nükleotid değişiklikleri ve küçük eklemeler veya silmeler (INDEL) içerirken, büyük ölçekli değişiklikler esas olarak kopya sayısı değişiklikleri (CNV) gibi yapısal varyasyonlardan oluşur (Tao et al., 2023). CNV birçok kanserde yaygındır ve onkogenlerin aktive olmasına veya tümör baskılayıcı genlerin inaktive olmasına yol açarak tümör oluşumunu tetikleyebilir. Son çalışmalar, çeşitli kanser türlerindeki belirli genomik değişikliklerin önemini vurgulamıştır. Örneğin, pankreatik adenokarsinomda, araştırmacılar hem skuamöz hem de adenokarsinom hücrelerinin benzer genomik varyasyonlar taşıdığını bulmuş ve bu durum, ortak bir öncül hücreyi ve belirli genomik değişikliklerle tetiklenen dönüşüm potansiyelini işaret etmiştir (Fang et al., 2017). Benzer şekilde, prostat kanserinde ERG ve PTEN gibi genlerdeki değişikliklerin birlikte görüldüğü gösterilmiştir ve bu durum, bu genlerin onkogenezdaki sinerjistik rollerini işaret etmektedir (Abida et al., 2019).

1.2.2. Genomik İnstabilite ve Tümör İlerlemesi: Genomik instabilite, mutasyonların ve kromozomal değişikliklerin birikmesini kolaylaştıran kanserin temel özelliklerinden biridir. Bu instabilite, DNA onarım mekanizmalarındaki kusurlardan kaynaklanabilir ve artan mutasyon yükünü yol açarak tümör evrimini destekleyebilir (Mouw, 2017). Örneğin, özellikle homolog rekombinasyon içeren DNA onarım yollarındaki değişikliklerin meme ve over kanserlerinin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Mouw, 2017). Genomik instabilitenin varlığı, yalnızca tümör oluşumuna katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda tümörlerin terapötik baskılara uyum sağlama yeteneğini artırarak tedavi direncine yol açar (Ding et al., 2018). Ayrıca, genomun üç boyutlu organizasyonu kanser biyolojisinde kritik bir rol oynar. CNV'lere bağlı olarak kromatin yapısındaki bozulmalar, gen ekspresyonunun değişmesine yol açabilir ve tümör oluşumuna katkıda bulunabilir (Li et al., 2021). Son araştırmalar, kanser gelişiminde rol oynayan belirli genlerin ve yolların bu üç boyutlu genomik değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermiş ve kanserde genomik düzenlemenin karmaşıklığını daha da vurgulamıştır (Li et al., 2021).

1.2.3. Kanser Tedavisi Üzerindeki Etkiler: Genomik değişikliklerin anlaşılması, kanser tedavisi üzerinde derin etkiler yaratmıştır. Belirli genomik değişikliklerden yararlanan hedefe yönelik tedaviler, modern onkolojinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Örneğin, *EGFR* ve *ALK* gibi genlerdeki uygulanabilir mutasyonların tanımlanması, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yol açmış ve hasta sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (Ding et al., 2018). Ayrıca, kapsamlı genomik profillemeye, tedavi kararlarını yönlendirmek için giderek daha fazla kullanılmakta ve hastanın tümörünün benzersiz genetik yapısına dayalı kişiselleştirilmiş yaklaşımların uygulanmasını sağlamaktadır. (Piñero-Yáñez et al., 2018). Ayrıca, genomik verilerin klinik sonuçlarla entegrasyonu, kritik moleküler yollardaki genetik değişikliklerin birikiminin, tek bir gen değişikliğinden daha fazla tümör davranışını gösterdiğini ortaya koymuştur (Piñero-Yáñez et al., 2018).

2. Yeni Nesil Dizileme (NGS) Teknolojileri ve Kanser Genetiği

2.1. NGS Teknolojilerinin Evrimi: NGS teknolojilerinin evrimi, zaman alıcı ve maliyetli bir yöntem olan Sanger dizilemesinin kullanıldığı İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla başlamıştır. 2000'li yılların ortalarında NGS'nin ortaya çıkışı, milyonlarca DNA parçasını aynı anda analiz edebilen yüksek verimli dizileme yöntemleri ile büyük bir değişim yaratmış, hem zamanı hem de maliyeti büyük ölçüde azaltmıştır.

Yıllar içinde Illumina, Ion Torrent ve PacBio gibi çeşitli yeni nesil dizileme (NGS) platformları ortaya çıkmıştır. Bu platformların her biri, okuma uzunluğu, doğruluk ve veri işleme kapasitesi açısından kendine özgü

avantajlar sunmaktadır (Sethi, MacLennan, Wood, & Rabbitts, 2016).

Son yıllardaki ilerlemeler, özellikle heterojen tümör örneklerinde düşük frekanslı mutasyonların tespitinde NGS'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaya odaklanmıştır. Hedefe yönelik dizileme panelleri ve tüm ekzom dizilemesi (WES) gibi teknikler, kanserle ilişkili genlerin kapsamlı analizi için klinik uygulamalarda standart hale gelmiştir (Takeda et al., 2019).

Ayrıca, likit biyopsi teknolojilerinin geliştirilmesi, dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilmesini mümkün kılmış ve tümör evrimi ile tedaviye yanıtın dinamik bir şekilde izlenmesini sağlamıştır (Chen & Zhao, 2019).

2.2. Kanser Tedavisinde Genetik Profillemenin Rolü: NGS aracılığıyla yapılan genetik profillemeye, kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Hastanın tümöründeki spesifik mutasyonları ve değişiklikleri tespit ederek onkologlar, bu genetik değişiklikleri hedef alan tedavileri etkili bir şekilde planlayabilir. Örneğin, akciğer kanserinde *NGS*, *EGFR*, *ALK* ve *ROS1* gibi genlerde hedeflenebilir mutasyonların tespitini kolaylaştırmış ve bu sayede hasta sonuçlarını önemli ölçüde iyileştiren hedefe yönelik tedavilerin seçilmesini mümkün kılmıştır (Hancock, Hsu, & Klimberg, 2020). Ayrıca, genetik profillemeye hedefe yönelik tedavilerin ötesinde prognoz ve tedavi stratejileri hakkında bilgi verebilir. Örneğin, belirli kanserojenlerle ilişkili mutasyonların tespit edilmesi, kanserin etiyolojisi hakkında önemli bilgiler sunabilir ve önleyici tedbirlerin şekillendirilmesine rehberlik edebilir (Hancock et al., 2020).

2.3. Kanser Tedavisinde NGS'nin Klinik Uygulamaları

- **Tanı:** NGS, tümörlerin kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesini sağlayarak, geleneksel yöntemlerle tespit edilemeyen spesifik genetik değişiklikleri belirler ve nadir ve karmaşık kanserlerin tanısında önemli bir yardımcıdır (Coffee et al., 2017).

- **Tedavi Seçimi:** NGS, hedefe yönelik tedavilerin seçimini yönlendiren hedeflenebilir mutasyonların tespitinde kritik bir rol oynar. Bu yöntem, özellikle belirli mutasyonların tedavi etkinliği ile ilişkilendirildiği meme, kolorektal ve akciğer kanseri gibi kanser türlerinde oldukça etkili olmuştur (Takeda et al., 2019).

- **Tedavi Yanıtını İzleme:** NGS kullanan sıvı biyopsiler, tümör dinamiklerinin ve tedaviye yanıtın gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak tanır. ctDNA analiz edilerek, klinisyenler direnç mutasyonlarının ortaya çıkışını değerlendirebilir ve tedavi stratejilerini buna göre uyarlayabilir (Chen & Zhao, 2019).

- **Kalıtsal Kanser Sendromlarının Belirlenmesi:** NGS, çoklu gen panel testleriyle kalıtsal kanser yatkınlıklarının tespitinde devrim yaratmıştır. Bu sayede kanser riski ile ilişkili birden fazla genin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmakta ve risk altındaki bireyler için erken tespit ve önleyici stratejiler geliştirilmesine olanak sağlanmaktadır (Agiannitopoulos et al., 2020).

3.İleri Tedavi Seçenekleri: Genetik ve Genomik Temelli Tedavi Yaklaşımları

3.1.Hedefe Yönelik Tedaviler ve İmmünoterapiler: Hedefe yönelik tedaviler, tümör büyümesini tetikleyen spesifik genetik değişikliklere odaklanarak kanser tedavisinde devrim yaratmıştır. Örneğin, *BRAF* genindeki mutasyonların tespit edilmesi, melanom için *BRAF* inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamış ve özellikle *BRAF V600E* mutasyonuna sahip hastalarda önemli bir etkinlik göstermiştir (Yaeger & Corcoran, 2019). Ayrıca, tedavi yanıtlarını artırmak ve direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için *BRAF* ve *MEK* inhibitörleri gibi kombinasyon tedavilerinin kullanımı araştırılmıştır (Yaeger & Corcoran, 2019).

İmmünoterapi, özellikle immün kontrol noktası inhibitörleri, güçlü bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. PD-1 ve CTLA-4 gibi proteinleri hedefleyen bu tedaviler, melanom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde kayda değer bir başarı göstermiştir (Stadtmauer et al., 2020). Son araştırmalar, immünoterapinin hedefe yönelik tedavilerle birleştirilmesinin daha iyi sonuçlar elde edilmesine yol açabileceğini göstermiştir. Özellikle, *BRAF*-mutant melanom hastalarında *BRAF* inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıyla bu etkiler gözlenmiştir (Yaeger & Corcoran, 2019). Ayrıca, hastanın T hücrelerinin belirli tümör antijenlerini hedefleyen kimerik antijen reseptörleri (CAR) ile genetik olarak yeniden programlanmasını içeren yenilikçi yaklaşımlar, özellikle CAR T-hücre tedavisi, hematolojik malignitelerin tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir (Stadtmauer et al., 2020). Devam eden araştırmalar, CAR T-hücre tedavisinin solid tümörlerdeki uygulamalarını araştırmakta olup, erken sonuçlar bu yöntemin potansiyel etkinliğini ortaya koymaktadır (Stadtmauer et al., 2020).

3.2.Genetik Mutasyonlara Dayalı Tedavi Stratejileri: Spesifik genetik mutasyonların tespiti, kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Örneğin, *BRCA1* veya *BRCA2* mutasyonlarına sahip hastalar, bu mutasyonlarla ilişkili DNA tamir mekanizmasındaki yetersizlikleri hedef alan platin bazlı kemoterapi ve PARP inhibitörlerine özellikle duyarlıdır (Tobalina, Armenia, Irving, O'Connor, & Forment, 2021). Son araştırmalar, *BRCA* genlerinde tersine dönüş mutasyonlarının

bu tedavilere karşı bir direnç mekanizması olarak ortaya çıktığını vurgulamış ve tedavi sürecinde genetik değişimlerin sürekli izlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (Tobalina et al., 2021). Kolorektal kanserde, *RAS* mutasyonlarının varlığı tedavi kararları üzerinde önemli etkiler taşımaktadır. *RAS* wild tip tümörlere sahip hastalar anti-EGFR tedavilerine uygunken, *RAS* mutasyonlarına sahip olan hastalar bu tedavilerden fayda görmeyebilir (Yaeger et al., 2019). Ayrıca, genomik verilerin klinik uygulamalara entegrasyonu, hastaların tümörlerindeki genetik değişikliklere göre belirli tedavi gruplarına atanmasını sağlayan şemsiye klinik araştırmaların geliştirilmesini kolaylaştırmıştır. Örneğin, VIKTORY şemsiye çalışması, ileri evre mide kanseri hastalarında genomik profillemenin tedavi kararlarını yönlendirmede kullanılabilirliğini göstermiş ve bu sayede hasta sonuçlarında iyileşme sağlamıştır (J. Lee et al., 2019).

3.3.Genomik Verilerin Tedavi Seçimleri Üzerindeki Etkisi: Genomik veriler, tedavi seçimlerini yönlendirmede ve tedavi stratejilerini optimize etmede kritik bir rol oynamaktadır. Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin kullanımı, tümörlerin kapsamlı genomik profillemesini mümkün kılmış, hedeflenebilir mutasyonların tespit edilmesini sağlamış ve hedefe yönelik tedavilerin seçimini yönlendirmiştir (Vidula et al., 2020).

4. Genetik Testler ve Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavisi

Genetik testler, hem tümörün hem de hastanın genetik profiline dayalı olarak kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Bu yaklaşım, belirli genetik değişikliklerin tedavi seçeneklerini ve prognostik sonuçları belirleyebildiği çeşitli kanser türlerinde özellikle önemlidir.

4.1. Genetik Testlerin Kanser Türlerine Göre Uygulanması: Genetik testlerin uygulanması, farklı kanser türleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Örneğin, meme ve over kanserlerinde, *BRCA1* ve *BRCA2* gibi genlerdeki mutasyonlar, PARP inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilere uygunluğun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Vyso-tskaia et al., 2020). Ayrıca, son çalışmalar genetik testlerin kapsamını genişleterek tedavi kararlarını ve risk yönetim stratejilerini etkileyen *PALB2*, *ATM* ve *CHEK2* gibi ek genleri de içermesini sağlamıştır (LaDuca et al., 2020). Kolorektal kanserde, *KRAS* ve *NRAS* gibi genlerdeki mutasyonların genetik testi, anti-EGFR ajanlar gibi uygun hedefe yönelik tedavilerin seçilmesi için hayati öneme sahiptir (Yap et al., 2022).

4.2. Genetik Testlerin Klinik Yönetimdeki Etkisi: Genetik testlerin klinik yönetim üzerindeki etkisi derindir. Bu testler, sağlık hizmeti sağlayıcılarının cerrahi müdahaleler, sistemik tedaviler ve izleme stratejileri konusunda bilinçli kararlar alabilme yeteneğini artırır. Örneğin, genetik test sonuçları, kalıtsal meme ve over kanseri sendromlarına sahip kadınlar-

da risk azaltıcı cerrahilerin gerçekleştirilmesi kararını etkileyebilir (Scott, Friedman, Telli, & Kurian, 2020). Ayrıca, Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN) gibi kuruluşların yönergelerine uyulmasının, genetik danışmanlık ve test hizmetlerinin kullanımını artırdığı ve böylece hastalar arasında genel genetik test oranlarını yükselttiği gösterilmiştir (Powell et al., 2022). Ayrıca, Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN) gibi kuruluşların yönergelerine uyulmasının, genetik danışmanlık ve test hizmetlerinin kullanımını iyileştirdiği ve bu sayede hastalar arasında genel genetik test oranlarını artırdığı gösterilmiştir (Febbraro et al., 2015). Bu artan kullanım, önerilen yönetim stratejilerine daha iyi uyum sağlanmasıyla ilişkilendirilmiş olup, nihayetinde hasta sonuçlarının iyileştirilmesine yol açmaktadır (Kluwe, 2016).

4.3. Genetik Testler Ve Tedavi Stratejilerinin Kişiyi Özel Uyarlanması: Genetik testler yoluyla tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi, modern onkolojinin temel taşlarından biri olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Çoklu gen paneli testlerinin entegrasyonu, genetik risk faktörlerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyarak onkologların tümörün genetik yapısına özgü tedavi planları oluşturmasını sağlamaktadır (Mansur, Zhang, & Lu, 2022). Örneğin, patojenik varyantlar tespit edilen hastalar, yeni terapilerin klinik denemelerine katılma hakkı kazanabilir veya genetik profillerine dayalı olarak daha etkili olma olasılığı yüksek tedaviler alabilirler (Thakker, Loeb, Giri, Bjurlin, & Matulewicz, 2023). Ayrıca, genetik testlerin kullanımı, hastalar ve aileleri arasında önleyici önlemler konusunda artan farkındalık ve katılımı ilişkilendirilmiştir ve bu durum, genetik testlerin yalnızca tedavide değil, aynı zamanda kanser önleme stratejilerinde de önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır (Giri, Shimada, & Leader, 2021).

Sonuç olarak, genetik testler, hem tümörün hem de hastanın genetik özelliklerinden yola çıkarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını mümkün kılarak kanser tedavisinin çehresini değiştirmektedir. Bu değişim, yalnızca klinik yönetimi geliştirmekle kalmayıp, hastaların tedavi seçenekleri hakkında bilinçli kararlar almalarını da sağlamaktadır.

5. Biyomarkerler ve Genetik Profillemeye: Tedaviye Yön Veren Araçlar

Biyomarkerlerin ve genetik profillemenin kanser tedavisine entegrasyonu, daha kişiselleştirilmiş ve etkili stratejilere olanak tanıyarak tedavi yaklaşımında devrim yaratmıştır. Bu dönüşüm, kanser biyomarkerların keşfi, kişiselleştirilmiş tedavi için genetik biyomarkerların kullanımı ve tedavi planlamasında genetik profillemenin rolü ile karakterize edilmektedir.

5.1. Kanser Biyomarkerların Keşfi: Kanser biyomarkerların keşfi, çeşitli kanser türleriyle ilişkili spesifik moleküler imzaların tanımlanması-

nı sağlayarak onkoloji alanında önemli bir ilerleme sağlamıştır. Biyomarkerler, kanser yönetiminde farklı roller üstlenen tanısal, prognostik ve prediktif kategorilere ayrılabilir. Örneğin, sıvı biyopsiler, dolaşımdaki tümör hücreleri ve hücre dışı DNA'yı tespit ederek hepatoselüler karsinom dahil kanserlerin erken teşhisi için umut verici bir araç olarak ortaya çıkmıştır (Manea et al., 2023). Ayrıca, biyomarker keşfinde makine öğrenimi tekniklerinin uygulanması, kolorektal kanserde CHGA protein kaybı gibi yeni biyomarkerlerin tanımlanmasını geliştirmiştir ve bu biyomarkerler immünohistokimya ile doğrulanmıştır (Hemmati et al., 2024).

5.2. Kişiselleştirilmiş Tedavi İçin Genetik Biyomarkerların Kullanımı: Genetik biyomarkerler, kanser tedavilerinin bireysel hastalara göre uyarlanması hayati bir rol oynamaktadır. Spesifik genetik değişimlerin belirlenmesi, özellikle hedefe yönelik tedavilerde tedavi seçimlerine rehberlik edebilir. Örneğin, *BRAF* genindeki mutasyonların varlığı, melanom hastalarında *BRAF* inhibitörlerinin etkinliği için iyi tanımlanmış bir prediktif biyomarkerdir (Pazarentzos & Bivona, 2015). Ayrıca, genetik varyasyonların ilaç yanıtını nasıl etkilediğini inceleyen farmakogenomik, bireysel genetik profillere dayalı olarak tedavi rejimlerini özelleştirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Altoum, Al-Mahayri, & Ali, 2023).

5.3. Genetik Profillemenin Tedavi Planlamasındaki Rolü: Genetik profilleme, onkolojide modern tedavi planlamasının ayrılmaz bir parçasıdır. Hastanın tümör genomunu analiz ederek, klinisyenler tedavi stratejilerine yön veren uygulanabilir mutasyonları belirleyebilir. Örneğin, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda radyosensitizasyon için potansiyel hedefleri ortaya çıkarmak amacıyla tüm ekzon dizilemesi kullanılmıştır. Bu durum, genetik profillemenin yeni tedavi yollarının belirlenmesindeki rolünü vurgulamaktadır (Klapproth et al., 2018). Ayrıca, genetik verilerin klinik uygulamaya entegrasyonu, daha hassas tedavi kararlarına olanak tanıyarak hasta sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (S. G. Lee, 2023). Klinik ve araştırma ortamları arasındaki iş birliği, genetik profillemedeki ilerlemelerin rutin klinik uygulamalara etkili bir şekilde aktarılmasını sağlamak ve nihayetinde kanser tedavisinin kişiselleştirilmesini geliştirmek için hayati öneme sahiptir (Aristei et al., 2021).

6. Geleceğe Bakış: Kanser Genetiği ve Genomik Araştırmaların Evrimi

Kanser genetiği ve genomik araştırmaların evrimi, gelecekteki ilerlemeler, yapay zeka (AI) ve veri analitiğinin entegrasyonu ve yeni tedavi yöntemleri ve hedeflerin geliştirilmesiyle kanser tedavisini önemli ölçüde iyileştirmeye hazırlanıyor. Bu unsurlar, kanser yönetiminde daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın şekillenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

6.1.Kanser Tedavisinde Gelecekteki Genetik ve Genomik Gelişmeler: Genetik ve genomik araştırmalardaki gelecekteki ilerlemelerin, uygulanabilir mutasyonların belirlenmesini iyileştirerek ve hedefe yönelik tedavilerin yelpazesini genişleterek kanser tedavisini daha da geliştirmesi beklenmektedir. Devam eden yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin gelişimi, tümörlerin kapsamlı bir şekilde profillemesini kolaylaştırarak tedavi yanıtlarını etkileyebilecek nadir genetik varyantların belirlenmesine olanak sağlayacaktır (Stamp, Gordon, Childers, & Childers, 2019). Ayrıca, genomik, transkriptomik ve proteomik verileri birleştiren çoklu omik yaklaşımların entegrasyonu, tümör biyolojisi ve heterojenliği hakkında daha derin iç görüler sağlaması ve nihayetinde daha etkili tedavi stratejilerine rehberlik etmesi beklenmektedir (Kluwe, 2016). Kanser genomik anlayışı geliştikçe, yüksek riskli bireyler için daha erken tespit ve müdahale imkanı sağlayacak popülasyon bazlı genetik tarama potansiyeli de artacaktır (Luo, Liu, & Zhao, 2023).

6.2.Yapay Zeka ve Veri Analitiği İle Kanser Genetiği: Yapay zeka ve veri analitiğinin kanser genetiğine entegrasyonu, kanser araştırmaları ve tedavisinde çığır açmaktadır. Yapay zeka algoritmaları, genomik çalışmalardan, klinik denemelerden ve elektronik sağlık kayıtlarından elde edilen büyük veri setlerini analiz ederek, desenleri ortaya çıkarmak ve sonuçları öngörmek için kullanılmaktadır. Örneğin, genetik profillere dayalı olarak kanser yatkınlığı ve tedavi yanıtlarını tahmin etmek için makine öğrenimi modelleri geliştirilmiş olup, bu da tedavi kararlarının hassasiyetini artırmaktadır (Mostavi, Chiu, Huang, & Chen, 2020). Ayrıca, yapay zeka, karmaşık genomik verilerin yorumlanmasında klinisyenlere yardımcı olarak, belirsiz öneme sahip varyantlarla ilişkili zorlukların üstesinden gelmelerini sağlamaktadır (Scott et al., 2020).

6.3.Yeni Tedavi Yöntemleri ve Hedefler: Yeni tedavi yöntemleri ve hedeflerin keşfi, kanser tedavisini ilerletmenin kritik bir yönüdür. İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi yenilikler, giderek daha fazla genetik iç görülerle şekillenmekte ve tümörlerdeki moleküler değişiklikleri özel olarak hedef alan ilaçların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Vysotskaia et al., 2020). Örneğin, *PALB2* ve *BRCA1/2* gibi genlerdeki spesifik mutasyonların tespiti, meme ve over kanserlerinde hasta sonuçlarını önemli ölçüde iyileştiren hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır (Vysotskaia et al., 2020). Ayrıca, nanopartikül tabanlı ilaç taşıma sistemlerinin kullanımı, mevcut tedavilerin etkinliğini artırırken yan etkileri en aza indirmek için umut verici bir strateji olarak ortaya çıkmaktadır (Jain, Jain, Jain, Khatik, & Veer Kohli, 2019). Bu yenilikçi yaklaşımlar, genetik bilgiden yararlanarak kanser tedavisini iyileştiren yeni terapötik hedefler ve yöntemler üzerinde sürekli araştırma yapmanın önemini vurgulamaktadır.

Referanslar

- Abida, W., Cyrta, J., Heller, G., Prandi, D., Armenia, J., Coleman, I., et al. (2019). Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116(23), 11428-11436.
- Agiannitopoulos, K., Papadopoulou, E., Tsaousis, G. N., Pepe, G., Kampouri, S., Patsea, E., et al. (2020). Report of a germline double heterozygote in MSH2 and PALB2. *Mol Genet Genomic Med*, 8(10), e1242.
- Altoum, S. M., Al-Mahayri, Z. N., & Ali, B. R. (2023). Antihypertensives associated adverse events: a review of mechanisms and pharmacogenomic biomarkers available evidence in multi-ethnic populations. *Front Pharmacol*, 14, 1286494.
- Aristei, C., Perrucci, E., Ali, E., Marazzi, F., Masiello, V., Saldi, S., et al. (2021). Personalization in Modern Radiation Oncology: Methods, Results and Pitfalls. Personalized Interventions and Breast Cancer. *Front Oncol*, 11, 616042.
- Chakravarty, D., Gao, J., Phillips, S. M., Kundra, R., Zhang, H., Wang, J., et al. (2017). OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*, 2017.
- Chen, M., & Zhao, H. (2019). Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics*, 13(1), 34.
- Coffee, B., Cox, H. C., Kidd, J., Sizemore, S., Brown, K., Manley, S., et al. (2017). Detection of somatic variants in peripheral blood lymphocytes using a next generation sequencing multigene pan cancer panel. *Cancer Genet*, 211, 5-8.
- Ding, L., Bailey, M. H., Porta-Pardo, E., Thorsson, V., Colaprico, A., Bertrand, D., et al. (2018). Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics. *Cell*, 173(2), 305-320.e310.
- Fang, Y., Su, Z., Xie, J., Xue, R., Ma, Q., Li, Y., et al. (2017). Genomic signatures of pancreatic adenosquamous carcinoma (PASC). *J Pathol*, 243(2), 155-159.
- Febbraro, T., Robison, K., Wilbur, J. S., Laprise, J., Bregar, A., Lopes, V., et al. (2015). Adherence patterns to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for referral to cancer genetic professionals. *Gynecol Oncol*, 138(1), 109-114.
- Giri, V. N., Shimada, A., & Leader, A. E. (2021). Predictors of Population Awareness of Cancer Genetic Tests: Implications for Enhancing Equity in Engaging in Cancer Prevention and Precision Medicine. *JCO Precis Oncol*, 5.
- Goldman, M. J., Zhang, J., Fonseca, N. A., Cortés-Ciriano, I., Xiang, Q., Craft, B., et al. (2020). A user guide for the online exploration and visualization of PCAWG data. *Nat Commun*, 11(1), 3400.

- Hancock, K. J., Hsu, W., & Klimberg, V. S. (2020). The Clinical Versatility of Next-Generation Sequencing in Colorectal Cancer. *Am J Biomed Sci Res*, 7(6), 548-550.
- Hemmati, M. A., Monemi, M., Asli, S., Mohammadi, S., Foroozanmehr, B., Haghmorad, D., et al. (2024). Using New Technologies to Analyze Gut Microbiota and Predict Cancer Risk. *Cells*, 13(23).
- Heo, M. H., Kim, H. K., Lee, H., Kim, K. M., Lee, J., Park, S. H., et al. (2017). The Clinical Impact of c-MET Over-Expression in Advanced Biliary Tract Cancer (BTC). *J Cancer*, 8(8), 1395-1399.
- Hofree, M., Shen, J. P., Carter, H., Gross, A., & Ideker, T. (2013). Network-based stratification of tumor mutations. *Nat Methods*, 10(11), 1108-1115.
- Jain, A., Jain, R., Jain, S., Khatik, R., & Veer Kohli, D. (2019). Minicapsules encapsulating nanoparticles for targeting, apoptosis induction and treatment of colon cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 47(1), 1085-1093.
- Klapproth, E., Dickreuter, E., Zakrzewski, F., Seifert, M., Petzold, A., Dahl, A., et al. (2018). Whole exome sequencing identifies mTOR and KEAP1 as potential targets for radiosensitization of HNSCC cells refractory to EGFR and β 1 integrin inhibition. *Oncotarget*, 9(26), 18099-18114.
- Kluwe, L. (2016). Assessing Specificity of Anticancer Drugs In Vitro. *J Vis Exp*(109), e53752.
- LaDuca, H., Polley, E. C., Yussuf, A., Hoang, L., Gutierrez, S., Hart, S. N., et al. (2020). A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med*, 22(2), 407-415.
- Lan, T., Que, H., Luo, M., Zhao, X., & Wei, X. (2022). Genome editing via non-viral delivery platforms: current progress in personalized cancer therapy. *Mol Cancer*, 21(1), 71.
- Lassen, U. N., Makaroff, L. E., Stenzinger, A., Italiano, A., Vassal, G., Garcia-Foncillas, J., et al. (2021). Precision oncology: a clinical and patient perspective. *Future Oncol*, 17(30), 3995-4009.
- Lee, J., Kim, S. T., Kim, K., Lee, H., Kozarewa, I., Mortimer, P. G. S., et al. (2019). Tumor Genomic Profiling Guides Patients with Metastatic Gastric Cancer to Targeted Treatment: The VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discovery*, 9(10), 1388-1405.
- Lee, S. G. (2023). Molecular Target and Action Mechanism of Anti-Cancer Agents. *Int J Mol Sci*, 24(9).
- Li, T., Li, R., Dong, X., Shi, L., Lin, M., Peng, T., et al. (2021). Integrative Analysis of Genome, 3D Genome, and Transcriptome Alterations of Clinical Lung Cancer Samples. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 19(5), 741-753.
- Luo, M., Liu, Y., & Zhao, M. (2023). Identifying the Common Cell-Free DNA Biomarkers across Seven Major Cancer Types. *Biology (Basel)*, 12(7).

- Manea, I., Iacob, R., Iacob, S., Cerban, R., Dima, S., Oniscu, G., et al. (2023). Liquid biopsy for early detection of hepatocellular carcinoma. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1218705.
- Mano, H. (2020). Cancer genomic medicine in Japan. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 96(7), 316-321.
- Mansur, A., Zhang, F., & Lu, C. Y. (2022). Genetic Testing and/or Counseling for Colorectal Cancer by Health Insurance Type. *J Pers Med*, 12(7).
- Matsuno, Y., Hyodo, M., Suzuki, M., Tanaka, Y., Horikoshi, Y., Murakami, Y., et al. (2021). Replication-stress-associated DSBs induced by ionizing radiation risk genomic destabilization and associated clonal evolution. *iScience*, 24(4), 102313.
- Mostavi, M., Chiu, Y. C., Huang, Y., & Chen, Y. (2020). Convolutional neural network models for cancer type prediction based on gene expression. *BMC Med Genomics*, 13(Suppl 5), 44.
- Mouw, K. W. (2017). DNA Repair Pathway Alterations in Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*, 9(4).
- Pazarentzos, E., & Bivona, T. G. (2015). Adaptive stress signaling in targeted cancer therapy resistance. *Oncogene*, 34(45), 5599-5606.
- Piñeiro-Yáñez, E., Reboiro-Jato, M., Gómez-López, G., Perales-Patón, J., Troulé, K., Rodríguez, J. M., et al. (2018). PanDrugs: a novel method to prioritize anticancer drug treatments according to individual genomic data. *Genome Med*, 10(1), 41.
- Powell, K., Rakestraw, J., Gupta, S., Shou, W., Lee, K., & Leitner, O. (2022). Following NCCN guidelines within one hospital system in the United States: Comparison between cancer centers and genetic counselor utilization. *J Genet Couns*, 31(2), 356-363.
- Rodon, J., Soria, J. C., Berger, R., Miller, W. H., Rubin, E., Kugel, A., et al. (2019). Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med*, 25(5), 751-758.
- Scott, D., Friedman, S., Telli, M. L., & Kurian, A. W. (2020). Decision Making About Genetic Testing Among Women With a Personal and Family History of Breast Cancer. *JCO Oncol Pract*, 16(1), e37-e55.
- Sethi, N., MacLennan, K., Wood, H. M., & Rabbitts, P. (2016). Past and future impact of next-generation sequencing in head and neck cancer. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E2395-2402.
- Stadtmauer, E. A., Fraietta, J. A., Davis, M. M., Cohen, A. D., Weber, K. L., Lancaster, E., et al. (2020). CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*, 367(6481).
- Stamp, M. H., Gordon, O. K., Childers, C. P., & Childers, K. K. (2019). Painting a portrait: Analysis of national health survey data for cancer genetic counseling. *Cancer Med*, 8(3), 1306-1314.

- Takeda, M., Sakai, K., Takahama, T., Fukuoka, K., Nakagawa, K., & Nishio, K. (2019). New Era for Next-Generation Sequencing in Japan. *Cancers (Basel)*, 11(6).
- Tao, Z., Wang, S., Wu, C., Wu, T., Zhao, X., Ning, W., et al. (2023). The repertoire of copy number alteration signatures in human cancer. *Brief Bioinform*, 24(2).
- Thakker, S., Loeb, S., Giri, V. N., Bjurlin, M. A., & Matulewicz, R. S. (2023). Attitudes, Perceptions, and Use of Cancer-based Genetic Testing Among Healthy U.S. Adults and Those With Prostate or Breast/Ovarian Cancer. *Urol Pract*, 10(1), 26-32.
- Tobalina, L., Armenia, J., Irving, E., O'Connor, M. J., & Forment, J. V. (2021). A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance. *Ann Oncol*, 32(1), 103-112.
- Vidula, N., Rich, T. A., Sartor, O., Yen, J., Hardin, A., Nance, T., et al. (2020). Routine Plasma-Based Genotyping to Comprehensively Detect Germline, Somatic, and Reversion BRCA Mutations among Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 26(11), 2546-2555.
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127), 1546-1558.
- Vysotskaia, V., Kaseniit, K. E., Bucheit, L., Ready, K., Price, K., & Johansen Taber, K. (2020). Clinical utility of hereditary cancer panel testing: Impact of PALB2, ATM, CHEK2, NBN, BRIP1, RAD51C, and RAD51D results on patient management and adherence to provider recommendations. *Cancer*, 126(3), 549-558.
- Wu, P., Li, T., Li, R., Jia, L., Zhu, P., Liu, Y., et al. (2017). 3D genome of multiple myeloma reveals spatial genome disorganization associated with copy number variations. *Nat Commun*, 8(1), 1937.
- Yaeger, R., & Corcoran, R. B. (2019). Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*, 9(3), 329-341.
- Yaeger, R., Kotani, D., Mondaca, S., Parikh, A. R., Bando, H., Van Seventer, E. E., et al. (2019). Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*, 25(23), 7089-7097.
- Yap, T. A., Ashok, A., Stoll, J., Mauer, E., Nepomuceno, V. M., Blackwell, K. L., et al. (2022). Prevalence of Germline Findings Among Tumors From Cancer Types Lacking Hereditary Testing Guidelines. *JAMA Netw Open*, 5(5), e2213070.
- Yoshioka, K. I., Kusumoto-Matsuo, R., Matsuno, Y., & Ishiai, M. (2021). Genomic Instability and Cancer Risk Associated with Erroneous DNA Repair. *Int J Mol Sci*, 22(22).



CHAPTER 9

SHAPING MODERN ANALYTICAL CHEMISTRY: THE ROLE OF GREEN CHEMISTRY

*Fatma Betül DİLMEN¹,
Tuğrul Çağrı AKMAN²*

¹ Faculty of Pharmacy, Erzincan Binali Yildirim University, Erzincan, 24100, Türkiye

² Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Erzincan Binali Yildirim University, Erzincan, 24100, Türkiye
eczcagri87@gmail.com

1. Introduction

The safety of laboratory personnel and environmental considerations are often inadequately addressed in the design of analytical procedures. During the 1990s, the generation of substantial chemical waste, particularly in environmental assessments, adversely impacted human and ecological health. In many instances, the chemicals used in tests were shown to be more detrimental and hazardous than the compounds under examination. Given that environmental concerns are currently paramount in contemporary society, it is inevitable that environmental analytical studies be conducted from an environmentally benign perspective (Armenta et al., 2008).

Analytical chemistry and other branches of chemistry must give serious thought to how their work could affect people and the planet. As a result of this realization, laboratories must take greater care in managing their chemical waste and must take steps to ensure that no chemical residues end up in municipal garbage systems, where they might cause water contamination. Nevertheless, a major concern is the efficient disposal of such wastes since the buildup of massive amounts of hazardous waste poses severe management and environmental issues. Within this framework, Green Analytical Chemistry (GAC) has arisen as a movement to find alternatives to harmful processes. By providing realistic methods for the efficient treatment of waste and residues, GAC aspires to supply cleaner and more ecologically benign options (Armenta et al., 2019; Tobiszewski et al., 2010).

1.1. Green chemistry

Green Chemistry is defined as an approach to the design of chemical products and processes that aims to reduce or completely eliminate the production and use of hazardous substances (Tobiszewski et al., 2010). This concept was first put forward in the early 1990s and was shaped about twenty years ago. Since then, many government programs and initiatives have been implemented in the field of Green Chemistry, especially under the leadership of countries such as the USA, the UK and Italy. These studies have gained wide acceptance at the international level and have formed the basis of sustainable design (McDonough et al., 2003).

Green Chemistry is an innovation field that aims to ensure sustainability at the molecular level and is expected to be integrated into all industrial sectors. It has created a wide area of influence beyond research laboratories, from industry to education, from environmental awareness to the general public (P. Anastas & Eghbali., 2010). This approach has made it possible for chemists to develop new products and processes that do not harm human health and the environment, and that can also be economically profitable, within the framework of twelve basic principles (P. T. Anastas & Warner, 2000).

1.2. Green analytical chemistry

Analytical chemistry stands out as a critical tool in the control and verification of green chemistry. It plays a pivotal role in evaluating the environmental footprint of chemical products and technologies, ensuring their adherence to the core principles of sustainability and ecological responsibility (P. Anastas & Eghbali., 2010).

Recent innovations in the field of analytical method development focus on making sample preparation devices smaller and more portable, designing extraction techniques that completely eliminate or minimize the use of solvents, and preferring low-toxicity solvents.

The twelve principles of GAC are accepted as a guideline that promotes environmentally friendly applications in analytical procedures (Sajid et al., 2022). In this direction, analytical chemistry plays a fundamental role in the development of environmentally friendly, sustainable, and safe chemical processes and becomes an integral part of green chemistry. The integration of analytical chemistry with green chemistry is of great importance in terms of reducing environmental impacts and protecting human health. As a result, these two disciplines work in harmony and make significant contributions to the development and dissemination of sustainable chemistry applications (P. T. Anastas & Warner, 2000).

1.3. Sustainability

The concept of sustainability first emerged in the field of forest management with the understanding of using resources without depletion and over time it became an approach to protecting other natural resources. With the use of the term “Nachhaltigkeit” in 1713, humanity’s awareness of protecting natural resources increased (Wilderer, 2007). While Thomas Malthus drew attention to the pressure of population growth on natural resources, Harold Hotelling emphasized that the economic value of resources should be balanced by considering the benefits of future generations (Ike, 1984)(Fukuyama, 2019). The 1987 Brundtland Report defined sustainable development as a model that meets today’s needs while also considering the needs of the future and made this concept a global priority (Hotelling, 1931). Sustainable development aims to protect natural and man-made capital, develop alternatives such as renewable energy and absolutely protect non-substitutable resources such as biodiversity (Kuhlman & Farrington, 2010). In parallel with sustainability, green chemistry aims to use environmentally sensitive, harmless processes and materials. It develops new technologies by protecting natural resources and without polluting the environment. At this point, green chemistry has become a fundamental element of sustainable development by contributing to both the efficient use of resources and the protection of the environment with more environmentally friendly processes (Płotka-Wasyłka et al., 2018).

2. The Concept of Green Chemistry

2.1. Historical Development and First Applications of Green Chemistry

Even though the sustainability movement has helped green chemistry advance significantly over the past 20 years, same strategies have been used in other fields previously (Chen et al., 2020). While the importance of chemical products in industrial applications increased with the Industrial Revolution, the uncontrolled use of toxic and harmful chemicals posed serious threats to the environment and human health. This situation gained wider awareness with Rachel Carson's book *Silent Spring* (1962). This work, which addressed the environmental effects of pesticides, was accepted as the starting point of the modern environmental movement (Carson, 2015).

In this process, the establishment of the Environmental Protection Agency (EPA) in the USA in 1970 was an important turning point in terms of the formalization of the green chemistry movement. The EPA defined green chemistry as the design of chemical products and processes in a way that reduces the use and production of toxic substances. As the importance of the concept of sustainability increased in the 1980s, environmental movements began to focus on the prevention of pollution rather than its control. The establishment of the US Office of Pollution Prevention and Toxic Substances in 1988 and research on alternative synthetic routes encouraged environmentally friendly chemical designs (Bodlalo et al., 2013).

The Pollution Prevention Act, adopted in 1990, initiated a radical change in environmental policy and adopted a pollution prevention approach. In the early 1990s, the term "green chemistry" became widespread and the concept of sustainable chemistry became a fundamental principle in all areas of chemical science. These developments placed significant responsibilities on chemists and scientists in the design and implementation of environmentally friendly processes, reinforcing the importance of green chemistry as one of the fundamental building blocks of sustainable development (Bodlalo et al., 2013).

2.2. The Importance of Green Chemistry in Education

Green chemistry has taken shape in the last thirty years as a result of the need for sustainable practices and has increasingly found a place in education. In order to provide students with the basic principles in this field, it is of great importance to add green chemistry courses to undergraduate and graduate curricula. The "Introduction to Green Chemistry" course was first given at Carnegie Mellon University, and then a doctoral program on green chemistry was started at the University of Massachusetts. The Green Chemistry Institute (GCI), founded in 1997, has taken on a leading role in research, education and public awareness studies in green chemistry.

2.3. The Popularization of Green Chemistry

The Green Chemistry journal, published by the Royal Society of Chemistry in 1999, provided an important platform for researchers in this field, and in 2000, a collaboration was established between Analytical Chemistry Society (ACS) and GCI. This collaboration paved the way for the establishment of new journals, conferences, awards and research centers around the world. Green chemistry covers not only chemical toxicity; it also covers many sustainability elements such as waste reduction, energy saving, use of renewable raw materials and recycling. This approach ensures that chemistry is integrated with ecological, social and economic responsibilities (Płotka-Wasyłka et al., 2018).

Increasing environmental regulations and awareness have encouraged the application of green chemistry principles in the chemical sector. These practices focus on goals such as reducing the use of hazardous chemicals, developing sustainable alternatives instead of non-renewable raw materials and designing environmentally friendly processes. Green chemistry, supported by innovative technologies, has the potential to provide both economic gain and environmental protection (Nasrollahzadeh & Mohaddeseh, 2021). Moreover, it is not a single scientific discipline but also leads to the development of innovative research based on chemical, social and ecological responsibilities (Bodlalo et al., 2013; Carlisle, 1972).

Green chemistry principles aim to minimize environmental damage by preventing pollution at its source. In line with this goal, it is aimed at using safer alternatives instead of toxic substances and to optimize processes in a way that requires less energy. Thus, green chemistry offers both an economic and environmental solution in the construction of a sustainable future (Nasrollahzadeh & Mohaddeseh, 2021).

2.4. The Twelve Principles of Green Chemistry

While scientific and technological developments in the second half of the 20th century provided significant increases in economic growth and living standards, these advances also led to serious environmental problems such as climate change, damage to the ozone layer, and the accumulation of organic pollutants (Abdussalam-Mohammed et al., 2020a). These problems have revealed the need to establish a sustainable balance between the use of natural resources, economic growth, and environmental protection. In recent years, with increasing environmental awareness, interest in “green” and “sustainable” technologies has increased rapidly.

The turning point in the field of green chemistry occurred in 1998 with the 12 basic principles defined by Anastas and Warner in their book *Green Chemistry: Theory and Practice* (P. Anastas & Eghbali., 2010). These

principles provide a comprehensive framework that includes the goals of reducing toxicity, increasing efficiency, encouraging the use of renewable raw materials, and minimizing environmental impacts at every stage of chemical processes. Green chemistry aims to develop environmentally friendly solutions based on the principles of sustainability and harmlessness at every stage of the life cycle of chemical products (P. T. Anastas & Warner, 2000). These principles are briefly discussed below.

2.4.1. Preventing Waste

Preventing waste generation is much healthier than cleaning it up afterwards. Materials that have not gained value and energy used inefficiently are considered waste and can harm the environment in different ways depending on their toxicity, nature, amount or release method (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b).

12 billion tons of waste and 300 million tons of hazardous waste are produced in the USA every year, and the chemical industry creates 70% of this waste, creating a huge environmental impact. In the past, this industry and chemists preferred to collect and process only existing waste, ignoring the waste generated during production instead of preventing waste. However, with the adoption of green chemistry in the following years, it was aimed to stop the generation of waste that harms the environment and to reduce waste production as much as possible (Jukić & Đaković, 2004).

Although it is not always possible to prevent waste production in chemical processes, solutions should be developed to efficiently evaluate the wastes that are generated (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b). The E-factor, developed by Roger Sheldon in 1992, is used as a metric that measures the amount of waste produced per kilogram of product and helps evaluate the environmental sustainability of production processes (P. Anastas & Eghbali., 2010; R. A. Sheldon, 2016). However, due to the limited availability of natural resources and the inefficiency of chemical reactions, completely eliminating waste production has been a very difficult goal in practice (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b).

2.4.2. Atomic Economy

In 1990, Barry Trost introduced the concept of synthetic efficiency and coined the term atom economy (AE) (Trost, 1991, 1995). Atom economy is a metric that measures the rate at which all materials used in a chemical reaction are incorporated into the final product. This approach is directly related to the efficient use of resources and the reduction of waste. While AE is used to calculate the theoretical efficiency of a reaction, it does not take into account factors such as solvents and excipients. However, it is an effective tool for comparing processes and assessing resource efficiency in advance (R. A. Sheldon, 2007).

In line with the principles of green chemistry, more comprehensive metrics such as the E-factor and Process Mass Density (PMI) have been developed to better measure environmental impacts (Jimenez-Gonzalez et al., 2011; Roschangar et al., 2015). In particular, the E-factor provides a more realistic assessment by including all waste generated in multi-step chemical processes. In an ideal chemical process, the E-factor should be close to zero, and the PMI close to one (Ma et al., 2010). In recent years, the pharmaceutical industry has adopted these principles, achieving significant reductions in E-factors and achieving both environmental and economic benefits. These developments highlight the potential of green chemistry in achieving zero waste (R. A. Sheldon, 2016).

2.4.3. Less Hazardous Chemical Syntheses

Less hazardous chemical syntheses are an important approach that makes industrial processes more sustainable and environmentally friendly in line with the principles of green chemistry (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b). These methods aim to reduce both waste and energy consumption by encouraging the use of biological enzymes and environmentally friendly alternatives instead of toxic chemicals (P. Anastas & Eghbali., 2010). These innovative approaches, which increase economic efficiency while minimizing the environmental impacts of chemical production, are shaping the future of industrial chemistry (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b).

The use of biological enzymes in chemical syntheses forms the basis of an environmentally friendly and energy-saving approach. Enzymes are biological catalysts that accelerate chemical reactions and operate at lower temperatures and pressures (March, 1977). This reduces energy costs and makes production processes more environmentally friendly. In addition, the use of safe alternatives such as carbon dioxide instead of toxic chemicals increases environmental sustainability. The use of environmentally friendly solvents instead of harmful solvents eliminates solvent-related waste, making processes safer and cleaner (Chiacchio et al., 2009).

Methods such as cascade and tandem reactions eliminate the need for processing intermediate products by performing chemical transformations in a single process (Nicolaou et al., 2003). These processes provide economic and environmental benefits by reducing both energy and material consumption. It also prevents the formation of unwanted byproducts, providing a more efficient and waste-free production process (P. Anastas & Eghbali., 2010; Kobayashi & Jørgensen, 2002).

As a result, less hazardous chemical syntheses play a critical role in achieving the zero-waste goal of green chemistry. The high selectivity of enzymes prevents the formation of byproducts other than the targeted products and makes processes more efficient (R. A. Sheldon, 2016).

These approaches enable the chemical industry to achieve its sustainability goals while offering significant environmental and economic gains (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b).

2.4.4. Safe Solvents

Solvents are an important focus in green chemistry research because they both cause mass waste and have negative effects on the environment and human health (R. A. Sheldon, 2005). The toxic, flammable and corrosive nature of traditional solvents causes air, water and soil pollution, increases occupational safety risks and causes accidents. In addition, the recovery and reuse of these solvents often requires energy-intensive methods and carries the risk of cross-contamination (Constable et al., 2002).

To solve these problems, chemists have developed more environmentally friendly alternatives such as solvent-free systems, water, supercritical fluids and ionic liquids (M. Abraham & Moens, 2002; Arai et al., 2002; Kerton & Marriott, 2013; Li & Chan, 2007). Ideally, performing processes without using any solvents is seen as the most effective solution in terms of both reducing waste and energy consumption. However, this approach usually requires that reactions be carried out with new chemical processes that require special design (Kerton & Marriott, 2013).

2.4.5. Designing Safer Chemicals

In the design of chemical products, minimizing toxicity and preserving functionality is a fundamental goal. This process requires the integration of disciplines such as chemistry, toxicology and environmental science. Producing safer chemicals aims to strike a balance between performance and toxicity, as well as the development of compounds that are not carcinogenic, mutagenic, or neurotoxic is also important (Ivanković et al., 2017). This principle encourages the use of effective and environmentally friendly alternatives to toxic substances. For example, the use of compounds that do not harm the environment while affecting target organisms in pesticides or the use of the non-toxic Sea-Nine product instead of highly toxic organic tin-based substances are examples of this approach (R. A. Sheldon, 2018).

Sustainable solutions in chemical design have brought about environmentally friendly innovations. For example, oxidant activators have been developed that enable the use of hydrogen peroxide instead of ozone-depleting chlorine bleaches in paper production. In addition, polymers based on polyphenylene sulfone (PPSU) used in aircraft and underground trains are new generation engineering plastics that combine environmental, mechanical and flame retardant properties. Such innovations have enabled significant progress in chemical processes, protecting both human health and the environment (Hill & Brady, 1976; Ivanković et al., 2017).

2.4.6. Design for Energy Efficiency

The depletion of petroleum resources and the increasing need for energy have increased the tendency towards sustainable and renewable energy sources. Green chemistry aims to reduce energy barriers and design transformations that can take place at low temperatures so that chemical reactions consume less energy by accepting unused energy as a waste. These approaches reduce environmental impacts as well as increasing energy efficiency (P. T. Anastas & Warner, 2000; Horváth & Anastas, 2007). At the same time, the development of renewable energy sources such as biofuels, solar energy, wind, hydroelectric, geothermal and hydrogen fuel cells is of great importance (Dietrich et al., 2003; Laughton, 1990). Green chemists work on transformations that provide energy efficiency and materials and systems that support the use of renewable energy sources (P. Anastas & Eghbali., 2010).

Solar energy is one of the most important alternatives that can replace petroleum in the search for sustainable energy. The development of chemical systems that convert sunlight into electrical energy, especially organic solar cells, attracts attention. The success of these high-efficiency cells depends on the design of materials that can convert light into current (Brédas et al., 2009). Another innovative solution is Proton Exchange Membrane (PEM) fuel cells. The development of these cells, which produce energy using hydrogen and oxygen gases, is progressing especially with catalysts and hydrogenase enzymes. However, the flammable and explosive properties of hydrogen necessitate a careful approach to the safety of this technology (Tye et al., 2005).

2.4.7. Analysis

The main goal of green chemistry is to eliminate waste production in chemical processes. However, the analysis methods used can make it difficult to achieve this goal (Keith et al., 2007). GAC encourages analysis methods that both produce less waste and minimize environmental impacts. Instantaneous monitoring of reactions is a great advantage in terms of preventing accidents, saving energy, and preventing the formation of unwanted by-products by providing rapid intervention in processes. These approaches include reducing not only chemical transformations but also the environmental impact of analytical devices (Öztürk, 2016).

The environmental impacts of materials used in the production of analytical devices are a critical issue for green chemistry and engineering. For example, replacing mercury electrodes with carbon-based nanotubes and nanofibers provides an environmentally friendly alternative, reducing toxicity problems (P. Anastas & Eghbali., 2010). Green chemists and engineers aim to ensure that both analysis processes and the devices used com-

ply with environmental sustainability principles. In this way, it becomes possible to develop chemical processes that are both safe and environmentally friendly (Vamvakaki et al., 2006).

2.4.8. Reducing Derivatives (By-Product Formation)

In chemical processes, unnecessary derivatization processes, such as the use of protecting groups or physical/chemical modifications, should be reduced or avoided as much as possible due to the need for extra reagents and waste production. Instead of such processes, it is recommended to prefer more sustainable methods and biological syntheses. Especially in industrial processes, approaches that reduce environmental impacts and minimize energy consumption are of great importance (Ivanković et al., 2017).

In this direction, the development of hydroquinones and bis-(N,N-di-alkyl)terephthalamides in a non-covalent co-crystal form has provided a successful and environmentally friendly solution. This method prevented unnecessary waste generation and increased energy efficiency without making any changes to the hydroquinone structure. Such innovative approaches support both environmental and economic sustainability of chemical processes (Abdussalam-Mohammed et al., 2020a; P. T. Anastas & Warner, 2000).

2.4.9. Catalysis

Catalytic methods are a more environmentally friendly and efficient alternative to traditional stoichiometric chemical methods (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b). Stoichiometric methods require high amounts of reagents, energy and raw materials, while generally producing excess waste and causing environmental damage. In contrast, catalytic processes operate with fewer reagents, reduce energy consumption and minimize waste generation. These methods, which operate efficiently at low temperatures and pressures, contribute to sustainable production processes and provide chemical transformations that do not harm the environment (R. Sheldon et al., 2007).

Biocatalysis offers transformations using natural or modified enzymes, with low energy requirements and environmentally friendly conditions. These processes generally take place in environmentally friendly environments such as water, at room temperature and atmospheric pressure (Bommarius & Riebel-Bommarius, 2004). Enzymes allow purer products to be obtained with high selectivity, while reducing energy consumption and waste. Biocatalysis is increasingly preferred in biotechnology and sustainable production processes and plays a critical role in reducing environmental impacts (R. A. Sheldon, 2016).

2.4.10. Biodegradation

This principle aims to ensure that chemical products become biodegradable at the end of their life without harming the environment. Chemicals should be designed to degrade naturally without turning into harmful substances, and materials that can be recycled back into production should be preferred. This approach aims to both reduce environmental pollution and make waste management more efficient (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b).

However, developing biodegradable materials is a challenging process. Research shows that some chemical structures (such as branched chains, halogenated groups) are more persistent in the environment and should be avoided. Instead, using groups that can be easily degraded by common enzymes such as esters or amides allows for the design of environmentally friendly and rapidly degradable products. Such solutions constitute an important step towards sustainable chemistry (Nendza, 2012).

2.4.11. Pre-Accident Protection

Substances used in chemical processes must be carefully selected to prevent accidents and ensure safety in the workplace. Environmentally friendly and safe alternatives such as supercritical CO₂ are preferred over toxic, explosive and flammable substances (Abdussalam-Mohammed et al., 2020b). The Chemical Accident Prevention and Clean Air Act emphasizes that identifying and assessing hazards is a fundamental step in preventing accidents. Major accidents such as Bhopal and Love Canal have highlighted the importance of safe designs and have shown that the use of toxic and hazardous substances should be avoided (Stellman, 1998).

The serious consequences of these hazards were brought to the agenda again with the butyllithium accident in USA in 2009. A process involving this highly flammable substance led to the death of a research assistant. This tragic incident reminded the scientific community once again of the need to develop safe chemical alternatives. Reducing risks in the design of chemicals is essential for sustainable and safe production processes (Kemsley, 2009).

2.4.12. Use of Renewable Raw Materials

The risk of depletion of oil and natural gas has made it necessary to turn to renewable alternatives for both material and energy sources (Kamm et al., 2006). Biomass is the largest renewable raw material source on our planet and is obtained from materials such as wood, agricultural products, and agricultural waste. This source offers an important alternative for environmentally friendly production processes. Renewable materials obtained from biomass include substances such as cellulose, lignin, chitin, and starch (Kamm et al., 2006).

Lignin, which was used for energy production as a waste of the paper and cellulose industry for years, has now gained value in additives and chemical production. Chitin, on the other hand, is used as a by-product of the seafood industry, in water treatment and biomedical fields (Hu, 2002). The reuse of these biotechnological wastes increases the potential of biomass, creating an important resource that can replace petroleum-based raw materials. Green chemistry processes, on the other hand, support this transformation and aim to develop more efficient solutions for sustainable production. When designing a green chemistry process, it is generally not possible to meet all twelve principles simultaneously; however, the aim is to apply as many principles as possible in the synthesis stages. The twelve principles have recently been summarized under the more useful and memorable acronym “PRODUCTIVELY” (S. L. Y. Tang et al., 2005). (Table 1)

Table 1: *Principles of green chemistry*

P-Prevent wastes
R-Renewable materials
O-Omit derivatization steps
D-Degradable chemical products
U-Use safe synthetic methods
C-Catalytic reagents
T-Temperature, Pressure ambient
I-In-Process Monitoring
V-Very few auxiliary substances
E- E-factor, maximize feed in product
L-Low toxicity of chemical products
Y-Yes it's safe

2.5. Disadvantages of Green Chemistry

The aim of green chemistry is to design chemical products and processes that reduce or eliminate harmful substances. However, achieving this goal is faced with difficulties such as time, cost and lack of knowledge. In particular, switching from old and traditional products to “green” products or designing new processes is often difficult and expensive. In addition, the lack of sufficient recognition of existing alternative chemical compounds and the lack of consensus on materials considered safe make it difficult to effectively implement green chemistry. High costs and lack of knowledge hinder the success of green chemistry in practice (Abdusalam-Mohammed et al., 2020a; P. Anastas & Eghbali., 2010).

Although ionic liquids are seen as the future of green chemistry, they are generally not considered “green” when all twelve principles are taken into account. Although they prevent the release of harmful vapors into the

environment with their low vapor pressure, they carry the risk of mixing with nature due to their water solubility. This situation limits the environmentally friendly potential of ionic liquids and is among the disadvantages of green chemistry. Therefore, it is important to increase research by considering environmental effects in order to develop safer and more sustainable alternatives for green chemistry (Ivanković et al., 2017; Schuur et al., 2021).

2.6. Green Chemistry Applications

2.6.1. Sustainable Industrial Transformation with Green Chemistry

Green Chemistry is a field that aims to build a sustainable future, and the methods developed in this field allow for the commercialization of environmentally friendly innovative ideas (Mason et al., 2007). From small businesses to large companies, the industry is taking strategic steps towards sustainability by adopting green chemistry principles. For example, between 2004 and 2013, the US pharmaceutical industry reduced its use of volatile organic compounds by 50% and reduced its chemical waste by 7% thanks to green chemistry applications (Ratti, 2020).

The effects of green chemistry are also evident in the rise of bioplastics. The production of plastics with renewable raw materials offers an important solution to reduce environmental problems (Shen et al., 2009). While Utrecht University's research supports the rapidly growing market for bioplastics, companies are also turning to bioplastics instead of plastics. Large companies such as Wal-Mart prefer bioplastics in packaging, which shows the commercial success of green chemistry (Neebe, 2020).

2.6.2. Examples of Environmentally Friendly Innovations

- ***Use of Bioplastics in Mobile Phones:*** Nokia has adopted an eco-friendly approach and manufactured phone cases and phones using 50% bioplastic. P&G has also aimed to reduce environmental impacts by using greener alternatives to PVC (Lucà, 2019).

- ***Hair Dye Production:*** Warner Babcock Green Chemistry Institute has developed a non-toxic plant-based eco-friendly hair dye called "Hair-print" (Ratti, 2020).

- ***Ibuprofen Synthesis:*** BASF has developed a more efficient and eco-friendly method compared to traditional Ibuprofen synthesis, with atomic efficiency almost doubled (Bonnet et al., 2014).

- ***Letermovir Synthesis:*** Merck has significantly improved yields and environmental impacts by applying green chemistry principles in the production of the antiviral drug Letermovir (Humphrey et al., 2016).

- **Pregabalin Synthesis:** Pfizer has reduced solvent and raw material usage by 90% and 50% in the synthesis of Pregabalin using biocatalysts (Martinez et al., 2008).

- **Ranitidine Synthesis:** RCHEM Pvt. Ltd. has developed an eco-friendly and cost-effective process for green synthesis of Ranitidine by converting harmful dimethylsulfide into safer dimethylsulfoxide (Bora et al., 2002).

- **Plastic Manufacturing:** Newlight Technologies is producing eco-friendly Aircarbon™ biodegradable plastic using methane gas emissions (Simpson, 2013).

- **Dyeing Technology:** A Netherlands-based start-up has developed a water-free supercritical carbon dioxide dyeing technology that saves water and energy (Hasanbeigi & Price, 2012).

- **Green Solvents:** Elevance Renewable Sciences offers eco-friendly alternatives for industrial applications with green solvents produced from biological sources (Wypych, 2019).

- **Firefighting Foam Manufacturing:** Solberg Company has reduced environmental impacts by designing eco-friendly RE-HEALING firefighting foam with non-fluorinated surfactants (*Presidential Green Chemistry Challenge: 2014 Designing Greener Chemicals Award | US EPA*, n.d.).

- **Catalyst Technology to Transform Exhaust Gases:** A team of scientists has developed an efficient catalyst that converts harmful nitrogen oxides into less harmful nitrous oxide (Wang et al., 2012).

2.6.3. Current Studies in the Field of Green Chemistry

The study by Nienhueser, Ian Andrew and Yueming Qiu has shown that electric vehicle drivers show great interest and preference for renewable energy due to environmental concerns (Nienhueser & Qiu, 2016). It has been stated that the use of charging infrastructure will increase with renewable energy and that users are willing to pay more for this service, which will increase the revenue and profit of charging companies. In addition, the use of wind energy offers a sustainable and environmentally friendly solution by significantly reducing emissions. This represents an approach that is compatible with the goals of green chemistry in terms of energy efficiency and renewable resource use.

The study by Abraham, Stachow and Du evaluated cinnamon oil as an effective and economical source for teaching green chemistry principles in organic chemistry laboratories. Cinnamon oil obtained by hydrodistillation emphasizes the use of biobased compounds and contributes to the develop-

ment of basic organic chemistry skills such as chromatography and spectroscopy. The antimicrobial activity of cinnamon oil together with the applicability of environmentally friendly microscale methods demonstrates the pharmaceutical potential of these compounds. The study supports the understanding of green chemistry by emphasizing the importance of sustainable chemistry in education (L. Abraham et al., 2020).

Rashtbari and his team synthesized eco-friendly PPAC-ZnO and PPAC-nZVI nanocomposites from pomegranate peel to develop effective adsorbents for Cephalexin (CEX) removal. These materials obtained by ultrasonic processing exhibited chemical and monolayer adsorption mechanisms and behaved in accordance with Langmuir isotherm and pseudo-second order kinetic model. PPAC-nZVI showed higher adsorption capacity and reuse efficiency than PPAC-ZnO. The study provides a low-cost, sustainable and efficient solution for CEX removal from wastewater (Rashtbari et al., 2020).

Mosalman Haghighi and Firozjahi investigated the enhancement of oil recovery in oil reservoirs by combining a new green surfactant containing dodecanoylglucosamine with smart water. The study showed that the surfactant reduces surface tension and changes the wetting properties, while smart water improves recovery by reducing the contact angle with ion modifications. This combination was more effective compared to brine solutions and provided higher oil recovery in core flow tests. Recovery saves some of the oil from being wasted, thus designing processes that do not harm the environment and using resources more efficiently (Mosalman Haghighi & Mohsenatabar Firozjahi, 2020).

The study by Huang et al. showed that biochar and vegetation improved the hydraulic performance of soils in green roofs. Biochar increased the water holding capacity and saturation hydraulic conductivity of soils, while vegetated soils extended the water flow delay time. The results show that biochar is an effective material for green roof substrate and offers significant benefits to environmental health (Huang et al., 2020).

The study by Sani et al. showed that nanobiochar (Nano-BC) is an important tool for sustainable agriculture, environment and circular bioeconomy. Nano-BC provides a suitable habitat for microorganisms while improving soil health and supporting plant growth. However, more research is needed on the absorption capacity, ecotoxicity and environmental impacts of Nano-BC and the optimization of production processes. These findings contribute to a greener future by providing environmentally friendly solutions for waste management, biodegradation, use of renewable raw materials and energy efficiency (Sani et al., 2023).

The study of Yahaya et al. demonstrated that microextraction methods have significant potential for GAC. Liquid phase and solid phase microextraction offer environmentally friendly alternatives with lower solvent consumption, higher energy efficiency, and lower waste production compared to classical methods. However, the need to replace toxic solvents with safer options reveals that the greenness of these methods is open to improvement. These findings emphasize that microextraction methods can be a fundamental tool for environmentally friendly solutions (Yahaya et al., 2024).

In a study published by Kajal et al. in 2024, the synthesis of pyrimidine derivatives as potential anti-cancer agents was examined using green chemistry approaches. In the review, which evaluated the studies between 2013 and 2023, it was stated that environmentally friendly and economical synthesis methods could be used to obtain large amounts of product both rapidly and with high efficiency. In addition, the anticancer activities of these derivatives against human tumor cell lines were comprehensively discussed. It was emphasized that green chemistry principles encourage the use of less hazardous and sustainable chemical methods in the synthesis of pyrimidine derivatives. These approaches aim to increase sustainability in the chemical sector while reducing environmental impacts (Kajal et al., 2024).

In the study conducted by Veer Singh et al. in 2024, a thermodynamic and kinetic study was conducted to reduce toxic heavy metal ions in water by environmentally friendly methods. The study emphasized the negative effects of heavy metal ions mixing into water on the environment and health and stated that traditional water treatment methods produce high costs and secondary pollutants. In contrast, the biosorption method has emerged as an environmentally friendly, low-cost and sustainable alternative. Biosorption has been identified as an effective method that can be used in the design of wastewater treatment systems and has significant potential in removing heavy metal ions from water. The study examined the effectiveness of this method and provided guidance for future research. In addition, the biosorption method makes significant progress in the field of green chemistry thanks to less energy consumption and prevention of the formation of secondary pollutants (Singh et al., 2024).

In light of these studies, the main strategies and advantages of Green Chemistry are summarized in Table 2.

Table 2: *Green Chemistry Key Strategies and Advantages*

Basic Strategies	Advantages
Miniaturization	To down size scale of reagent consume and waste generated
Automation	To reduce the environmental risks and exposition to dangerous substances and to allow waste detoxification steps
Energy Saving	To improve energy efficiency in non spontaneous processes
Consumables Saving	To avoid the use of single use plastic consumables
On-Line Waste Treatment	Reduce costs and avoid toxic residues accumulation

2.7. Green Chemistry Perspective in Analytical Chemistry

Environmental concerns began to gain attention in the field of analytical chemistry in 1995 with an editorial published in the journal *Analyst*, which addressed the issues of miniaturization, encapsulation and reagent substitution (de La Guardia & Ruzicka, 1995). The environmental friendliness of analytical methods has become a fundamental element in selecting the most appropriate tools for solving analytical problems today. In the field of GAC, one of the greatest challenges has been to determine how environmentally friendly the methods used are. Various scientific studies have developed different tools to assess the environmental impact of methods and to determine their degree of compliance with the principles of green chemistry (Armenta et al., 2019). (Table 3)

Table 3. *Essential Tools for Greening Analytical Methods*

Chemometrics	Miniaturization	Automation
Enhances the information obtained from the analytical signals	Reduces reagents and sample consumed	Reduces reagents consumed
Provides multiparametric data	Reduces waste generation	Deletes cleaning steps
Removes the need for specific methods for determining each parameter	Minimizes risks for operators	Reduces waste generation
Improves the capability of remote sensing methodology		Favours on-line waste treatment

2.7.1. Development of Assessment Criteria for GAC

The assessment of green analytical methods first began in 2002 with the *National Environmental Methods Index* (NEMI) criteria. These criteria assessed the persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) properties of reagents, whether the processes were hazardous or corrosive, and the waste generated (Keith et al., 2005). In 2009, D. Raynie and J.L. Driver updated

these criteria by adding energy consumption, which became an important parameter in green analytical assessments (Raynie & Driver, 2009).

Later, S. Garrigues and M. de la Guardia replaced NEMI with a scale represented by red, yellow and green colors. This color coding system provided a more visual and understandable way to assess the environmental impact of analytical processes (Young & Raynie, 2011).

In 2012, A. Gałuszka and his team developed the Eco-scale method and the penalty points system for assessing analytical methods. This method scores analytical processes according to ideal green standards, taking into account factors such as the type of reagents, energy consumption, use of hazardous substances and waste generation (Gałuszka et al., 2012).

In 2018, a new criterion called *Green Analytical Procedure Index* (GAPI) was proposed. GAPI is a system that evaluates the entire analytical process, from sample collection to final analysis, inspired by NEMI and Eco-scale criteria. This system classifies the green character of the analyses into red, yellow and green categories, allowing a more comprehensive consideration of environmental impacts (Wasyłka, Płotka, 181 C.E.).

2.7.2. Direct Measurement and the Ideal Goal of GAC

The ideal goal in GAC is to be able to make direct measurements on unprocessed samples. This approach aims to obtain maximum information without any physical or chemical manipulation of the sample. Remote sensing techniques can also contribute to this goal. However, sample preparation is often unavoidable due to reasons such as sample complexity or low concentration of the analyzed compound. Pre-treatments are necessary to accurately determine the target analyte, especially in cases such as bioavailability (Ziegler et al., 2009).

2.7.3. Sample Preparation and Environmental Challenges

In 2007, L.H. Keith and colleagues proposed that ideal green analytical methods should operate without sample pre-treatment. However, the low threshold values for biological effects of environmental pollutants have shown that sample preparation is still necessary to obtain accurate measurements from dilute samples. Furthermore, since most analytical instruments work better with liquid or dissolved samples, extraction or solubilization of the target compound is often necessary (Keith et al., 2007).

2.7.4. Time and Resource Consumption of Sample Preparation

In 2008, J. Namiesnik and P. Szefer reported that sample extraction and preparation are the most time and resource consuming steps of analytical procedures (Namieśnik & Szefer, 2008). In 2009, M. Tobiszewski and his team identified sample preparation as the most contaminating step

in analysis. This highlights the need to make sample preparation processes more sustainable in terms of GAC (Tobiszewski et al., 2009).

Traditional extraction methods, due to the intensive use of energy and organic solvents, both harm the environment and pose a risk to laboratory workers. Therefore, it has become necessary to switch to faster, less energy-consuming and environmentally friendly methods. Modern technologies such as ultrasound, high-pressure systems and microwave heating increase extraction efficiency, shorten process times and reduce solvent consumption. Factors such as temperature control increase process accuracy, while these innovations, which minimize environmental impacts, also play a critical role in cost savings (Armenta et al., 2019).

2.8. Alternative Green Extraction Methods

In order to achieve high sensitivity and accuracy in the analysis of solid samples, extraction is often mandatory. This process aims to dissolve the target analyte in the solvent and provide pre-concentration. GAC aims to reduce energy consumption and increase energy efficiency in this process. Modern extraction techniques performed under high temperature and pressure increase both efficiency and significantly reduce solvent consumption and process time (Armenta et al., 2019).

In liquid samples, one of the most common green strategies is the miniaturization of Liquid-Liquid Extraction methods. This method minimizes waste production by reducing the amount of sample and solvent. Techniques such as single drop liquid-liquid extraction (S. Tang et al., 2018), dispersive liquid-liquid microextraction (Mousavi et al., 2018) and membrane-based microextraction (Venson et al., 2019) offer environmentally friendly options that can be directly applied to the analysis of complex samples. In addition, innovative solvents such as surfactant-based systems (Pacheco-Fernández et al., 2018), ionic liquids (Rykowska et al., 2018) and deep eutectic solvents (Pacheco-Fernández & Pino, 2019) stand out as sustainable alternatives to traditional solvents. These developments provide both environmental and operational benefits and offer significant contributions to the green chemistry approach.

The miniaturization of solid phase extraction (SPE) methods offers a significant innovation in green extraction strategies. Techniques such as solid phase microextraction, stir bar sorbent extraction and in-syringe microextraction have significantly reduced both solvent and sample consumption. In addition, the use of biomimetic smart materials in solid sorbents has enabled the development of highly selective extraction methods and simplified analytical processes. For example, sorbents coated with limited access materials selectively extract target analytes while excluding macromolecules and increasing the reuse of sorbents. Magnetic materials

have made SPE faster and more practical, eliminating the need for vacuum manifolds and centrifuges in traditional methods. In addition, the online integration of SPE with chromatography and spectroscopy increases the environmental friendliness of the processes by combining the extraction and analysis steps (Armenta et al., 2019).

Another innovation for making analytical processes more sustainable is the reduction of the number of analyzed samples. Environmental monitoring studies, particularly those involving air and water pollution, are increasingly relying on passive samplers. Active sampling methods provide short-term data but require a large number of analyses. In contrast, passive samplers provide data from hours to weeks, providing a longer-term and more comprehensive analysis. These methods consume less energy and represent a more sustainable analytical approach (Guardia & Armenta, 2016).

3. CONCLUSION

Today, environmental challenges have made sustainable solutions such as the use of renewable energy sources, waste reduction, protection of natural resources and life cycle analyses a necessity. In this setting, green chemistry is becoming increasingly important, not just for environmental reasons, but also for economic and social benefits. This discipline, which reduces the use of hazardous substances, increases energy efficiency and reduces costs, plays a critical role in the construction of a sustainable future.

Green chemistry is pioneering revolutionary developments especially in the pharmaceutical and biotechnology sectors. While more products are obtained and less waste is produced with new processes, the simplification of chemical reactions and the use of innovative technologies provide both environmental and economic benefits. Green chemistry, which offers solutions to critical problems such as global warming, sustainable agriculture, energy needs and waste management, paves the way for the development of environmentally friendly procedures and chemicals.

Innovative techniques such as liquid phase and solid phase micro-extraction developed in recent years have made it possible to implement more environmentally friendly processes in analytical chemistry by greatly reducing solvent consumption and waste generation. These methods offer sustainable alternatives to large-scale extraction techniques, while minimizing energy consumption and reducing environmental impacts. Green analytical metrics such as NEMI and GAPI stand out as important tools for assessing the environmental impacts of these processes. However, in the future, the inclusion of additional environmental factors such as carbon footprint, water use, integration of renewable resources and recycling will enable more comprehensive assessments.

The impact of green chemistry on analytical processes is not limited to environmental benefits. This approach provides economic savings and energy efficiency in laboratories, while accelerating the transition to more sustainable technologies in industrial applications. It is expected that microextraction techniques will replace large-scale methods and become a standard practice in laboratories. In addition, supporting these processes with regulatory frameworks will encourage industrial professionals to adopt environmentally friendly methods and make sustainability applicable on a wider scale.

As a result, the green chemistry perspective not only ensures the reduction of environmental impacts in analytical chemistry, but also allows for the redesign of scientific and industrial processes in a more innovative, economical and efficient way. Green chemistry will play an indispensable role in future scientific research and technological transformations; It will continue to be a strong guide for humanity in its goals of protecting the environment, reducing costs and using resources efficiently.

REFERENCES

- Abdussalam-Mohammed, W., Ali, A. Q., & Errayes, A. O. (2020a). Chemical Methodologies Green Chemistry: Principles, Applications, and Disadvantages. *Chemical Methodologies*, 4, 408–423. <https://doi.org/10.33945/SAMI/CHEMM.2020.4.4>
- Abdussalam-Mohammed, W., Ali, A. Q., & Errayes, A. O. (2020b). Green chemistry: principles, applications, and disadvantages. *Chem. Methodol. Green Chemistry: Principles, Applications, and Disadvantages. Chem. Methodol.*, 4(4), 408–423.
- Abraham, L., Stachow, L., & Du, H. (2020). Cinnamon Oil: An Alternate and Inexpensive Resource for Green Chemistry Experiments in Organic Chemistry Laboratory. *Journal of Chemical Education*, 97(10), 3797–3805. <https://doi.org/10.1021/ACS.JCHEMED.0C00851>
- Abraham, M., & Moens, L. (2002). Clean solvents: alternative media for chemical reactions and processing. American Chemical Society. *Clean Solvents: Alternative Media for Chemical Reactions and Processing. American Chemical Society.*
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: principles and practice. *Green Chemistry: Principles and Practice.*, 39(1), 301–312.
- Anastas, P. T., & Warner, J. C. (2000). Green Chemistry: Theory and Practice. *Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press.* <https://doi.org/10.1093/oso/9780198506980.001.0001>
- Arai, Y., Sako, T., & Takebayashi, Y. (2002). Reactions in Supercritical Fluids. *Supercritical Fluids*, 347–435. https://doi.org/10.1007/978-3-642-56238-9_6
- Armenta, S., Garrigues, S., Esteve-Turrillas, A., F., & de la Guardia, M. (2019). Green extraction techniques in green analytical chemistry. *Green Extraction Techniques in Green Analytical Chemistry. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 248–253.
- Armenta, S., Salvador Garrigues, & Guardia, M. de la. (2008). Green analytical chemistry. *Green Analytical Chemistry. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27, 497–511.
- Bodlalo, L. H., Sabbaghan, M. J., & Emam, S. M. R. (2013). A comparative study in green chemistry education curriculum in America and China. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 90, 288–292.
- Bommarius, A. S., & Riebel-Bommarius, B. R. (2004). Biocatalysis: fundamentals and applications. John Wiley & Sons. *Biocatalysis: Fundamentals and Applications. John Wiley & Sons.*
- Bonnet, P., Pigamo, A., Bernard, D., & Olivier-Bourbigou, H. (2014). Ionic Liquid and Petrochemistry: A Patent Survey. *Wiley Blackwell* 6, 9781118438, 1–37. <https://doi.org/10.1002/9781118839706.CH1>

- Bora, U., Chaudhuri, M. K., & Dehury, S. K. (2002). Green chemistry in Indian context—Challenges, mandates and chances of success. *Green Chemistry in Indian Context—Challenges, Mandates and Chances of Success. Current Science*, 82(12), 1427–1436.
- Brédas, J. L., Norton, J. E., Cornil, J., & Coropceanu, V. (2009). Molecular understanding of organic solar cells: The challenges. *Accounts of Chemical Research*, 42(11), 1691–1699. <https://doi.org/10.1021/AR900099H>
- Carlisle, A. (1972). The United Nations Conference on The Human Environment Stockholm 1972. *The Forestry Chronicle*, 48(3), 118–118. <https://doi.org/10.5558/TFC48118-3>
- Carson, R. (2015). Silent spring. *Silent Spring. In Thinking about the Environment. Routledge*, 150–155.
- Chen, T. L., Kim, H., Pan, S. Y., Tseng, P. C., Lin, Y. P., & Chiang, P. C. (2020). Implementation of green chemistry principles in circular economy system towards sustainable development goals: Challenges and perspectives. *Science of The Total Environment*, 716, 136998. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.136998>
- Chiacchio, U., Padwa, A., & Romeo, G. (2009). Cycloaddition Methodology: A Useful Entry Towards Biologically Active Heterocycles. *Current Organic Chemistry*, 13(5), 422–447. <https://doi.org/10.2174/138527209787582268>
- Constable, D., Curzons, A., Chemistry, V. C.-G., & 2002, U. (2002). Metrics to ‘green’ chemistry—which are the best?. Green Chemistry. *Metrics to ‘Green’ Chemistry—Which Are the Best?. Green Chemistry*, 4(6), 521–527.
- de La Guardia, M., & Ruzicka, J. (1995). Guest editorial. Towards environmentally conscientious analytical chemistry through miniaturization, containment and reagent replacement. *Guest Editorial. Towards Environmentally Conscientious Analytical Chemistry through Miniaturization, Containment and Reagent Replacement. Analyst*, 120(2), 17N–17N.
- Dietrich, P., Büchi, F., Tsukada, A., Bärtschi, M., Kötz, R., Scherer, G. G., & Gastegger, H. A. (2003). Hy. Power—A technology platform combining a fuel cell system and a supercapacitor. *Handbook of fuel cells—fundamentals, technology and applications. Hy. Power—A Technology Platform Combining a Fuel Cell System and a Supercapacitor. Handbook of Fuel Cells—Fundamentals, Technology and Applications*, 1184–1198.
- Fukuyama, F. (2019). State building in Solomon islands. *State Building in Solomon Islands*.
- Gałaszka, A., Migaszewski, Z. M., Konieczka, P., & Namieśnik, J. (2012). Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. *Analytical Eco-Scale for Assessing the Greenness of Analytical Procedures. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 37, 61–72.
- Guardia, M. de la, & Armenta, S. (2016). The quality of air. *The Quality of Air. Elsevier*.

- Hasanbeigi, A., & Price, L. (2012). A review of energy use and energy efficiency technologies for the textile industry. *A Review of Energy Use and Energy Efficiency Technologies for the Textile Industry. Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 16(6), 3648–3665.
- Hill, H. W., & Brady, D. G. (1976). Properties, environmental stability, and molding characteristics of polyphenylene sulfide. *Polymer Engineering & Science*, 16(12), 831–835. <https://doi.org/10.1002/PEN.760161211>
- Horváth, I. T., & Anastas, P. T. (2007). Introduction: Green chemistry. *Chemical Reviews*, 107(6), 2167–2168. <https://doi.org/10.1021/CR0783784>
- Hotelling, H. (1931). The Economics of Exhaustible Resources. *Journal of Political Economy*, 39(2), 137–175. <https://doi.org/10.1086/254195>
- Hu, T. (2002). Chemical modification, properties, and usage of lignin. New York: Kluwer academic/Plenum publishers. *Chemical Modification, Properties, and Usage of Lignin. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.*, 81–82.
- Huang, S., Garg, A., Mei, G., Huang, D., Chandra, R. B., & Sadasiv, S. G. (2020). Experimental study on the hydrological performance of green roofs in the application of novel biochar. *Hydrological Processes*, 34(23), 4512–4525. <https://doi.org/10.1002/HYP.13881>
- Humphrey, G. R., Dalby, S. M., Andreani, T., Xiang, B., Luzung, M. R., Song, Z. J., Shevlin, M., Christensen, M., Belyk, K. M., & Tschaen, D. M. (2016). Asymmetric synthesis of letermovir using a novel phase-Transfer-catalyzed aza-michael reaction. *Organic Process Research and Development*, 20(6), 1097–1103. <https://doi.org/10.1021/ACS.OPRD.6B00076>
- Ike, D. N. (1984). The System of Land Rights in Nigerian Agriculture. *American Journal of Economics and Sociology*, 43(4), 469–480. <https://doi.org/10.1111/J.1536-7150.1984.TB01875.X>
- Ivanković, A., Dronjić, A., Bevanda, A. M., & Talić, S. (2017). Review of 12 principles of green chemistry in practice. *International Journal of Sustainable and Green Energy. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. International Journal of Sustainable and Green Energy*, 6(3), 39–48.
- Jimenez-Gonzalez, C., Ponder, S., C., Broxterman, B., Q., Manley, & B., J. (2011). C. Jimenez-Gonzalez, C. S. Ponder, Q. B. Broxterman... - Google Akademik. *Org. Process Res. Dev*, 1, 912.
- Jukić, M., & Đaković, S. (2004). Ž. Filipović-Kovačević i J. Vorkapić-Furač. *Kem. Ind.*, Ž. Filipović-Kovačević i J. Vorkapić-Furač. *Kem. Ind.*, 53, 217–224.
- Kajal, K., Shakya, R., Rashid, M., Nigam, V., Kurmi, B. D., Gupta, G. D., & Patel, P. (2024). Recent green chemistry approaches for pyrimidine derivatives as a potential anti-cancer agent: An overview (2013–2023). *Recent Green Chemistry Approaches for Pyrimidine Derivatives as a Potential Anti-Cancer Agent: An Overview (2013–2023). Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 101374, 37.

- Kamm, B., Gruber, P. R., & Kamm, M. (2006). Biorefineries-industrial processes and products (Vol. 2). Weinheim: Wiley-VCH. *Biorefineries-Industrial Processes and Products (Vol. 2). Weinheim: Wiley-VCH.*
- Keith, L. H., Brass, H. J., Sullivan, D. J., Boiani, J. A., & Alben, K. T. (2005). An introduction to the national environmental methods index. *Environmental Science and Technology*, 39(8). <https://doi.org/10.1021/ES053241L>
- Keith, L. H., Gron, L. U., & Young, J. L. (2007). Green analytical methodologies. *Chemical Reviews*, 107(6), 2695–2708. <https://doi.org/10.1021/CR068359E>
- Kemsley, J. N. (2009). Learning from UCLA. Chem. Eng. News. *Learning from UCLA. Chem. Eng. News*, 87(31), 29–34.
- Kerton, F., & Marriott, R. (2013). Alternative solvents for green chemistry. *Alternative Solvents for Green Chemistry. Royal Society of Chemistry*, 20.
- Kobayashi, S., & Jørgensen, K. A. (2002). Cycloaddition reactions in organic synthesis. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. John Wiley & Sons.*
- Kuhlman, T., & Farrington, J. (2010). What is sustainability? *What Is Sustainability?*, 2(11), 3436–3448.
- Laughton, M. (1990). Renewable energy sources: Watt committee: Report number 22. CRC Press. *Renewable Energy Sources: Watt Committee: Report Number 22. CRC Press.*
- Li, C., & Chan, T. (2007). Comprehensive organic reactions in aqueous media. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media. John Wiley & Sons.*
- Lucà, F. (2019). Successful sustainability strategy: Procter & gamble case. Award-Winning Case Studies. *Successful Sustainability Strategy: Procter & Gamble Case. Award-Winning Case Studies.*
- Ma, K., S., Gruber, J., Davis, C., Newman, L., Gray, D., Wang, A., & Sheldon, R. A. (2010). A green-by-design biocatalytic process for atorvastatin intermediate. *A Green-by-Design Biocatalytic Process for Atorvastatin Intermediate. Green Chemistry*, 12, 81–86.
- March, J. (1977). Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. New York: McGraw-Hill*, 825.
- Martinez, C. A., Hu, S., Dumond, Y., Tao, J., Kelleher, P., & Tully, L. (2008). Development of a chemoenzymatic manufacturing process for Pregabalin. *Organic Process Research and Development*, 12(3), 392–398. <https://doi.org/10.1021/OP7002248>
- Mason, B. P., Price, K. E., Steinbacher, J. L., Bogdan, A. R., & McQuade, T. D. (2007). Greener approaches to organic synthesis using microreactor technology. *Chemical Reviews*, 107(6), 2300–2318. <https://doi.org/10.1021/CR050944C>

- McDonough, W., Braungart, M., Anastas, P. T., & Zimmerman, J. B. (2003). Peer Reviewed: Applying the Principles of Green Engineering to Cradle-to-Cradle Design. *Environmental Science & Technology*, 37(23), 434A-441A. <https://doi.org/10.1021/ES0326322>
- Mosalman Haghighi, O., & Mohsenatabar Firozjahi, A. (2020). An experimental investigation into enhancing oil recovery using combination of new green surfactant with smart water in oil-wet carbonate reservoir. *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology*, 10(3), 893–901. <https://doi.org/10.1007/S13202-019-0741-7>
- Mousavi, L., Tamiji, Z., & Khoshayand, M. R. (2018). Applications and opportunities of experimental design for the dispersive liquid–liquid microextraction method—A review. *Applications and Opportunities of Experimental Design for the Dispersive Liquid–Liquid Microextraction Method—A Review*. *Talanta*, 190, 335–356.
- Namieśnik, J., & Szefer, P. (2008). Preparing samples for analysis—the key to analytical success. *Preparing Samples for Analysis—the Key to Analytical Success*. *Ecological Chemistry and Engineering*, 15(2), 167–244.
- Nasrollahzadeh, M., & Mohaddeseh, S. (2021). An introduction to green chemistry. *Biopolymer-Based Metal Nanoparticle Chemistry for Sustainable Applications: Volume 1: Classification, Properties and Synthesis*, 1(1), 3–130.
- Neebe, K. (2020). Sustainability at Walmart: Success over the Long Haul. *Journal of Applied Corporate Finance*, 32(2), 64–71. <https://doi.org/10.1111/JACF.12405>
- Nendza, M. (2012). Structure—Activity Relationships in Environmental Sciences. *Structure—Activity Relationships in Environmental Sciences*. *Springer Science & Business Media*, 6.
- Nicolaou, K. C., Montagnon, T., & Snyder, S. A. (2003). Tandem reactions, cascade sequences, and biomimetic strategies in total synthesis. Chemical communications. *Tandem Reactions, Cascade Sequences, and Biomimetic Strategies in Total Synthesis*. *Chemical Communications*, 5, 551–564.
- Nienhueser, I. A., & Qiu, Y. (2016). Economic and environmental impacts of providing renewable energy for electric vehicle charging—A choice experiment study. *Economic and Environmental Impacts of Providing Renewable Energy for Electric Vehicle Charging—A Choice Experiment Study*. *Applied Energy*, 180, 256–268.
- Öztürk, P. (2016). Studies on all polymeric oxidation methods (Master's thesis, Middle East Technical University). *Studies on All Polymeric Oxidation Methods (Master's Thesis, Middle East Technical University)*.
- Pacheco-Fernández, I., & Pino, V. (2019). Green solvents in analytical chemistry. *Green Solvents in Analytical Chemistry*. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 18, 42–50.

- Pacheco-Fernández, I., Pino, V., Ayala, J. H., & Afonso, A. M. (2018). Guanidinium ionic liquid-based surfactants as low cytotoxic extractants: Analytical performance in an in-situ dispersive liquid-liquid microextraction method for. *Guanidinium Ionic Liquid-Based Surfactants as Low Cytotoxic Extractants: Analytical Performance in an in-Situ Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Method for Determining Personal Care Products*. *Journal of Chromatography A*, 1559, 102–111.
- Plotka-Wasyłka, J., Kurowska-Susdorf, A., Sajid, M., de la Guardia, M., Namieśnik, J., & Tobiszewski, M. (2018). Green Chemistry in Higher Education: State of the Art, Challenges, and Future Trends. *ChemSusChem*, 11(17), 2845–2858. <https://doi.org/10.1002/cssc.201801109>
- Presidential Green Chemistry Challenge: 2014 Designing Greener Chemicals Award* | US EPA. (n.d.).
- Rashtbari, Y., Hazrati, S., Azari, A., Afshin, S., Fazlzadeh, M., & Vosoughi, M. (2020). A novel, eco-friendly and green synthesis of PPAC-ZnO and PPA-C-nZVI nanocomposite using pomegranate peel: Cephalexin adsorption experiments. *A Novel, Eco-Friendly and Green Synthesis of PPAC-ZnO and PPAC-NZVI Nanocomposite Using Pomegranate Peel: Cephalexin Adsorption Experiments, Mechanisms, Isotherms and Kinetics*. *Advanced Powder Technology*, 31(4), 1612–1623.
- Ratti, R. (2020). Industrial applications of green chemistry: Status, Challenges and Prospects. *SN Applied Sciences*, 2(2). <https://doi.org/10.1007/S42452-020-2019-6>
- Raynie, D., & Driver, J. L. (2009). 13th green chemistry and Engineering conference. Washington, DC. *13th Green Chemistry and Engineering Conference*. Washington, DC.
- Roschangar, F., Sheldon, R. A., & Senanayake, C. H. (2015). Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry—the Green Aspiration Level™ concept. *Overcoming Barriers to Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry—the Green Aspiration Level™ Concept*. *Green Chemistry*, 17(2), 752–768.
- Rykowska, I., Ziemblińska, J., & Nowak, I. (2018). Modern approaches in dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) based on ionic liquids: A review. *Modern Approaches in Dispersive Liquid-Liquid Microextraction (DLLME) Based on Ionic Liquids: A Review*. *Journal of Molecular Liquids*, 259, 319–339.
- Sajid, M., Plotka-, J., & Wasyłka. (2022). Green analytical chemistry metrics: A review. *Green Analytical Chemistry Metrics: A Review*, *Talanta*, 238, 123046.
- Sani, M. N. H., Amin, M., Siddique, A. B., Nasif, S. O., Ghaley, B. B., Ge, L., ..., & Yong, J. W. H. (2023). Waste-derived nanobiochar: a new avenue towards sustainable agriculture, environment, and circular bioeconomy. *Waste-Derived Nanobiochar: A New Avenue towards Sustainable Agriculture*,

Environment, and Circular Bioeconomy. Science of the Total Environment, 166881.

- Schuur, B., Brouwer, T., & Sprakel, L. M. J. (2021). Recent Developments in Solvent-Based Fluid Separations. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 12*, 573–591. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-CHEMBIOENG-102620-015346>
- Sheldon, R. A. (2005). Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry. Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art. Green Chemistry, 7*(5), 267–278.
- Sheldon, R. A. (2007). The E factor: fifteen years on. *Green Chemistry. The E Factor: Fifteen Years on. Green Chemistry, 9*(12), 1273–1283.
- Sheldon, R. A. (2016). Green chemistry and resource efficiency: towards a green economy. *Green Chemistry and Resource Efficiency: Towards a Green Economy. Green Chemistry, 18.11*, 3180–3183.
- Sheldon, R. A. (2018). Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering, 6*(1), 32–48. <https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.7B03505>
- Sheldon, R., Arends, I., & Hanefeld, U. (2007). Green chemistry and catalysis. *Green Chemistry and Catalysis.*
- Shen, L., Haufe, J., & Patel, M. K. (2009). Product overview and market projection of emerging bio-based plastics PRO-BIP 2009. Report for European polysaccharide network of excellence (EPNOE) and European bioplastics. *Product Overview and Market Projection of Emerging Bio-Based Plastics PRO-BIP 2009. Report for European Polysaccharide Network of Excellence (EPNOE) and European Bioplastics, 243*, 1–245.
- Simpson, R. (2013). Lighting control: technology and applications. Routledge. *Lighting Control: Technology and Applications. Routledge.* <https://doi.org/10.4324/9780080926766/LIGHTING-CONTROL-ROBERT-SIMPSON>
- Singh, V., Ahmed, G., Vedika, S., Kumar, P., Chaturvedi, S. K., Rai, S. N., ..., & Kumar, A. (2024). Toxic heavy metal ions contamination in water and their sustainable reduction by eco-friendly methods: isotherms, thermodynamics and kinetics study. *Toxic Heavy Metal Ions Contamination in Water and Their Sustainable Reduction by Eco-Friendly Methods: Isotherms, Thermodynamics and Kinetics Study. Scientific Reports, 14*(1), 7595.
- Stellman, J. (1998). Encyclopaedia of occupational health and safety. International Labour Organization. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. International Labour Organization.*
- Tang, S. L. Y., Smith, R. L., & Poliakov, M. (2005). Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY. *Green Chemistry, 7*(11), 761–762. <https://doi.org/10.1039/B513020B>

- Tang, S., Qi, T., Ansah, P. D., Fouemina, J. C. N., Shen, W., Basheer, C., & Lee, H. K. (2018). Single-drop microextraction. *Single-Drop Microextraction. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 108, 306–313.
- Tobiszewski, M., Mechlińska, A., & Namieśnik, J. (2010). Green analytical chemistry--theory and practice. *Chemical Society Reviews*, 39(8), 2869–2878. <https://doi.org/10.1039/b926439f>
- Tobiszewski, M., Mechlińska, A., Zygmunt, B., & Namieśnik, J. (2009). Green analytical chemistry in sample preparation for determination of trace organic pollutants. *Green Analytical Chemistry in Sample Preparation for Determination of Trace Organic Pollutants. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(8), 943–951.
- Trost, B. M. (1991). The atom economy - A search for synthetic efficiency. *Science*, 254(5037), 1471–1477. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1962206>
- Trost, B. M. (1995). Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(3), 259–281. <https://doi.org/10.1002/ANIE.199502591>
- Tye, J. W., Hall, M. B., & Darensbourg, M. Y. (2005). Better than platinum? Fuel cells energized by enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(47), 16911–16912. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0508740102>
- Vamvakaki, V., Tsagaraki, K., & Chaniotakis, N. (2006). Carbon nanofiber-based glucose biosensor. *Analytical Chemistry*, 78(15), 5538–5542. <https://doi.org/10.1021/AC060551T>
- Venson, R., Korb, A. S., & Cooper, G. (2019). A review of the application of hollow-fiber liquid-phase microextraction in bioanalytical methods—A systematic approach with focus on forensic toxicology. *A Review of the Application of Hollow-Fiber Liquid-Phase Microextraction in Bioanalytical Methods—A Systematic Approach with Focus on Forensic Toxicology. Journal of Chromatography B*, 1108, 32–53.
- Wang, W., McCool, G., Kapur, N., Yuan, G., Shan, B., Nguyen, M., Graham, U. M., Davis, B. H., Jacobs, G., Cho, K., & Hao, X. (2012). Mixed-phase oxide catalyst based on mn-mullite (Sm, Gd)Mn₂O₅ for NO oxidation in diesel exhaust. *Science*, 337(6096), 832–835. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1225091>
- Wasyłka, Płotka, J. (181 C.E.). A new tool for the evaluation of the analytical procedure: Green Analytical Procedure Index. *A New Tool for the Evaluation of the Analytical Procedure: Green Analytical Procedure Index. Talanta*, 204–209.
- Wilderer, P. A. (2007). Sustainable water resource management: The science behind the scene. *Sustainability Science*, 2(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/S11625-007-0022-0>

- Wypych, G. (2019). Databook of green solvents. *Databook of Green Solvents*. Elsevier.
- Yahaya, N., Mohamed, A. H., Miskam, M., Keyon, A. S. A., Loh, S. H., Zain, N. N. M., & Sajid, M. (2024). Green analytical chemistry metrics for evaluation of microextraction methods: Fascinating or essential tools in real-world applications? *Green Analytical Chemistry Metrics for Evaluation of Microextraction Methods: Fascinating or Essential Tools in Real-World Applications?*. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 117587.
- Young, J. L., & Raynie, D. E. (2011). Challenges in Green analytical chemistry. RSC Green Chem. *Challenges in Green Analytical Chemistry*. RSC Green Chem, 44–62.
- Ziegler, S., Woodward, R. C., Iu, H. H. C., & Borle, L. J. (2009). Current sensing techniques: A review. *Current Sensing Techniques: A Review*. *IEEE Sensors Journal*, 9(4), 354–376.