



Erken Laktasyon Döneminde Uygulanan Refleksolojinin VEGF, Endostatin, MMP ve Thrombospondin Düzeylerine Etkisinin Biyosensör Aracılığı ile Ölçülmesi

Hülya Demirci^{1,a} Seval Cambaz Ulaş^{2,b} Aslı Göker^{2,c} Umut Kökbaş^{3,d}
Levent Kayrın^{4,e} Zuhal Demirtaş^{2,f} Funda Kosova^{5,g}

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi- Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Manisa, Türkiye.

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Manisa, Türkiye.

³Çukurova Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Adana, Türkiye.

⁴Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Girne, KKTC.

⁵Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa, Türkiye.

^aORCID: 0000-0003-3712-6013

^bORCID: 0000-0002-1580-850X

^cORCID: 0000-0001-8168-2610

^dORCID: 0000-0003-4028-3458

^eORCID: 0000-0002-8751-3129

^fORCID: 0009-0008-9129-6164

^gORCID: 0000-0001-8070-5067

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

seval.cambaz@cbu.edu.tr

Başvuru/Submitted: 13/01/2025

1. Revizyon/ 1st Revised: 10/03/2025

Kabul/Accepted: 12/05/2025

Yayın/Online Published: 30/06/2025

Atf/Citation: Demirci, H., Cambaz Ulaş, S., Göker, A., Kökbaş, U., Kayrın, L., Demirtaş, Z., & Kosova, F. (2025). Erken Laktasyon Döneminde Uygulanan Refleksolojinin VEGF, Endostatin, MMP ve Thrombospondin Düzeylerine Etkisinin Biyosensör Aracılığı ile Ölçülmesi. *Kafkasya Journal of Health Sciences*, 2(1), 1-9.

Doi: [10.5281/zenodo.15700692](https://doi.org/10.5281/zenodo.15700692)

Financial Disclosure: This work was supported by the Manisa Celal Bayar University Scientific Research Projects

Öz

Kadının önemli yaşam dönemlerinden birisi de doğurganlık çağı içinde yer alan laktasyon dönemidir. Refleksoloji, kulak, el ve ayaklarda bedenin tüm bölgelerine, organlarına ve sistemlerine karşılık gelen refleks noktalarına, el ve parmaklarla uygulanan bir baskı tekniğidir. Bu alanda birçok çalışma olmasına rağmen laktasyon hormonları üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Postpartumda yapılan refleksolojinin annenin rahatlamasını sağladığı, hissedilen kaygı ve gerilimi en aza indirdiği için, bu çalışmada refleksolojinin oksitosin, prolactin, noradrenalin hormon seviyelerine, angiogenetik ve antiangionetik faktörler üzerindeki etkisi ve dolayısıyla bunların laktasyon üzerinde nasıl bir rol oynadığını daha önce Elisa yöntemiyle çalışılmıştır. Bu araştırma, bu markerlar için üretilen biyosensörlerin Duyarlılık ve Özgüllüklerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışma, 70 vaka (35 kişiye hipofiz ve üreme organlarına yönelik, 35 kişinin ise lumbosakral alana refleksoloji) ve 35 kontrol (bu grubumuz vaka grubu ile aynı yaş aralığında olan lohusalardan seçilmiştir ve herhangi bir müdahale yapılmamıştır) grubundan oluşmuştur. Deney ve kontrol grubundan 1-4 saat içerisinde alınmış olan kanlarından VEGF, Endostatin, MMP, trombospondin oksitosin, prolactin, noradrenalin düzeyleri biyosensörler aracılığı ile analiz edilmiştir. Alınan örnekler, ELISA sonuçları ile karşılaştırıldığında Duyarlılık ve Özgüllüklerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Biyosensörler, klinik teşhis, tıbbi uygulamalar, biyoreaktörler, bakteriyel ve viral teşhis kitlerinin hazırlanması, ilaç üretimi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyosensörlerin tasarımı basit, ucuz, kullanımının kolay, Duyarlılık ve Özgüllüklerinin yüksek olmasından dolayı analizler için tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyosensör, Endostatin, Laktasyon, MMP, Thrombospondin, Refleksoloji, VEGF.

Measurement of the Effect of Reflexology Applied During Early Lactation on VEGF, Endostatin, MMP and Thrombospondin Levels Using a Biosensor

Abstract

An important one of these is lactation, which takes place at the age of fertility. Reflexology is a printing technique applied to reflex points, in ears, hands and feet which correspond to the whole body, its' organ and systems. Despite the large number of studies concerning reflexology, no studies have been conducted on its effects on lactation hormones. Since the postpartum reflexology provides relief for the mother and minimizes the anxiety and tension felt, we have previously looked at the effect of reflexology on oxytocin, prolactin, noradrenaline hormone levels, angiogenetics and antiangionetic factors and their effects on lactation by the Elisa method. In the study, we aimed to investigated the Sensitivity and



Coordination Unit under Grant [number 2019-005].

Conflict of Interest: The authors declared that there is no conflict of interest.

Authorship Contributions: All authors contributed equally.

Specificity of the biosensors produced for these markers. This study consisted of 70 cases (35 people for pituitary and reproductive organs, 35 people for lumbosacral area reflexology) and 35 controls (this group was selected from puerperant women in the same age group as the case group and no intervention was performed). VEGF, Endostatin, MMP, thrombospondin oxytocin, prolactin and noradrenaline levels were analyzed by biosensors from the blood taken from the experimental and control groups within 1-4 hours. Compared to the ELISA results, the samples taken were found to have high Sensitivity and Specificity. Biosensors are widely used in clinical diagnosis, medical applications, bioreactors, preparation of bacterial and viral diagnostic kits, drug production. We think that biosensors can be preferred for analysis because of their simple, inexpensive, easy-to-use, high Sensitivity and Specificity.

Keywords: Biosensor, Endostatin, Reflexology, Lactation, MMP, Thrombospondin, VEGF.

Giriş

Kadın yaşam döngüsü, çeşitli fizyolojik evreleri kapsamaktadır. Bu evrelerden biri olan laktasyon dönemi, kadın sağlığı ve üreme fizyolojisi açısından büyük öneme sahiptir. Laktasyon, doğum sonrası dönemde meme bezleri tarafından anne sütü üretiminin gerçekleştirilmesini ifade eder. Anne sütü, yenidoğan için immünolojik, besinsel ve gelişimsel açıdan vazgeçilmez nitelikte olup, ilk altı ay tek başına yeterli ve ideal bir besin kaynağıdır (Koç, 2005; İnce, 2010).

Refleksoloji, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları arasında yer alan, özellikle Batı ve Uzak Doğu kökenli sağlık yaklaşımlarında yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir. Ayak tabanında belirli refleks noktalarına uygulanan özel el ve parmak teknikleri sayesinde, vücudun farklı organ ve sistemleri üzerinde düzenleyici etkiler oluşturduğu kabul edilmektedir (Turan, 2010; Lee, 2011). Bu yöntem, enerji meridyenleri ya da biyolojik yansıma bölgeleri üzerinden organlara karşılık gelen refleks noktalarının stimülasyonuna dayanır. Refleksoloji uygulamalarıyla, vücuttaki enerji bloklajlarının açıldığı, dolaşımın düzenlendiği, sinirsel iletimin iyileştirildiği ve homeostatik dengeye katkı sağlandığı bildirilmektedir (Tsay, 2008; Turan, 2010).

Laktasyon süreci yalnızca endokrin sistem ve meme bezlerinin işleyişine bağlı olmayıp; aynı zamanda psikolojik durum, emosyonel faktörler, genetik yapı ve çevresel koşullar gibi çok sayıda değişkenin bir araya gelmesiyle yönlendirilen kompleks bir fizyolojik süreçtir (Botting, 1997). Bu bağlamda, refleksoloji gibi tamamlayıcı yöntemlerin laktasyonun fizyolojik düzenlenmesinde olumlu katkılar sunabileceği düşünülmektedir.

Li (1996) tarafından yürütülen bir çalışmada, doğum yapmış 200 kadın iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Müdahale grubundaki kadınlara doğumdan sonraki ilk 30 saat içinde ayak refleksolojisi

uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Bulgulara göre, refleksoloji uygulanan grupta laktasyonun ortalama olarak 43.47 saat içinde başladığı, kontrol grubunda ise bu sürenin 66.97 saate kadar uzadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, her iki grupta 72 saat içinde yeterli emzirme düzeyine ulaşma oranları sırasıyla %98 ve %67 olarak belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca, refleksolojinin postpartum dönemde analjezik ya da laktasyon destekleyici farmakolojik ajanlara duyulan ihtiyacı azalttığı da ifade edilmiştir (Li, 1996; Tipping, 2000).

Literatürde refleksolojinin doğum sonrası dönemde annenin emosyonel rahatlamasını sağladığı, anksiyete düzeyini azalttığı ve fizyolojik stres yanıtlarını regüle ettiği yönünde çeşitli çalışmalar mevcuttur (Li 1996). Bununla birlikte, refleksolojinin doğrudan laktasyon hormonları (örneğin oksitosin, prolaktin) ve vasküler regülasyonda rol oynayan anjiyogenetik/anti-anjiyogenetik faktörler üzerindeki etkisini değerlendiren özgün çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda, refleksoloji uygulanan postpartum kadınlarda oksitosin, prolaktin ve noradrenalin düzeyleri ile VEGF, endostatin, MMP ve trombospondin gibi biyobelirteçler ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüş ve bu faktörlerin laktasyon fizyolojisindeki rollerine ilişkin anlamlı bulgular elde edilmiştir (Pritchard, 1989; Pepper, 2000; Walker, 2006). Mevcut çalışmada ise, aynı biyobelirteçlerin biyosensör teknolojisi ile yeniden analiz edilmesi ve biyosensör yönteminin tanı gücünün (duyarlılık ve özgüllük) ROC analizi aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Biyosensörler; düşük maliyet, kolay üretim, kısa sürede sonuç verme ve çoklu biyobelirteç analizi yapabilme gibi avantajlara sahip olup, geleneksel immünolojik yöntemlere alternatif bir biyoteknolojik çözüm olarak değerlendirilmektedir (Kökbaş, 2013; Çoğal, 2016; Tüylek, 2017). Bu bağlamda, refleksoloji uygulamalarının fizyolojik etkilerini daha hassas, hızlı ve güvenilir şekilde değerlendirebilmek amacıyla

biyosensörlerin tanınal etkinliğinin incelenmesi hem klinik hem de araştırma boyutunda önemli katkılar sağlayacaktır.

Genel Bilgiler

1. Postpartum Dönem

Doğum sonrası dönem (puerperium/postpartum), birçok kadın için önemli fiziksel, sosyal ve duygusal değişimlerin yaşandığı bir süreçtir (Çoşkun, 2012). Bu dönem, doğum sırasında plasentanın atılmasıyla başlar ve gebelik süresince meydana gelen değişimlerin eski haline döndüğü altı haftalık bir süreyi kapsar (Çoşkun, 2012; Danasu, 2015).

Anne vücudunun gebelikten önceki haline dönüşü, lohusalığın ilk on beş gününde oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşirken, daha sonrasında bu süreç yavaşlar. Genital organlarda gebelik ve doğumla ilişkili bazı izler kalmaktadır (Danasu, 2015). Bu dönemde gerileyici (retrogressive) ve ilerleyici (progressive) değişiklikler olabilir (Davis, 1997).

1.1. Laktasyon

Laktasyon dönemi süt üretiminin gerçekleştiği meme bezlerinin hormonal olarak homeostazini sağladığı dönemdir (Digtyar, 2007).

Süt üretiminin ana hormonu prolaktindir. Prolaktin hormonunun yanı sıra laktogenez için bir miktar östrojene de olması gerekmektedir. Gebelik ile prolaktin seviyeleri yükselir. Doğumdan sonra plazmadaki progesteron, östrojen ve plasental laktojen hormonlarının seviyelerinin düşmesiyle laktasyon süreci başlamaktadır (Duffy, 2013).

2. Anjiogenez ve Anjiogenetik Faktörler

Anjiyogenez, vasküler yapının oluşumu, organ gelişimi ve farklılaşması açısından olduğu kadar erişkin bireylerde üreme fonksiyonları ve hasar onarımında da en önemli parametrelerden biridir. Anjiyogenez, iskemik dolaşım hastalığı ve karsinogenez gibi çeşitli patofizyolojik durumların yanı sıra vasküler gelişim ve yara iyileşmesinde de kritik bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, romatoid artrit, diyabetik retinopati, sedef hastalığı, hemanjiyomlar ve kanser gibi bazı patolojik durumlarda anormal anjiyogenezis meydana gelmektedir (Eshgizadeh, 2017).

2.1. Anjiogenez Kontrol Mekanizmaları

Anjiogenez, anjiogenezi etkileyip engelleyen birçok etken ile yönetilen karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Anjiogenezi tetikleyen unsurlar; tümör hücrelerinden, monositler, fibroblastlar gibi çevredeki diğer hücrelerden veya kollajen matrisin yıkımı sonrasında ortaya çıkabilirler (Eshgizadeh, 2017).

Diğer yandan, anjiogenezin vücutta gelişimini engelleyen endojen inhibitörler mevcuttur. Bu güçlü inhibitör ajanlardan trombospodin, angiostatin, endostatin ve interferonlar gibi birçokları tedavi süreçlerinde kullanılmaktadır (Eshgizadeh, 2017).

Anjiogenezi Uyaran Faktörler; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF): VEGF, güçlü anjiyogeneze ve vasküler permeabiliteye yol açan endotel hücrelerine özgü bir mitojendir (Güllü, 2004; Gür, 2007), Matriks Metalloproteinazlar (MMP): Uterusun doğumdan sonra ve göğüslerin süt salgılanmasının sona ermesinin ardından baskın hale gelmektedir (Hulboy, 1997; Kärkkäinen, 2000; Hohenester, 2000; Kılıç, 2005; İnce 2010; Tanyolaç 2010).

2.3. Refleksoloji

Refleksoloji, el ve ayak bölgelerinde, vücuttaki organlar ve sistemlerle ilişkili olduğu düşünülen spesifik refleks noktalarına parmaklarla belirli basınç uygulama esasına dayanan tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntem aracılığıyla organizmanın homeostatik mekanizmaları aktive edilerek fizyolojik rahatlama sağlanmakta ve bireyin iyilik hali desteklenmektedir. Uygulamanın etkinliği, bireyin fiziksel, duygusal, zihinsel ve çevresel özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Refleksoloji felsefesi, bireyin bedensel ve ruhsal düzeylerde dengede olduğu bir durumda sağlıklı ve dirençli olacağı varsayımına dayanmaktadır (Longo, 2002).

Akupunktur ve diğer geleneksel Doğu tıbbi yaklaşımlarında olduğu gibi, refleksoloji de “chi” olarak adlandırılan yaşam enerjisinin vücut içerisinde kesintisiz dolaşımını esas alır. Bu enerji akışı; stres, enfeksiyonlar, travmatik olaylar ve kronik hastalıklar nedeniyle sekteye uğrayabilmektedir (Mohammadpour, 2018). Refleksoloji, el ve ayaklardaki refleks bölgelerine uygulanan mekanik stimülasyonla bu enerji bloklarının giderilmesini, ilgili organ ve sistemlerde fonksiyonel düzenlemeyi ve organizmanın kendini iyileştirme kapasitesini artırmayı hedefler (Aksoy, 2009).

Doğum öncesi, doğum sırası ve postpartum dönemde uygulanan refleksoloji; bulantı, kusma, kabızlık, baş ve bel ağrısı, karpal tünel sendromu ve doğum sonrası emosyonel problemler gibi semptomların hafifletilmesinde etkili olabilir. Doğum sürecinde uygulandığında uterusun kontraksiyonları artırarak doğumun ilerlemesine katkı sağladığı, postpartum dönemde ise plasentanın atılmasını kolaylaştırdığı, epizyotomi sonrası ağrıları hafiflettiği ve özellikle emzirme sürecinde yaşanan sırt ve baş ağrılarını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, refleksolojinin postpartum depresyon semptomlarını azaltma ve süt üretimini artırma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (McCullough, 2014).

2.3.1. Refleksoloji ve Laktasyon

Laktasyon, yalnızca endokrin sistemin ve meme bezlerinin değil, aynı zamanda psikolojik, genetik ve çevresel faktörlerin bütünleşik bir şekilde rol aldığı kompleks bir fizyolojik süreçtir. Doğum sonrası dönemde annede gözlenen anksiyete ve stres, hipotalamik-hipofizer eksen üzerinden oksitosin salınımını inhibe ederek süt salgısını olumsuz etkileyebilir. Bu bağlamda, refleksoloji uygulamalarının, bireyin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak anksiyeteyi hafifletmesi ve böylece oksitosin salınımını artırarak laktasyonu desteklemesi mümkün görünmektedir (Cangöl, 2014).

Li (Li 1996) tarafından gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, doğum sonrası ilk 30 saat içerisinde ayak refleksolojisi uygulanan 100 kadının oluşturduğu tedavi grubunda, laktasyonun ortalama 43.47 saat içerisinde başladığı; kontrol grubunda ise bu sürenin 66.97 saat olduğu rapor edilmiştir. İlk 72 saat içerisinde tatmin edici emzirme oranı tedavi grubunda %98, kontrol grubunda ise %67 olarak bildirilmiştir. Ayrıca refleksoloji uygulamasının, farmakolojik laktasyon indükleyicilere olan ihtiyacı azaltabileceği de belirtilmiştir (Bilgin, 2010).

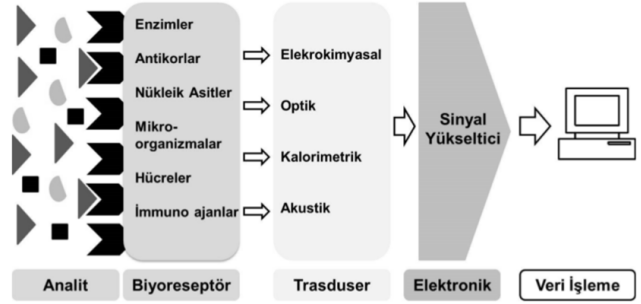
Eshghizadeh ve arkadaşlarının (Eshghizadeh, 2017) prematür bebek anneleriyle gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada ise, refleksoloji uygulanan annelerde süt hacminin, müdahale edilmeyen gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Metallinou, 2020).

2.4. Biyosensörler

Canlı organizmalar, çevresel değişkenliklere karşı hızlı adaptasyon yeteneklerini; dışsal uyarıların algılanması ve içsel fizyolojik cevapların organize edilmesi yoluyla gerçekleştirmektedir. Bu algılama kapasitesi, genellikle enzim, doku veya mikroorganizma temelli biyolojik sensör sistemleri aracılığıyla sağlanır (Pepper, 2000; Nagase, 2006). Örneğin, bazı balık türleri (ör. yılan balığı) suda bulunan çok düşük konsantrasyonlardaki kirleticileri algılayabilirken, kelebekler çiftleşme feromonlarını birkaç molekül seviyesinde tanımlayabilirler. Bu tür yüksek duyarlılık gösteren biyolojik yapıların algılama kapasitelerinin teknolojik ölçüm sistemleriyle bütünleştirilmesi, biyosensör kavramının temelini oluşturmuştur (Pepper, 2000).

Biyosensörler, şekil 1 de gösterildiği üzere spesifik bir analit ile biyolojik olarak seçici bir şekilde etkileşen biyoaktif bir bileşenin, bu etkileşim sonucu ortaya çıkan biyokimyasal sinyali ölçülebilir fiziksel sinyale çeviren bir dönüştürücü sistemle (transduser) birleştirilmesi prensibine dayanır. Genel bir ifadeyle biyosensör, biyolojik bir algılama ünitesi (biyoreseptör) ile fizikokimyasal bir dedektörün (transduser) entegrasyonudur ve temel amacı analiz

edilecek maddenin miktarına orantılı sayısal sinyal üretmektir (Pepper, 2000; Pinto, 2012).



Şekil 1. Biyosensörün yapısı ve çalışma prensibi (Çoğal 2016)

2.4.1. Biyosensörlerin Yapısal Özellikleri ve İşlevleri

Biyosensörler, iki temel bileşenden oluşmaktadır: (Abdullahi, 2013) analiz edilecek maddeye özgü tanıyıcı bir biyoaktif tabaka (biyoreseptör) ve (Ahmadalinezhad, 2011) bu biyolojik etkileşimi fiziksel bir sinyale dönüştüren bir transduser. Biyoreseptörler; enzim, antikor, protein, DNA, hücre ya da doku gibi biyomoleküllerden oluşmakta olup analiti yüksek özgüllükle tanıyabilmektedir (Nagase, 2006; Pinto, 2012). Bu biyolojik tanıma olayı sonrasında transduser, meydana gelen biyokimyasal değişimi elektriksel, optik ya da mekanik sinyallere dönüştürmektedir (Pritchard, 1989).

Transduserler; elektrokimyasal (amperometrik, potansiyometrik), optik, piezoelektrik, kalorimetrik veya manyetik özelliklere sahip olabilir. Enzim elektrotlar, amperometrik biyosensörlerde sıklıkla kullanılan bileşenler arasında yer almaktadır. Bu sistemlerde elektrot yüzeyinde gerçekleşen redoks reaksiyonlarına bağlı olarak elde edilen elektriksel akım, analit konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak ölçülür (Nagase, 2006; Sağbaş, 2010).

2.4.2. Biyosensörlerin Sınıflandırılması

Biyosensörler, çeşitli sınıflandırma kriterlerine göre aşağıdaki şekilde kategorize edilmektedir:

- Tanıma Mekanizmasına Göre sınıflandırıldığında; Biyokatalitik esaslı biyosensörler (enzim veya mikroorganizma temelli) Biyoafinite esaslı biyosensörler (antikor-antijen, reseptör-ligand etkileşimlerine dayalı) sistemlerdir.
- Transduser Tipine Göre sınıflandırıldığında; Elektrokimyasal (amperometrik, potansiyometrik), Optik (fotometri, flüorometri, biyoluminesans), Piezoelektrik (kuartz kristal mikrobalsan), Kalorimetrik (termistör tabanlı) sistemlerdir.
- Biyobileşen Türüne Göre sınıflandırıldığında; Doku temelli, Antikor/antijen temelli (immünosensörler), DNA temelli, Enzim temelli, Mikrobiyal temelli yapılarıdır (Sasaki, 2002; Pinto 2012).

Özellikle antikor bazlı immünosensörler, özgül tanıma mekanizmaları sayesinde biyolojik sıvılarda hormon, ilaç, toksin, patojen ve çevresel kirlenici düzeylerinin tespitinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Antikorlar uygun transduserlerle eşleştirildiğinde yüksek duyarlılıkla hedef molekülleri saptayabilir (Pinto, 2012).

2.4.3. Biyosensörlerin Kullanım Alanları

Biyosensörler; tıbbi tanı, klinik biyokimya, gıda güvenliği, çevresel izleme, veterinerlik, ilaç geliştirme, biyoterör ajanlarının tespiti ve endüstriyel proseslerin izlenmesi gibi çok sayıda alanda uygulama bulmaktadır (Pepper, 2000; Sasaki, 2002). Medikal tanı alanında en yaygın kullanılan ilk biyosensör, glukoz oksidaz temelli enzimatik sensördür ve diyabet hastalarında kan ve idrarda glukoz düzeyinin tespiti için ticari olarak geliştirilmiştir (Pepper, 2000; Şener, 2016).

Günümüzde ileri biyosensör teknolojileri ile, az miktardaki biyolojik materyallerden hızlı ve doğru sonuç elde etmek mümkün hale gelmiştir. Ayrıca immünosensörler; örneğin teofilin düzeylerinin izlenmesinde, gebelik testlerinde (HCG sensörleri), kanser biyobelirteçlerinin tayininde (örneğin alfa-fetoprotein) ve viral enfeksiyonların (örneğin Hepatit B yüzey antijeni) tanısında etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak antijen-antikor etkileşimlerinin yavaş ve çok basamaklı olması nedeniyle, bu sensörlerin in vivo ortamlarda sürekli çalışmaya uygun olmaması gibi sınırlılıkları da mevcuttur (Pinto, 2012).

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü iş birliğiyle yürütülmüş deneysel nitelikte bir araştırmadır. Çalışmanın amacı, postpartum dönemde refleksoloji uygulamasının anjiyogenetik faktörler üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Araştırma kapsamında veri toplama süreci, ilgili kurumlardan gerekli yasal ve etik izinlerin alınmasını takiben Mart-Ağustos 2015 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Bu araştırmada kullanılan biyolojik örnekler, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 05.03.2015 tarih ve 85.252.386-04 sayılı karar ile onaylanan "Postpartum Erken Dönemde Uygulanan Refleksolojinin Laktasyon Hormonları Üzerine Etkisi" başlıklı çalışmadan elde edilen örneklerdir. Söz konusu çalışmada, 70 olgu ve 35 kontrol grubundan oluşan toplam 105 kadın yer almıştır. Kontrol grubu, yaş ve doğum özellikleri bakımından olgu grubuyla eşleştirilmiş lohusalardan seçilmiştir.

Olgu grubundaki 70 kadının yarısına (n=35) hipofiz ve üreme organlarına yönelik refleksoloji, diğer yarısına (n=35) ise lumbosakral bölgeye yönelik refleksoloji uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 1- 18-35 yaş arasında olmak,
- 2- Normal spontan vajinal doğum yapmış olmak,
- 3- Doğumdan sonraki ilk 1 saat içerisinde emzirmeye başlamış ve ilk 3-4 saat içinde en az iki kez emzirmiş olmak,
- 4- Meme ile ilgili emzirmeyi engelleyici herhangi bir patolojik durumunun bulunmaması,
- 5- Sistemik kronik hastalık öyküsü olmamak,
- 6- Psikiyatrik hastalık tanısı almamış olmak,
- 7- Beden Kitle İndeksi (BKİ) < 30 olması,
- 8- Postpartum erken dönemde hareket edebilir durumda olmak,
- 9- Mesanesi boşaltılmış olmak,
- 10- Araştırma katılım onamını vermiş olmak.

Çalışma kapsamında refleksoloji uygulanan ve uygulanmayan gruplardan alınan kan örneklerinde, adrenalin, noradrenalin, oksitosin ve prolaktin düzeyleri değerlendirilmiştir. Biyokimyasal analizlerde kullanılan test kitleri her zaman yüksek performans göstermeyebileceğinden, bazı kan örneklerinin analizi tekrarlanmış; bu nedenle kişilerden yaklaşık 1 mL hacminde kan alınmıştır. Ancak mevcut çalışmada biyokimyasal kitler optimum düzeyde çalışmış ve minimal örnek hacmi yeterli sonuç vermiştir. Ayrıca, etik kurul onayı alınan bu çalışmada, biyolojik örneklerin başka bir bilimsel araştırmada kullanılmasına ilişkin aydınlatılmış onam formları tüm katılımcılar tarafından imzalanmıştır.

Araştırmanın deney grubunu oluşturan 70 kadından, doğum sonrası 1-4 saat içerisinde alınan kan örneklerinde; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endostatin, matriks metaloproteinazlar (MMP), trombospondin, oksitosin, prolaktin ve noradrenalin düzeyleri belirlenmiştir. Bu belirlemeler hem ELISA yöntemiyle hem de biyosensör tabanlı analizlerle gerçekleştirilmiştir.

Kan Örneklerinin Biyosensör Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Kan örneklerinin analizinde, immünojenik temelli elektrobiyokimyasal biyosensör sistemi kullanılmıştır. Biyosensör sisteminin hazırlanmasında, altın yüzeye sahip çalışma elektrodu nanopolimerlerle fonksiyonelleştirmek amacıyla fiziksel, kimyasal ve elektrokimyasal temizlik işlemlerine tabi tutulmuştur.

Temizlik işlemleri aşağıdaki sıralamaya göre gerçekleştirilmiştir:

Mekanik Temizlik: Alümina çözeltisi, kadife bir yüzeye damlatılmış ve çalışma elektrodu bu yüzeyde dairesel hareketlerle gezdirilerek fiziksel kirleticiler uzaklaştırılmıştır.

Kimyasal Temizlik: Elektrot, distile suyla durulandıktan sonra, yüzeye adsorbe olmuş artıkların giderilmesi amacıyla %96 etanol içinde 5-10 dakika süreyle sonikasyona tabi tutulmuştur. Bu işlem sonrası yeniden distile su ile yıkanmış ve 10 dakika süreyle sonikatörde bekletilmiştir.

Elektrokimyasal Temizlik: Elektrot, 0.1 N HCl çözeltisi içerisinde +1.0 V ve -1.0 V potansiyelleri arasında en az 15 defa döngüsel voltametriye (CV) tabi tutularak yüzeyin elektrokimyasal aktivasyonu sağlanmıştır.

Temizlenen altın elektrot yüzeyine biyospesifik antikolar immobilize edilerek, VEGF, endostatin, MMP ve trombospondin düzeylerini aynı anda tayin edebilecek şekilde dört çalışma elektrotuna sahip çoklu biyosensör sistemi oluşturulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 15.0 yazılımı kullanılmıştır. ELISA yönteminden elde edilen sonuçların biyosensör analizleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesinde duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi uygulanmıştır. ROC analizi ile biyosensör sisteminin tanı değeri değerlendirilmiştir.

Bulgular

Tablo.1. ELISA ve Biyosensör sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	VEGF	Endostatin	MMP	Trombospondin
VEGF	p<0,05			
Endostatin		p<0,05		
MMP			p<0,05	
Trombospondin				p<0,05

Yukarıdaki tabloda yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda elde edilen veriler her iki yöntemde de karşılaştırıldığında %95 güven aralığı içerisinde uyumlu sonuçlar olduğu gözlemlenmektedir.

Tartışma

Test Performans Göstergeleri: Duyarlılık ve Özgüllük

Duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite), bir tanı testinin performansını değerlendirmede kullanılan temel parametreler olup, testin karakteristik özellikleridir ve uygulandıkları popülasyondan bağımsızdır. Çalışmamızda biyosensör yöntemi ile elde edilen veriler, ELISA yöntemi ile elde edilen referans sonuçlarla karşılaştırılmış; ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi aracılığıyla testin tanısal doğruluğu istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Analiz bulgularına göre, biyosensörlerin yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllük sağladığı tespit edilmiştir. ROC eğrisi, biyosensör sisteminin tanısal etkinliğini gösteren alan (AUC) değeri ile, bu yöntemin klasik immünolojik analizlerle karşılaştırılabilir güvenilirliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Refleksolojinin Laktasyon ve Anjiyogenetik Faktörler Üzerine Etkisi

Postpartum dönemde anne sütü üretimi, yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda psiko-sosyal ve endokrin süreçlerle de yakından ilişkilidir. Anne sütü, doğumdan sonraki ilk altı ayda bebeğin hem fizyolojik hem de psikososyal gereksinimlerini optimum düzeyde karşılayan eşsiz bir besin kaynağıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün de önerdiği gibi, bebeklerin ilk altı ay yalnızca anne sütü ile beslenmeleri, ardından ek gıdalarla birlikte emzirmenin en az iki yaşına kadar sürdürülmesi, hem kısa vadede bebek sağlığı üzerinde hem de uzun vadede yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır (Sutton, 2005; Taşkın, 2019).

Refleksoloji uygulamaları, merkezi sinir sistemini ve emosyonel dengeyi olumlu yönde etkileyerek, stres düzeyini azaltmakta ve dolaşım sistemini desteklemektedir (Tipping, 2000). Literatürdeki bulgular, refleksolojinin süt yapımını uyararak laktasyonu hızlandırdığını ve yalnızca vajinal doğum yapan annelerde değil, sezaryenle doğum yapanlarda da laktasyonun başlamasını kolaylaştırdığını göstermektedir.

Anjiyogeneze İlişkin Bulguların Yorumlanması

Anjiyogenez, mevcut damar yapılarından yeni damar oluşumu sürecidir ve bu süreçte temel rolü endotel hücreleri üstlenmektedir. Normal yetişkin bireylerde anjiyogenez oldukça yavaş seyrederken, yara iyileşmesi, embriyonal gelişim ve postpartum süt üretimi gibi özel fizyolojik koşullarda hızlı bir şekilde aktive olur (Visse, 2003). Bu bağlamda, refleksolojinin anjiyogenetik süreçler üzerindeki potansiyel etkisi çalışmamızda da incelenmiştir.

VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü): VEGF, ilk olarak endotel hücreleri için temel büyüme

faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak yalnızca endotel değil; makrofajlar, keratinositler, trombositler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından da sentezlenebilmektedir (Walker, 2006). VEGF'nin işlevleri damar büyümesiyle sınırlı olmayıp hematopoez, doku onarımı ve kemik oluşumu gibi süreçleri de kapsamaktadır. Çalışmamızda refleksoloji uygulanan grupta VEGF seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiş ve bu bulgu hem ELISA hem de biyosensör analizleriyle doğrulanmıştır. ROC eğrisi üzerinden yapılan karşılaştırma sonucunda her iki yöntemin birbiriyle yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

MMP'ler (Matriks Metalloproteinazlar): MMP enzimleri, ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımında görev alır. Postpartum dönemde uterusun yeniden yapılanması ve laktasyon dokularının düzenlenmesi süreçlerinde aktif rol alırlar. Literatürde yer alan çalışmalarda, özellikle MMP-9'un kolostrumda erken dönemde yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve ikinci günden itibaren azaldığı bildirilmektedir (Yıldız, 2010). Bizim çalışmamızda da refleksoloji uygulanan grupta MMP düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir.

Endostatin: Endostatin, güçlü bir endojen anjiyogenez inhibitörüdür. Endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve tübüler yapı formasyonu üzerinde negatif düzenleyici etkiler göstermektedir. Ayrıca apoptozu indükleyerek tümör vaskülarizasyonunu inhibe eder (Yıldız 2010). Çalışmamızda, refleksoloji uygulanan grupta endostatin düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç hem ELISA hem de biyosensör ölçümleri ile doğrulanmıştır.

Trombospondin (TSP): TSP-1 ve TSP-2, hipoksi ve onkogenler tarafından regüle edilen anti-anjiyogenik glikoproteinlerdir. TSP-1 ekspresyonu genellikle tümör evresiyle ters orantılıdır ve endotel hücre proliferasyonunu baskılar. TSP-2'nin ise daha güçlü bir anti-anjiyogenik etkisi olduğu düşünülmektedir (51). Ancak çalışmamızda ELISA yöntemiyle ölçülen trombospondin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Biyosensör Teknolojisinin Uygulama Etkinliği

Çalışmamızda kullanılan biyosensörler, elektrokimyasal prensiplerle çalışan, sabit potansiyel altında elektrot akım şiddetini ölçen cihazlardır. Bu cihazlarda akım yoğunluğu, elektrot yüzeyindeki elektroaktif türlerin redoks reaksiyonlarına ve yüzeye olan kütle aktarım hızına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İlgili analizler, inert grafit elektrotlar kullanılarak gerçekleştirilmiş olup; referans elektrot sistemleriyle desteklenmiştir. Bu sayede biyosensörler aracılığıyla kısa sürede ve düşük örnek hacmiyle yüksek doğrulukta sonuçlara ulaşılmıştır (Sağbaşı, 2010).

Sonuç ve Öneriler

Yürütülen bu çalışmada refleksoloji uygulamasının postpartum dönemdeki kadınlarda laktasyonu destekleyen anjiyogenetik ve hormonal faktörler üzerindeki etkileri ELISA ve biyosensör yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. ROC eğrisi temel alınarak yapılan değerlendirme sonucunda, biyosensör yönteminin geleneksel ELISA tekniğine kıyasla şu avantajları sunduğu belirlenmiştir: Daha düşük maliyet, Daha kısa analiz süresi, Yüksek duyarlılık ve özgüllük düzeyi, Aynı anda birden fazla biyobelirtecin ölçülebilmesi. Bu bağlamda, biyosensör teknolojisi, refleksoloji gibi tamamlayıcı tıp uygulamalarının fizyolojik etkilerinin objektif olarak izlenebilmesi ve biyobelirteç temelli değerlendirilmesi açısından, klasik tanı yöntemlerine alternatif bir yaklaşımdır. Bu yöntemin klinik ve araştırma uygulamalarında daha yaygın kullanımı önerilmektedir.

Kaynaklar

- Abdullahi, S., Dolatian, M., Heshmat, A. S., & AlaviMajd, H. (2013). Effect of reflexology on severity of symptoms of premenstrual syndrome. *J Shahid Beheshti Univ Med Sci*, 18, 8-15.
- Ahmadlinezhad, A., & Chen, A. (2011). High-performance electrochemical biosensor for the detection of total cholesterol. *Biosensors and Bioelectronics*, 26(Davis 1997), 4508-4513.
- Aksoy E. K. (2009). Ülseratif Kolit Hastalarında Serum Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Endostatin Düzeyleri ile Kolon Mukoza Örneklerinde VEGF ve Endostatin Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara; 2009. (Danışman: Prof. Dr. Hülya ÇETİNKAYA).
- Allegrini, G., Goulette, F. A., Darnowski, J. W., & Calabresi, P. (2004). Thrombospondin-1 plus irinotecan: a novel antiangiogenic-chemotherapeutic combination that inhibits the growth of advanced human colon tumor xenografts in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 53, 261-266.
- Botting, D. (1997). Review of literature on the effectiveness of reflexology. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*, 3(Botting, 1997), 123-130.
- Bulut Y. Biyosensörlerin tanımı ve biyosensörlere genel bakış. 6th International Advanced Technologies Symposium, 16-18 May 2011, Elazığ, Turkey, s:8-10, (Erişim Tarihi:12.3.2020),
- Cangöl, E., & Şahin, N. (2014). Emzirmeyi etkileyen faktörler ve emzirme danışmanlığı (Factors affecting breastfeeding and breastfeeding counselling). *Zeynep Kâmil Tıp Bülteni*, 45(Aksoy, 2009), 100-105.
- Bilgin, N. Ç., & DC, P. (2010). Doğum sonu dönem kanıt temelli yaklaşımlar ve hemşirelik. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 3(Aksoy, 2009), 80-87.
- Çoğal, S., Gürsoy, S. Ş., Çoğal, G. Ç., & Gürsoy, O. (2016). Sütte laktoz tayini için biyosensörlerin kullanımı. *Akademik Gıda*, 14(Abdullahi 2013), 33-42.
- Coşkun, A., & Aslan, E. (2012). Doğum sonu dönem. Coşkun AM, editör. *Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı*. Koç Üniversitesi Yayınları. 1. Baskı İstanbul, 237-293.
- Danasu, R. (2015). Effectiveness of reflex zone stimulation on initiation and maintenance of lactation among lactation failure mothers at SMVMCH, Kalitheerthalkuppam, Puducherry. *Asian Journal of Nursing Education and Research*, 5(Allegrini 2004), 505-512.

- Davis, S. M., Rosen, D. M., & Donnan, G. A. (1997). Acute stroke management around the world. In Bogousslavsky J. (edit) Acute Stroke Treatment, Martin Dunitz. 1-14, London 1997.
- Digtyar, A. V., Pozdnyakova, N. V., Feldman, N. B., Lutsenko, S. V., & Severin, S. E. (2007). Endostatin: current concepts about its biological role and mechanisms of action. Biochemistry (Moscow), 72, 235-246.
- Duffy, A. M., Bouchier-Hayes, D. J., & Harmey, J. H. (2013). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF. In Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Landes Bioscience.
- Eshgizadeh, M., Moshki, M., Mojtavavi, J., & Derakhshan, N. (2017). Effect of Foot Reflexology on Milk Production in Mothers with Premature Infants. Internal Medicine Today, 23(Allegrini 2004), 319-324.
- Felbor, U., Dreier, L., Bryant, R. A., Ploegh, H. L., Olsen, B. R., & Mothes, W. (2000). Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. The EMBO Journal, 2000 (Hulboy 1997): 1187-1194.
- Güllü İ. (2004). Anjiyenez ve antianjiyenez tedavileri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Non-Hodgkin Lenfoma 2004 (Lee 2011): 34-39.
- Gür E. (2007). Anne Sütü ile Beslenme. Türk Ped Arş; 42 Özel Sayı: 11-54.
- Hohenester, E., Sasaki, T., Mann, K., & Timpl, R. (2000). Variable zinc coordination in endostatin. Journal of molecular biology, 297(Abdullahi 2013), 1-6.
- Hulboy, D. L., Rudolph, L. A., & Matrisian, L. M. (1997). Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. Molecular human reproduction, 3(Abdullahi 2013), 27-45.
- İnce, T., Kondolot, M., Yalçın, S. S., & Yurdakök, K. (2010). Annelerin emzirme danışmanlığı alma durumları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 53(Aksoy, 2009), 189-197.
- Kärkkäinen, I., Rybnikova, E., Pelto-Huikko, M., & Huovila, A. P. J. (2000). Metalloprotease-disintegrin (ADAM) genes are widely and differentially expressed in the adult CNS. Molecular and Cellular Neuroscience, 15(Bulut, 2011), 547-560.
- Tanyolaç, B., Kaya, H. B., Soya, S., & Akkale, C. (2010). Biyoteknoloji ve biyoinformatik. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 601-638.
- Kılıç, T., Yıldırım, Ö., & Pamir, M. N. (2005). Beyin tümörlerinde anti-anjiyenez yaklaşımları. Türk Nöroşirürji Dergisi, 15(Abdullahi 2013), 10-16.
- Tezcan, S. (2005). Gebelerin emzirmeye ilişkin tutumları ve emzirme tutumunu etkileyen bazı faktörler. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 12(Ahmadalinezhad & Chen, 2011), 1-13.
- Kokbas, U., Kayn, L., & Tuli, A. (2013). Biosensors and their medical applications. Arch Med Rev J, 23, 499-513.
- Kömürçü, N., & Ergin, A. B. (2008). Doğum ağrısı ve yönetimi. Bedray Yayıncılık, İstanbul, 2008.
- Lai, R., Estey, E., Shen, Y., Despa, S., Kantarjian, H., Beran, M., ... & Albitar, M. (2002). Clinical significance of plasma endostatin in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome. Cancer, 94(Abdullahi 2013), 14-17.
- Lee, J., Han, M., Chung, Y., Kim, J., & Choi, J. (2011). Effects of foot reflexology on fatigue, sleep and pain: a systematic review and meta-analysis. Journal of Korean Academy of Nursing, 41(Bulut, 2011), 821-833.
- Li, S. L. (1996). Galactagogue Effect of Foot Reflexology in 217 Parturient Women. In Beijing International Reflexology Conference (Report) (p. 14). China Preventive Medical Association and the Chinese Society of Reflexology, Beijing, (Mohammadpour 2018): 14.
- Loganayagi, K., Sumathi, G., & Nalini, S. J. (2014). Effectiveness of reflex zone therapy among primi parae at selected hospital. Journal of Science, 4(Digtyar 2007), 732-735.
- Longo, R., Sarmiento, R., Fanelli, M., Capaccetti, B., Gattuso, D., & Gasparini, G. (2002). Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. Angiogenesis, 5(Allegrini 2004), 237-256.
- Mohammadpour, A., Valiani, M., Sadeghnia, A., & Talakoub, S. (2018). Investigating the effect of reflexology on the breast milk volume of preterm infants' mothers. Iranian journal of nursing and midwifery research, 23(Botting, 1997), 371-375.
- McCullough, J. E. M., Liddle, S. D., Sinclair, M., Close, C., & Hughes, C. M. (2014). The physiological and biochemical outcomes associated with a reflexology treatment: a systematic review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014(Abdullahi 2013), 502123.
- Metallinou, D., Lykeridou, K., Karampas, G., Liosis, G. T., Skevaki, C., Rizou, M., ... & Rizos, D. (2020). Postpartum human breast milk levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/NGAL complex in normal and pregnancies complicated with insulin-dependent gestational diabetes mellitus. A prospective pilot case-control study. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 40(Allegrini 2004), 461-467.
- Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovascular research, 69(Aksoy, 2009), 562-573.
- Pepper, M. S., Baetens, D., Mandriota, S. J., Di Sanza, C., Oikemus, S., Lane, T. F., ... & Iruela-Arispe, M. L. (2000). Regulation of VEGF and VEGF receptor expression in the rodent mammary gland during pregnancy, lactation, and involution. Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists, 218(Aksoy, 2009), 507-524.
- Pinto, P. C., S. (2012). Effect of foot reflexology on the quality of life among menopausal women in selected schools in Mangalore. Journal of Health and Allied Sciences NU, 2(Aksoy, 2009), 75-79.
- Pritchard, J. A., MacDonald, P. C., & Gant, N. F. (1989). Williams doğum bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1989; 463-467.
- Sağbaş, B., N. (2010). Tıbbi Ölçüm ve Analizlerde Kullanılan Biyosensörler. Engineer & the Machinery Magazine, 2010 (51): 16-23.
- Sasaki, T., Timpl, R., & Hohenester, E. (2002). Structure and function of collagen-derived endostatin inhibitors of angiogenesis. IUBMB life, 53(Ahmadalinezhad & Chen, 2011), 77-84.
- Şener G. (2016). Lavandula Latifolia Medik. Uçucu Yağının Anjiyenez ve Bazı Matriks Metalloproteinaz (MMP) Enzimleri Üzerine Etkileri. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, (Danışman: Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ).
- Sutton, C. D., O'Byrne, K., Goddard, J. C., Marshall, L. J., Jones, L., Garcea, G., ... & Berry, D. P. (2005). Expression of thymosin- α 1 in resected colorectal liver metastases predicts poor prognosis. Clinical cancer research, 11(Hohenester 2000), 6567-6573.
- Taşkın, L. (2019). Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Akademisyen Kitabevi. XI. Baskı, Ankara, 2012.
- Tipping, L., & Mackereth, P. A. (2000). A concept analysis: the effect of reflexology on homeostasis to establish and maintain lactation. Complementary Therapies in Nursing and Midwifery, 6(Allegrini 2004), 189-198.
- Tsay, S. L., Chen, H. L., Chen, S. C., Lin, H. R., & Lin, K. C. (2008). Effects of reflexotherapy on acute postoperative pain and anxiety among patients with digestive cancer. Cancer nursing, 31(Ahmadalinezhad & Chen, 2011), 109-115.
- Turan, N., Öztürk, A., & Kaya, N. (2010). Hemşirelikte yeni bir sorumluluk alanı: tamamlayıcı terapi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 3(Abdullahi 2013), 93-8.

- Tüylek, Z. (2017). Biyosensörler ve nanoteknolojik etkileşim. Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 6(Ahmadalinezhad & Chen, 2011), 71-80.
- Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circulation research, 92(Bilgin & DC, 2010), 827-839.
- Walker M. (2006). Breastfeeding managemen for the clinician, Jones and Barlett Publishers, 2006 (Gür, 2007): 55-95.
- Yıldız R. (2010). Bevasizumab Kombinasyonlu Tedavi Almış Olan Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Endoglin (Cd-105), Trombospondin-1 ve Vegfr-3'ün Tedavi Sonuçları ile Olan İlişkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara; (Tez Danışmanı Prof. Dr. Uğur Coşkun).