SAĞLIK & BİLİM 2025

GÜNCEL TIP - III

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

Sağlık & Bilim 2025 Güncel Tıp - III

Editör: Prof. Dr. Serdar OLT



SAĞLIK & BİLİM 2025

GÜNCEL TIP - III

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2025
GÜNCEL TIP
-III-

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2025: Güncel Tıp -III

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT ORCID (0000-0001-7984-9653)

ISBN 978-625-392-677-9
E-ISBN 978-625-392-678-6
DOI: https://doi.org/10.59617/efepub2025166
1. Baskı Ekim 2025

Bu eserin; yayın, satış ve kopyalama hakları EFE AKADEMİ'ye aittir.

Kütüphane Kartı

SAĞLIK & BİLİM 2025: Güncel Tıp -III
OLT, Serdar
1. Basım 464s., 160 x 235 mm. Kaynakça var, Dizin yok.
Türü: Özgün Bilimsel Kitap
Anahtar Kelimeler:
1. Araştırma 2. Bilim 3. Eğitim 4. Sağlık 5. Tıp

Dizgi / Design	İsa Burak GÜNGÖR (burakgungor@efeakademi.com)
Kapak Tasarım / Cover Design	Gamze DUMLU (gamzedumlu.2710@gmail.com)
Sertifika No / Certificate No	49168
Matbaa Sertifika /Printing Certificate	49168
Efe Akademik Yayıncılık / Efe Akademik Publishing	Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak Büyük Milas Han No: 24/125 Fatih/ İSTANBUL 0212 520 52 00 - www.efeakademi.com
Efe Akademik Yayıncılık Matbaa Adres: / Efe Akademik Publishing Printing Adress:	Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak Büyük Milas Han No: 24/125 Fatih/ İSTANBUL 0212 520 52 00 - www.efeakademi.com

EFEAKADEMİ YAYINLARI

ÖNSÖZ

Sağlık insanlığın var olduğu günden bugüne insanların en fazla arayış içerisinde olduğu konuların başında gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca sağlık her zaman bilim ve teknolojinin odak noktasında yer almış, bilime ve teknolojiye yön vermiştir. Bu bakımdan sağlık geçmişten günümüze bilim insanlarının en fazla araştırma yaptığı bilim alanı olmuştur.

Sağlık bilimleri temel alanı başta tıp alanı olmak üzere hem kendi içerisinde bir çok alt disiplinin olması hem de diğer bilim dallarıyla ilişkili olması çok geniş bir konu kapsamına sahip olmasına neden olmuştur. Tıp alanında bilim insanlarının ve çalışanların gelişmesinde bu geniş kapsamda en temel ve güncel bilgiye sahibi olmak oldukça önemlidir. Bu amaçla Sağlık & Bilim: Güncel Tıp kitap serisiyle sağlık bilimleri ve tıp alanının farklı alt disiplinlerinden bilimsel çalışmaları derleyerek siz değerli okuyucularımıza temel ve güncel bilgileri ulaştırmayı amaçladık.

“Sağlık & Bilim 2025: Güncel Tıp-III” kitabına bilimsel çalışmalarıyla destek olan ve emeği geçen bölüm yazarı akademisyenlerimize ve sağlık çalışanlarına gönülden teşekkür ederiz.

Editör

Prof Dr. Serdar OLT

İÇİNDEKİLER/BÖLÜMLER

TIPTA YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ TANI SİSTEMLERİ VE KLİNİK KULLANIMLARI.....9
Harun KÖSEOĞLU

DİJİTAL PATOLOJİ UYGULAMALARI VE KLİNİK KULLANIM... 25
Ömer ERONAT

NÜKLEER TIPTA TERANOSTİKLER; İLKE, UYGULAMA VE GELECEK..... 33
Fikriye Gül GÜMÜŞER

AKCİĞER VENTİLASYON–PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ..... 43
Elvan SAYIT BİLGİN

İNTRAORAL LOKAL ANESTEZİNİN OKÜLER KOMPLİKASYONLARI 55
Elif M. ÖZCAN

OBSTETRİK ANESTEZİ UYGULAMALARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR..... 63
Yiğit ŞAHİN

PRENATAL TANI VE DOĞUMSAL ANOMALİLERDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR 83
Oğuzhan KARAKOÇ

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROMDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....103
Samet ALKAN

MİKROBİYOTA GELİŞİMİ VE MİKROBİYAL METABOLİTLER 115
Gülşah ALYAR

MİKROBİYOTA VE KANSER.....127
Gülsüm KAYA, Aslı YILDIRIM

SEPSİS YÖNETİMİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR 153
Canan AKMAN

SİFİLİS YÖNETİMİNDE LABORATUVARIN ROLÜ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....171
Selçuk TÜRKEL

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE YENİ MOLEKÜLER HEDEFLER 185
Aşkın TEKİN, Adem GÜNER

OKSİDATİF STRES VE MULTİPLE SKLEROZ.....203
Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ONAYLI VE DENEYSEL AŞAMADAKİ MOLEKÜLLER 215
Yağmur DOĞANLAR, Semanur DURU, Yalçın ERZURUMLU

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....235
Tuğçe BAŞARI OMAK, Buket ERTÜRK ŞENGEL

ORTOPEDİK CERRAHİDE BİYOMALZEME VE İMPLANT TEKNOLOJİLERİNDEKİ YENİLİKLER.....253
Adnan ARSLAN

ÇOKLU YARALANMALI HASTADA ORTOPEDİK HASAR KONTROLLÜ CERRAHİ 271
Nurettin ULAŞ, İbrahim Halil DÜNDAR

EZİLME YARALANMALARINDA KOMPARTMAN SENDROMU VE YÖNETİMİ 279
İbrahim Halil DÜNDAR, Nurettin ULAŞ

SERVİKAL OMURGA ANATOMİSİ 295
Turan ÇAYIR, Şeyho Cem YÜCETAŞ

TRAKEOBRONŞİYAL YARALANMALAR: TANIDAN TEDAVİYE MODERN YAKLAŞIMLAR VE TEKNOLOJİK YENİLİKLER.....307
Alper TABUR, Ayhan TABUR

ORTOPEDİ AMELİYATLARINDA CERRAHİ ROBOTUN YERİ 335
Rıdvan Oğuz KARA

PEDİATRİK HASTALARDA AYAK VE AYAK BİLEĞİ PATOLOJİLERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI 341
Kayhan KARAKUŞ

BÖBREK VE ÜRETER TAŞLARINDA GÜNCEL GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....355
Mehmet Şakir TAŞPINAR

VARİKOSEL YÖNETİMİNDE GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 369
Mehmet Şakir TAŞPINAR

PROSTAT KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE TARAMASINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....381
Volkan SELMİ

PROSTAT VE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ STRATEJİLERİ.....393
Volkan SELMİ

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ İLE AŞIRI AKTİF MESANE BİRLİKTELİĞİNDE HASTA YÖNETİMİ 413
Mehmet CANİKLİOĞLU

MULTİMODAL KANSER TEDAVİSİNDE YENİLİKÇİ YÖNTEMLER 425
Hüseyin ALAKUŞ, Mustafa GÖKSU

BEDENSEL DİSMORFİK BOZUKLUKTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....433
Gül Ferda CENGİZ

KAN–ENJEKSİYON–YARA FOBİSİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....443
Gül Ferda CENGİZ

BİRİNCİ BASAMAKTA YAŞLI HASTALARDA POLİFARMASİ: TANI, RİSKLER VE YÖNETİM STRATEJİLERİ.....455
Yasemin ALAGÖZ

TIPTA YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ TANI SİSTEMLERİ VE KLİNİK KULLANIMLARI

Harun KÖSEOĞLU

- Kurum Bilgisi: Kızılcahamam İlçe Sağlık Müdürlüğü, Aile Hekimliği, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0002-8649-8008
- Mail: drharunkoseoglu@gmail.com

GİRİŞ

Tıp bilimi, insanlık tarihi boyunca bilgi ve teknolojinin birleşiminden doğan ilerlemelerle şekillenmiştir. Mikroskobun keşfi, röntgenin kullanıma girmesi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemenin geliştirilmesi, her biri tanı süreçlerinde devrim yaratmıştır. Günümüzde ise bu devrimsel dönüşümün merkezinde yapay zekâ (YZ) yer almaktadır. Yapay zekâ, insan zihninin öğrenme, akıl yürütme ve karar verme süreçlerini taklit eden algoritmalar aracılığıyla, büyük veri kümelerinden anlamlı bilgiler üretebilen bir teknolojidir (Jiang et al., 2017).

YZ'nin tıpta kullanımının artışı, üç temel faktörle açıklanabilir: Dijital veri hacmindeki patlama, hesaplama gücünün artışı ve makine öğrenimi algoritmalarındaki ilerlemelerdir. Elektronik sağlık kayıtları, laboratuvar sistemleri, medikal görüntüleme cihazları ve giyilebilir teknolojiler, her saniye milyonlarca sağlık verisi üretmektedir. Bu verilerin insan gücüyle analiz edilmesi pratik değildir; YZ, bu noktada hekimlere destek sunarak klinik kararları daha hızlı, nesnel ve kişiselleştirilmiş hale getirmektedir (Topol, 2019).

YZ'nin tanısal süreçlere katkısı yalnızca hız veya doğruluk artışıyla sınırlı değildir. Örneğin, derin öğrenme algoritmaları radyolojik görüntülerde milimetrik düzeydeki patolojileri tespit edebilir; doğal dil işleme (NLP) yöntemleri, hekim notlarından otomatik risk skorları üretebilir; makine öğrenimi modelleri, laboratuvar sonuçlarından hastalık öngörüleri çıkarabilir (Rajkomar, Dean, & Kohane, 2019). Böylece YZ, yalnızca "otomasyon" aracı değil, klinik karar verme sürecinde bir bilişsel ortak hâline gelmektedir.

Bu teknolojik dönüşüm, sağlık sistemlerinin verimliliğini artırma potansiyeline sahip olsa da etik, yasal ve mesleki açıdan yeni tartışmaları da beraberinde getirmiştir. YZ'nin karar süreçlerindeki şeffaflığı, veri güvenliği, algoritmik önyargı ve sorumluluk paylaşımı gibi konular halen aktif araştırma ve düzenleme alanlarıdır (Price, Gerke, & Cohen, 2019). Ayrıca yapay zekânın tıpta yaygınlaşması, hekimlerin rolünü değiştirmekte; rutin iş yükünü azaltırken, empati, iletişim ve klinik sezgi gibi insani becerilerin önemini daha da artırmaktadır.

Sonuç olarak, yapay zekâ destekli tanı sistemleri, tıbbın geleceğinde yalnızca bir araç değil, klinik pratiğin ayrılmaz bir bileşeni olma yolundadır. Bu bölümde, YZ'nin tıpta tarihsel gelişimi, tanısal teknolojilerdeki yeri, klinik

uygulama örnekleri, etik–hukuki boyutları ve geleceğe yönelik potansiyeli ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

1. Yapay Zekânın Tıptaki Evrimi ve Temel Kavramlar

Yapay zekânın tıpta kullanımı, bilgisayar biliminin erken dönemlerine kadar uzanır. 1960'lı yıllarda geliştirilen ilk sistemler, sınırlı kurallar çerçevesinde karar verebilen programlardı. Bunların en bilinen örneklerinden biri, 1970'lerde Stanford Üniversitesi'nde geliştirilen MYCIN sistemidir. MYCIN, bakteriyel enfeksiyonların olası etkenlerini ve uygun antibiyotik seçeneklerini öneren, kural tabanlı bir modeldi (Shortliffe, 1976). Bu dönem, kural temelli (rule-based) yaklaşımların hâkim olduğu "sembolik yapay zekâ" çağı olarak tanımlanır. Ancak o dönemin bilgisayar kapasiteleri, dijital veri eksikliği ve algoritmik sınırlılıklar nedeniyle bu sistemler klinik pratiğe yaygın olarak entegre edilememiştir (Coiera, 2019).

2010'lu yıllar ise derin öğrenme (deep learning – DL) çağının başlangıcı olarak kabul edilir. Çok katmanlı sinir ağlarının (neural networks) geliştirilmesi, özellikle görüntü tanıma, ses analizi ve doğal dil işleme gibi karmaşık görevlerde insan benzeri performanslar elde edilmesini sağlamıştır (LeCun, Bengio, & Hinton, 2015). Evrişimsel sinir ağları (CNN) radyolojide, tekrarlayan sinir ağları (RNN) ve transformer modelleri klinik metin analizinde devrim yaratmıştır (Miotto, Wang, Wang, Jiang, & Dudley, 2018).

YZ'nin tıpta uygulanabilmesi için en kritik gereksinim nitelikli, temsil gücü yüksek veridir. Elektronik sağlık kayıtları, laboratuvar sistemleri, görüntüleme cihazları, genomik veriler ve giyilebilir sensörler, sürekli veri üretmektedir. Bu veriler heterojen, yüksek hacimli ve çok boyutludur. Büyük veri (big data) olarak tanımlanan bu yapılar, YZ modellerinin öğrenebilmesi için gerekli temel altyapıyı oluşturur. Bununla birlikte, bu verilerin anonimleştirilmesi, etik onay süreçlerinden geçirilmesi ve kalite kontrolü, klinik uygulamaların güvenilirliği açısından zorunludur (Miller & Brown, 2018).

YZ'nin klinik uygulamalarda kullanılma biçimleri genel olarak üç grupta toplanabilir:

a. Makine Öğrenmesi (ML): Verilerden örüntü çıkararak sınıflandırma veya tahmin yapan algoritmalar. Örneğin, diyabetli hastalarda komplikasyon riskini tahmin eden modeller.

b. Derin Öğrenme (DL): Görüntü, ses veya metin gibi karmaşık verilerden özellikleri kendiliğinden öğrenen sinir ağı yapıları.

c. Doğal Dil İşleme (NLP): Elektronik sağlık kayıtlarından anlamlı bilgi çıkarımı, klinik özetleme, ilaç etkileşimi ve rapor analizi gibi uygulamalar.

Son yıllarda karar destek sistemleri (Clinical Decision Support Systems – CDSS), YZ'nin klinik süreçlerdeki en görünür biçimlerinden biri olmuştur. CDSS, rehberler, hasta geçmişi ve algoritmik tahminleri birleştirerek hekimlere öneriler sunar (López-Martínez, Palacios-Alonso, & Civit-Balcells, 2023). Günümüzde birçok hastane, ilaç etkileşim uyarıları, tanı önceliklendirme ve tarama programlarında bu sistemleri aktif olarak kullanmaktadır.

Özetle, YZ'nin tıptaki evrimi kural tabanlı sistemlerden öğrenen, kendini güncelleyebilen, veriyle beslenen modellere doğru evrilmiştir. Bu dönüşüm yalnızca teknolojik bir ilerleme değil, aynı zamanda tıp epistemolojisinin yeniden tanımlanması anlamına gelmektedir; çünkü klinik kararlar artık yalnızca deneyime değil, verinin akıllı analizine de dayanmaktadır.

2. Tanı Sürecinde Kullanılan Yapay Zekâ Teknolojileri

Tıpta tanı süreci; belirtilerin toplanması, olası nedenlerin değerlendirilmesi ve klinik kararın verilmesi gibi aşamalardan oluşur. Yapay zekâ (YZ), bu sürecin hemen her aşamasında hekimlere destek sağlayabilen çok katmanlı bir teknolojidir. Modern tıpta YZ'nin tanısal kullanım biçimleri temelde üç işlev etrafında şekillenmektedir: örüntü tanıma (pattern recognition), sınıflandırma (classification) ve tahmin (prediction) (Rajpurkar, Chen, Banerjee, & Topol, 2022).

2.1. Görüntü Tanıma ve Sınıflandırma Sistemleri

YZ'nin en başarılı olduğu alanlardan biri medikal görüntü analizidir. Derin öğrenme (deep learning) temelli evrişimsel sinir ağları (Convolutional Neural Networks – CNN), görüntülerdeki karmaşık örüntüleri yüksek doğrulukla saptayabilir. Bu sayede akciğer nodülleri, meme lezyonları veya beyin tümörleri gibi patolojiler erken evrede tespit edilebilmektedir (Lakhani & Sundaram, 2017).

Örneğin, Google Health tarafından geliştirilen bir derin öğrenme modeli, mamografi görüntülerinde insan radyologlarla benzer doğruluk oranı göstermiştir (McKinney et al., 2020). Benzer şekilde, göz hastalıklarında YZ tabanlı sistemler diyabetik retinopati ve glokom taramalarında FDA onayı almış, böylece birinci basamak ortamlarında bile tanısal kapasiteyi genişletmiştir (Abràmoff et al., 2018).

2.2. Klinik Karar Destek ve Tahmin Sistemleri

YZ modelleri, yalnızca mevcut veriyi analiz etmekle kalmayıp gelecekteki olasılıkları da öngörebilmektedir. Bu yönüyle özellikle erken uyarı sistemleri ve prognostik modeller geliştirilmiştir. Örneğin, sepsis gelişimini ortalama 6 saat önceden tahmin eden algoritmalar, yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranlarını azaltma potansiyeli taşımaktadır (Henry et al., 2015). Ayrıca elektronik sağlık kayıtları (EHR) üzerinden yapılan makine öğrenimi analizleriyle ilaç etkileşimleri, komplikasyon riski veya yeniden yatış olasılığı hesaplanabilmektedir (Sendak et al., 2020).

Bu sistemler, hekimin karar verme sürecini tamamen devralmak yerine, destekleyici bir bilişsel araç olarak işlev görür. Klinik karar destek sistemleri (CDSS), özellikle karmaşık vakalarda "ikinci bir göz" gibi davranarak hata payını azaltabilir.

2.3. Doğal Dil İşleme (Natural Language Processing – NLP)

YZ'nin bir diğer önemli alt alanı olan doğal dil işleme, metin tabanlı klinik belgelerden bilgi çıkarmayı sağlar. Hastane notları, epikrizler ve laboratuvar raporları genellikle yapılandırılmamış serbest metin biçimindedir. NLP, bu verileri analiz ederek hastalık öyküsü, ilaç kullanımı veya risk faktörleri gibi bilgileri otomatik olarak tanımlayabilir (Weng et al., 2022). Örneğin, NLP tabanlı modeller depresyon veya demans belirtilerini hasta notlarından saptamada umut verici sonuçlar vermiştir. Ayrıca, çok dilli dil modellerinin gelişmesiyle Türkçe dâhil farklı dillerde tıbbi rapor analizlerinin doğruluğu artmaktadır (Lee et al., 2023).

2.4. Çoklu Modalite ve Hibrit Sistemler

Modern tanı sistemleri genellikle yalnızca tek veri türüne dayanmaz. Çoklu modalite (multimodal) yaklaşımı; görüntü, metin, biyobelirteç ve sinyal verilerini bir arada analiz eder. Örneğin, akciğer kanseri olasılığını belirleyen bir model; BT görüntüsünün yanı sıra hastanın yaşını, sigara öyküsünü ve

laboratuvar sonuçlarını birlikte değerlendirir. Bu hibrit modeller, tanısal doğrulukta anlamlı artışlar sağlamaktadır (Reps et al., 2021).

2.5. Model Şeffaflığı ve Güvenilirlik

YZ'nin klinik kararlarda kullanılabilmesi için algoritmaların "neden" bu kararı verdiğinin anlaşılması gerekir. Açıklanabilir yapay zekâ (Explainable AI – XAI) yaklaşımları, modelin hangi özelliklere dayanarak sonuç ürettiğini görselleştirir. Örneğin, radyolojik bir görüntüde hangi piksel bölgelerinin karar üzerinde etkili olduğu, sınıf aktivasyon haritaları (Class Activation Maps) aracılığıyla sunulabilir (Doshi-Velez & Kim, 2017). Bu sayede YZ sistemleri, "kara kutu" olmaktan çıkıp klinisyen güvenini artıran, yorumlanabilir araçlara dönüşmektedir.

3. Klinik Kullanım Alanları

Yapay zekâ (YZ), klinik tanıda doğruluk oranlarını artırmak, hata riskini azaltmak ve hekimlerin iş yükünü hafifletmek amacıyla birçok tıp alanına entegre edilmektedir. Günümüzde en fazla ilerleme kaydedilen alanlar arasında radyoloji, patoloji, kardiyoloji, dermatoloji, oftalmoloji ve birinci basamak sağlık hizmetleri yer almaktadır.

3.1. Radyoloji

Radyoloji, YZ uygulamalarının en erken ve en hızlı yaygınlaştığı branştır. Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen veri hacmi her geçen yıl artmakta; bu da görüntü yorumlama süreçlerinde zaman baskısı ve hata riskini beraberinde getirmektedir. Derin öğrenme tabanlı algoritmalar, özellikle akciğer grafilerinde pnömoni, BT görüntülerinde beyin kanaması ve MR taramalarında tümör gibi lezyonları yüksek doğrulukla saptayabilmektedir (Lakhani & Sundaram, 2017).

McKinney ve arkadaşlarının (2020) gerçekleştirdiği uluslararası çalışmada geliştirilen yapay zekâ sistemi, meme kanseri taramalarında insan radyologlarla eşdeğer performans sergilemiş ve yanlış negatif oranlarını düşürmüştür.
Ayrıca "akıllı triyaj" sistemleri, acil olguların önceliklendirilmesini sağlayarak raporlama sürelerini kısaltmakta ve klinik süreçleri hızlandırmaktadır (Thrall et al., 2020).

YZ ayrıca raporlama standartlarını iyileştirerek gözden kaçan lezyon riskini azaltır. Ancak bu sistemlerin farklı merkez ve cihaz verileriyle dış doğrulamasının yapılması, algoritmik güvenilirlik açısından zorunludur.

3.2. Patoloji

Dijital patoloji uygulamalarında YZ, hücresel düzeyde örüntü tanıma ve sınıflandırma görevlerinde yüksek başarı göstermektedir. Campanella ve arkadaşlarının (2019) 44.000 dijital slayt üzerinden geliştirdikleri model, meme ve prostat kanseri tanısında patologlarla karşılaştırılabilir doğruluk oranlarına ulaşmıştır. YZ ayrıca mitoz sayımı, tümör sınıflandırması ve mikroçevre analizi gibi görevlerde de kullanılmaktadır (Bera et al., 2019). Bu sistemler, özellikle uzman patoloğun bulunmadığı merkezlerde tanısal tutarlılığı artırarak sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmaktadır.

3.3. Kardiyoloji

Kardiyoloji, YZ uygulamalarının klinik karar verme sürecine doğrudan entegre edildiği bir diğer alandır. Özellikle elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi analizlerinde kullanılan algoritmalar, aritmi, atriyal fibrilasyon veya kalp yetmezliği gibi durumların erken tanısına katkı sağlamaktadır.

Attia ve arkadaşları (2019), 12 derivasyonlu EKG verilerinden sol ventrikül sistolik disfonksiyonu tespit edebilen bir model geliştirmiş ve %86 duyarlılık, %88 özgüllük oranı bildirmiştir. Benzer şekilde, ekokardiyografide YZ destekli sistemler ventrikül hacimlerini otomatik ölçerek kullanıcıya bağımlı değişkenliği azaltmaktadır (Kwon et al., 2020). Koroner BT anjiyografide ise algoritmalar, plak özelliklerini analiz ederek stenoz derecesini tahmin edebilmektedir.

3.4. Dermatoloji

Dermatolojide YZ, cilt lezyonlarının sınıflandırılması ve malignite riskinin tahmini alanında ön plana çıkmıştır. Esteva ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında, 130.000 dermatoskopik görüntüyle eğitilen bir model, dermatologlarla eşdeğer tanısal doğruluk sağlamıştır. Bu tür sistemler, mobil cihazlarla entegre edilerek erken malignite taramalarında kullanılmakta; özellikle birinci basamakta erken yönlendirme açısından değerli olmaktadır (Han et al., 2020).

Ancak cilt tipi farklılıkları, ışık koşulları ve cihaz kalitesi model performansını etkileyebileceğinden, eğitim verisinin çeşitliliği bu alanda en önemli güvenlik unsurudur.

3.5. Oftalmoloji

Oftalmoloji alanında YZ, retina görüntülerinin değerlendirilmesinde büyük ilerleme kaydetmiştir. FDA onaylı ilk otonom sistem olan IDx-DR, diyabetik retinopati tanısında retina fotoğraflarını analiz ederek doğrudan yönlendirme kararı verebilmektedir (Abràmoff et al., 2018). Benzer sistemler glokom, makula dejenerasyonu ve retinal damar tıkanıklıkları gibi hastalıkların erken tanısında umut verici sonuçlar göstermiştir (Li et al., 2021). Bu gelişmeler, özellikle birinci basamakta oftalmoloji uzmanına yönlendirme süresini kısaltarak hastaların erken tedaviye erişimini kolaylaştırmaktadır.

3.6. Birinci Basamak ve Klinik Karar Destek Sistemleri

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde YZ, hekimlerin ön değerlendirme, tarama, risk sınıflandırması ve izlem planlaması süreçlerine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıkların erken tespiti için geliştirilen risk hesaplama modelleri, toplum temelli tarama programlarının etkinliğini artırmaktadır (Miotto et al., 2018).

Birinci basamakta YZ, hekimlerin karar yükünü azaltmakla birlikte, nihai klinik sorumluluğun her zaman hekimde kalması gerektiği unutulmamalıdır. Bu nedenle sistemlerin eğitim, denetim ve etik kontrol süreçleriyle desteklenmesi zorunludur.

4. Etik, Hukuki ve Veri Güvenliği Boyutları

Yapay zekâ (YZ) sistemlerinin tıpta kullanımı yalnızca teknik bir dönüşüm değil, aynı zamanda etik, hukuki ve toplumsal açıdan yeni sorumluluk alanları doğurmuştur. Klinik karar verme süreçlerinde algoritmaların giderek daha fazla yer alması; adil kullanım, şeffaflık, sorumluluk paylaşımı ve veri mahremiyeti gibi kavramların tıp etiğinin merkezine taşınmasına yol açmıştır (Char et al., 2018).

4.1. Etik İlkeler ve Adalet

YZ'nin sağlıkta uygulanmasında en temel etik gereklilik, adalet ve eşitlik ilkeleridir. Bir algoritmanın eğitildiği veri seti toplumun tamamını temsil etmiyorsa, sonuçlarda sistematik önyargılar (bias) ortaya çıkabilir. Örneğin, yalnızca belirli etnik gruplardan elde edilen verilerle eğitilmiş bir deri lezyonu sınıflandırma modeli, farklı ten renklerinde hatalı sonuç verebilir (Mehrabi et al., 2021). Bu durum, sağlık hizmetlerinde var olan eşitsizlikleri daha da derinleştirme riski taşır.

Adaletin sağlanması için, modellerin geliştirilme sürecinde veri çeşitliliği, etik kurul onayı, bağımsız denetim ve alt grup analizleri yapılmalıdır. Ayrıca sistemlerin klinik kullanıma girmeden önce hastaların rızası ve bilgilendirilmiş onam süreçleri yeniden tanımlanmalıdır (Vayena et al., 2018).

4.2. Şeffaflık ve Açıklanabilirlik

YZ modellerinin çoğu, özellikle derin öğrenme tabanlı sistemler, "kara kutu (black box)" niteliği taşır; yani algoritmanın hangi girdilere dayanarak hangi çıktıyı ürettiği genellikle açıklanamaz. Klinik uygulamalarda bu durum, hekimlerin karar sürecini desteklemek yerine belirsizlik oluşturabilir.

Bu sorunu aşmak için geliştirilen açıklanabilir yapay zekâ (Explainable AI – XAI) yaklaşımları, algoritmanın hangi özelliklere dayanarak karar verdiğini görselleştirir. Radyolojik bir görüntüde hangi bölgenin tanı kararında etkili olduğunu göstermek, klinik güvenin artmasını sağlar (Doshi-Velez & Kim, 2017). Şeffaflık, yalnızca teknik düzeyde değil, aynı zamanda kurumsal düzeyde de gereklidir. Hastaneler ve geliştiriciler, YZ sistemlerinin nasıl çalıştığı, hangi verileri kullandığı ve hangi hatalarda devre dışı kaldığı konularında kullanıcıyı bilgilendirmelidir.

4.3. Hukuki Sorumluluk ve Mesleki Hesap Verebilirlik

YZ destekli sistemlerin klinikte kullanımı, "Hata durumunda kim sorumlu?" sorusunu gündeme getirmiştir. Bir algoritmanın yanlış tanı üretmesi durumunda sorumluluğun hekime mi, yazılım geliştiricisine mi, yoksa kuruma mı ait olacağı konusunda uluslararası bir fikir birliği henüz oluşmamıştır (Price, Gerke, & Cohen, 2019).

Genel kabul gören yaklaşım, YZ'nin yardımcı sistem statüsünde olduğu ve nihai klinik kararın her zaman hekim tarafından verilmesi gerektiği yönündedir. Ancak bu sınırın bulanıklaşması, gelecekte malpraktis hukuku açısından yeni düzenlemeleri gerektirebilir. Avrupa Birliği'nin 2024 yılında kabul ettiği AI Act düzenlemesi, "yüksek riskli" kategorideki tıbbi YZ sistemlerine sıkı denetim ve sertifikasyon zorunluluğu getirmiştir. Bu düzenleme, sistemlerin geliştirme aşamasında risk yönetimi, izlenebilirlik ve insan gözetimi şartlarını öngörmektedir (European Parliament, 2024).

4.4. Veri Güvenliği ve Gizlilik

YZ sistemlerinin başarısı büyük ölçüde veri kalitesi ve erişilebilirliğine bağlıdır; ancak bu durum beraberinde gizlilik ve güvenlik risklerini getirir. Hastaların kimlik bilgileri, genetik verileri veya davranışsal sağlık kayıtları, en hassas veri türleri arasında yer alır. Türkiye'de bu veriler, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK, 2016) kapsamında "özel nitelikli kişisel veri" olarak tanımlanmış ve yüksek koruma standartlarına tabi tutulmuştur.

Veri güvenliğini sağlamak için şu prensipler önem taşır:

a. Anonimleştirme ve şifreleme: Kişisel kimliği belirleyici öğelerin kaldırılması.

b. Erişim kontrolü: Sadece yetkili kişilerin veriye ulaşabilmesi.

c. Veri minimizasyonu: Gereksiz veya fazla veri toplamaktan kaçınılması.

d. İzleme ve kayıt: Veri hareketlerinin düzenli loglanması.

Ek olarak, bulut tabanlı sağlık sistemlerinde siber güvenlik protokollerinin güçlendirilmesi, yapay zekâ modellerine yönelik olası saldırıların önlenmesi açısından kritik önemdedir (Rigby, 2019).

4.5. Etik Kurullar ve Sürekli Denetim

YZ sistemleri, klasik tıbbi cihazlardan farklı olarak dinamik yapıya sahiptir; yani model zamanla yeni verilerle kendini güncelleyebilir. Bu durum, standart denetim mekanizmalarının ötesinde bir sürekli etik gözetim gerektirir. Her yeni versiyonun klinik kullanıma sunulmadan önce yeniden validasyon sürecinden geçmesi, algoritmik hataların önlenmesi açısından zorunludur (Morley et al., 2020). Ayrıca, tıp fakültelerinde ve sağlık kurumlarında YZ etiği eğitimlerinin verilmesi, bu dönüşümün mesleki farkındalıkla yönetilmesini sağlayacaktır.

5. Geleceğe Yönelik Perspektifler

Yapay zekâ (YZ), tıpta yalnızca mevcut uygulamaları hızlandıran bir teknoloji değil, sağlık hizmetlerinin doğasını dönüştüren bir yeniliktir. Gelecekte YZ'nin rolü, kişiselleştirilmiş tıp, uzaktan izlem, hekim–YZ iş birliği ve etik temelli sistem tasarımı ekseninde şekillenecektir (Topol, 2019).

Kişiselleştirilmiş tıp alanında, YZ; genomik veriler, yaşam tarzı faktörleri ve çevresel değişkenleri bir arada değerlendirerek bireye özgü risk profilleri oluşturma potansiyeline sahiptir (Beam & Kohane, 2018). Böylece reaktif sağlık hizmetlerinden önleyici yaklaşıma geçiş mümkün olacaktır.

Uzaktan izlem ve giyilebilir teknolojiler, hasta verilerini gerçek zamanlı izleyip anlık uyarılar üretebilen sistemlerle bakımın sürekliliğini güçlendirmektedir. Bu teknolojiler, özellikle kronik hastalıklarda erken müdahaleyi destekler (Steinhubl, Muse, & Topol, 2019).

Hekim–YZ iş birliği, geleceğin tıp pratiğinin merkezinde olacaktır. YZ, rutin bilişsel yükü azaltırken, hekimlerin empati ve iletişim gibi insani yönlerine odaklanmasını sağlayacaktır. Bu nedenle tıp eğitiminde "YZ okuryazarlığı" ve veri bilimi becerileri giderek önem kazanmaktadır (Kolachalama & Garg, 2018).

Sonuç olarak, YZ'nin gelecekteki başarısı yalnızca teknolojik kapasitesine değil, etik değerler, veri güvenliği ve insan merkezli bir yaklaşım ile bütünleşmesine bağlıdır. Sağlık sistemlerinin hedefi, "hekimleri yapay zekâ ile değiştirmek" değil, hekimleri yapay zekâ ile güçlendirmektir.

SONUÇ

Yapay zekâ (YZ), tıp dünyasında yalnızca teknolojik bir yenilik değil, aynı zamanda klinik karar verme süreçlerinin doğasını dönüştüren bir paradigma değişimidir. Tanısal doğruluk, hız ve hasta güvenliği açısından sunduğu katkılar, hekimlerin yetkinliğini destekleyen güçlü bir araç olmasını sağlamıştır.

Radyoloji, patoloji, kardiyoloji, dermatoloji ve oftalmoloji gibi alanlarda YZ'nin kanıta dayalı başarısı artarken; birinci basamakta karar destek, risk analizi ve önleyici tıp uygulamaları yaygınlaşmaktadır. Bununla birlikte, bu gelişmelerin etik, hukuki ve veri güvenliği boyutları göz ardı edilmemelidir. Hatalı tanı durumunda sorumluluk paylaşımı, algoritmik önyargıların önlenmesi ve hasta verilerinin korunması, gelecekteki en kritik tartışma başlıklarını oluşturmaktadır.

YZ'nin tıpta kalıcı bir bileşen haline gelebilmesi için üç temel koşul gereklidir:

Güvenilirlik: Modellerin sürekli doğrulanması ve klinik etkilerinin izlenmesi.

Şeffaflık: Hekimlerin sistemlerin nasıl çalıştığını anlayabilmesi.

İnsani yaklaşım: Teknolojinin, hekim–hasta ilişkisinin yerini değil, değerini güçlendirmesi.

Sonuç olarak, yapay zekâ hekimlerin yerini almak için değil, onların karar verme süreçlerini daha güvenli, hızlı ve kişiselleştirilmiş hale getirmek için vardır. Geleceğin sağlık sistemi; verinin gücüyle insan sezgisini birleştiren, etik değerlere dayalı, hasta merkezli bir YZ–hekim iş birliğinde şekillenecektir.

KAYNAKLAR

Abràmoff, M. D., Lavin, P. T., & Birch, M. (2018). Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. NPJ Digital Medicine, 1(1), 39. https://doi.org/10.1038/s41746-018-0040-6

Attia, Z. I., Kapa, S., Lopez-Jimenez, F., & Noseworthy, P. A. (2019). Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence–enabled electrocardiogram. Nature Medicine, 25(1), 70–74. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0240-2

Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Big data and machine learning in health care. JAMA, 319(13), 1317–1318. https://doi.org/10.1001/jama.2017.18391

Bera, K., Schalper, K. A., Rimm, D. L., Velcheti, V., & Madabhushi, A. (2019). Artificial intelligence in digital pathology—new tools for diagnosis and precision oncology. Nature Reviews Clinical Oncology, 16(11), 703–715. https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y

Campanella, G., Hanna, M. G., Geneslaw, L., & Fuchs, T. J. (2019). Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole-slide images. Nature Medicine, 25(8), 1301–1309. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1

Char, D. S., Shah, N. H., & Magnus, D. (2018). Implementing machine learning in health care—Addressing ethical challenges. The New England Journal of Medicine, 378(11), 981–983. https://doi.org/10.1056/NEJMp1714229

Coiera, E. (2019). The fate of medicine in the time of AI. The Lancet, 393(10191), 1539–1541. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30248-9

Doshi-Velez, F., & Kim, B. (2017). Towards a rigorous science of interpretable machine learning. arXiv preprint arXiv:1702.08608.

European Parliament. (2024). Artificial Intelligence Act (AI Act). Brussels: European Union Publications.

Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature, 542(7639), 115–118. https://doi.org/10.1038/nature21056

Han, S. S., Moon, I. J., Lim, W., & Park, G. H. (2020). Deep neural networks for skin lesion classification with visual explanations. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 197, 105761. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105761

Henry, K. E., Hager, D. N., & Saria, S. (2015). A targeted real-time early warning score (TREWScore) for septic shock. Science Translational Medicine, 7(299), 299ra122. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3719

Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., & Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. Stroke and Vascular Neurology, 2(4), 230–243. https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101

Kolachalama, V. B., & Garg, P. S. (2018). Machine learning and medical education. NPJ Digital Medicine, 1(1), 54. https://doi.org/10.1038/s41746-018-0061-1

Kwon, J. M., Lee, S. Y., Jeon, K. H., & Lee, Y. (2020). Deep learning–based algorithm for detecting aortic stenosis using electrocardiography. Journal of the American Heart Association, 9(7), e014717. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014717

Lakhani, P., & Sundaram, B. (2017). Deep learning at chest radiography: Automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. Radiology, 284(2), 574–582. https://doi.org/10.1148/radiol.2017162326

LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. Nature, 521(7553), 436–444. https://doi.org/10.1038/nature14539

Lee, J., Kim, D., & Park, H. (2023). Advances in multilingual clinical natural language processing: Challenges and future directions. BMC Medical Informatics and Decision Making, 23(1), 15. https://doi.org/10.1186/s12911-023-02012-0

Li, Z., He, Y., & Keel, S. (2021). Artificial intelligence in ophthalmology: Challenges and opportunities. Eye, 35(2), 486–495. https://doi.org/10.1038/s41433-020-01167-3

López-Martínez, F., Palacios-Alonso, D., & Civit-Balcells, A. (2023). Clinical decision support systems in medical practice: A review. Healthcare (Basel), 11(2), 234. https://doi.org/10.3390/healthcare11020234

Mehrabi, N., Morstatter, F., Saxena, N., Lerman, K., & Galstyan, A. (2021). A survey on bias and fairness in machine learning. ACM Computing Surveys, 54(6), 1–35. https://doi.org/10.1145/3457607

McKinney, S. M., Sieniek, M., & Godbole, V. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature, 577(7788), 89–94. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6

Miotto, R., Wang, F., Wang, S., Jiang, X., & Dudley, J. T. (2018). Deep learning for healthcare: Review, opportunities and challenges. Briefings in Bioinformatics, 19(6), 1236–1246. https://doi.org/10.1093/bib/bbx044

Miller, D. D., & Brown, E. W. (2018). Artificial intelligence in medical practice: The question to the answer? The American Journal of Medicine, 131(2), 129–133. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035

Mitchell, T. M. (1997). Machine learning. McGraw-Hill.

Morley, J., Floridi, L., Kinsey, L., & Elhalal, A. (2020). From what to how: An initial review of publicly available AI ethics tools, methods and research to translate principles into practices. Science and Engineering Ethics, 26(4), 2141–2168. https://doi.org/10.1007/s11948-019-00165-5

Panch, T., Pearson-Stuttard, J., Greaves, F., & Atun, R. (2019). Artificial intelligence: Opportunities and risks for public health. Lancet Digital Health, 1(1), e13–e14. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30002-0

Price, W. N., Gerke, S., & Cohen, I. G. (2019). Potential liability for physicians using artificial intelligence. JAMA, 322(18), 1765–1766. https://doi.org/10.1001/jama.2019.15064

Rajkomar, A., Dean, J., & Kohane, I. (2019). Machine learning in medicine. New England Journal of Medicine, 380(14), 1347–1359. https://doi.org/10.1056/NEJMra1814259

Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O., & Topol, E. J. (2022). AI in health and medicine. Nature Medicine, 28(1), 31–38. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01614-0

Reps, J. M., Kim, J., Wiens, J., & Xu, H. (2021). Multimodal data integration for medical AI: Progress and challenges. Journal of Biomedical Informatics, 120, 103865. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103865

Rigby, M. J. (2019). Ethical dimensions of using artificial intelligence in health care. AMA Journal of Ethics, 21(2), 121–124. https://doi.org/10.1001/amajethics.2019.121

Sendak, M. P., Gao, M., Nichols, M., & Balu, S. (2020). Machine learning in health care: A critical appraisal of current applications and future directions. Journal of the American Medical Informatics Association, 27(12), 2020–2026. https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa124

Shaw, J., Rudzicz, F., Jamieson, T., & Goldfarb, A. (2021). Artificial intelligence and the implementation challenge. Journal of Medical Internet Research, 23(2), e25424. https://doi.org/10.2196/25424

Shortliffe, E. H. (1976). Computer-based medical consultations: MYCIN. Elsevier.

Steinhubl, S. R., Muse, E. D., & Topol, E. J. (2019). Can mobile health technologies transform health care? JAMA, 321(4), 339–340. https://doi.org/10.1001/jama.2018.20827

Thrall, J. H., Li, X., Li, Q., Cruz, C., & Do, S. (2020). Artificial intelligence and machine learning in radiology: Opportunities, challenges, pitfalls, and criteria for success. Journal of the American College of Radiology, 17(4), 552–559. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.12.026

Topol, E. (2019). Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again. Basic Books.

Türkiye Cumhuriyeti. (2016). 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK). Resmî Gazete, 29677, 7 Nisan 2016

Vayena, E., Blasimme, A., & Cohen, I. G. (2018). Machine learning in medicine: Addressing ethical challenges. PLoS Medicine, 15(11), e1002689. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002689

Weng, W., Choi, E., Luo, Y., & Sun, J. (2022). Clinical natural language processing for electronic health records: A literature review. Journal of Biomedical Informatics, 127, 104035. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2022.104035

DİJİTAL PATOLOJİ UYGULAMALARI VE KLİNİK KULLANIM

Ömer ERONAT

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Patoloji Kliniği, Gaziantep Şehir Hastanesi Gaziantep/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6768-9998
- Mail: eronatomer@gmail.com

GİRİŞ

Hızla gelişen ve gelişme olan teknoloji tıbbi uygulama alanlarına entegre olmakta, geleneksel metodoloji yavaşça terk edilirken dijital dönüşüm başta patoloji gibi disiplinlerin yeni metodolojisini tanımlamaktadır. Yapay zeka destekli algoritmalar ve makine öğrenimi bileşenleri, geleneksel yöntemler ile bugüne kadar mümkün olmayan yepyeni fırsatları beraberinde getirmektedir. İnsan faktörü ve dijital bileşenlerin denklemde hangi oranda oldukları hassas bir denge üzerinde olmakla birlikte, bu dengeki olası kaymalar endişe verici bir durum teşkil etmektedir. Yapay zeka altyapısı doğru anlaşıldığında ve insan iradesinin nihai karar merci olarak devamı halinde, söz konusu denge başta hastalara olmak üzere tıp dünyasına büyük faydalar sağlayacaktır.

Günümüzün modern tıp uygulamaları, hastalığın tanısından tedavisine uzanan süreçte, hastaya zarar vermeksizin mümkün olan en doğru yaklaşımı esas alırken diğer yandan zamana karşı bir mücadele vermektedir. Her geçen gün artan hızda gelişim gösteren donanım ve yazılım bazlı teknolojiler, tıp dünyasına vazgeçilmez ve olumlu katkılar sağlamaktadır. Rutin uygulama sahasına giren teknolojik yenilikler geleneksel tıp yaklaşımını, tanıdan tedavide olan tüm aşamalarını kapsayacak şekilde modernize etmiştir.

Tıbbi patoloji, mevcut tüm tıbbi disiplinlerin temelini oluşturan teorik bilim dalı olmanın ötesinde, aynı zamanda klinik ve uygulama sahasında, hastanın tanıdan tedaviye uzanan zorlu sürecinde yer alan multidisipliner zincirin vazgeçilmez halkasıdır. Patolojinin geleneksel çalışma yöntemi, hastalardan alınan doku ve vücut sıvısı örneklerinin belirli aşamalardan geçirilip cam preparatlar hazırlanması ve ışık mikroskobunda incelenmesinden meydana gelmektedir. Bu süreç, diğer bir deyişle vakanın tamamlanma süresi kurumların alt yapılarına, patolog ve yardımcı personel sayısına göre değişkenlik göstermektedir. Hastanın doğru tedaviyi alabilmesi için öncelikle doğru tanıyı en kısa sürede alması büyük önem arz etmektedir. Bilinen ve güvenilir bir çalışma yöntemi olan geleneksel metodoloji, beraberinde bir takım kısıtlılıkları getirmektedir. Örneğin camdan oluşan preparatların muhafaza edilmesi için geniş alanlara ve camları saklayacak dolaplara ihtiyaç duyulmaktadır. Karşılaşılan zorluklardan biri de, özellikle daha küçük veya periferik kurumlarda konsültasyon ihtiyacının karşılanamaması. Bu ve bu gibi zorluklar patolojide dijital dönüşümü kaçınılmaz hale getirmiştir. Dijital patolojiyi önemli kılan husus, bir yandan geleneksel çalışma yöntemlerinden kaynaklanan kısıtlılıkların aşılması diğer

yandan geleneksel yöntemlerle mümkün olmayan, gerek hastanın gerekse patoloğun yararına olan yeni imkanlar sunmasıdır. Bu bağlamda dijital patolojinin güncel durumuna, klinik, patolojik ve akademik uygulama alanları yanı sıra olası sakıncalarına değineceğiz.

Dijital Patolojin Bileşenleri

Dijital patoloji, modern sağlık hizmetlerindeki teknolojik gelişmeleri, geleneksel bilgi birikimleri ile birleştirerek tanısal yaklaşımları adeta devrimleştirmiştir. Dijital patolojiyi kısaca cam preparatları özel tarayıcılar vasıtasıyla taratıp, dijital ortama aktarma yani yüksek çözünürlüklü görüntü dosyasının oluşturulması olarak tanımlayabiliriz. Bu yenilikçi yaklaşım patoloğun çalışma metodolojisini değiştirmekle kalmayıp, önceden mümkün olmayan yeni olanaklara da imkan tanımaktadır (Försch, 2021). Gelecekte dijital patoloji bütünsel preparat görüntülemesi ile görüntü analizi gibi kritik bileşenler temelinde şekillenecek.

Bütünsel Preparat Görüntülemesi

Gelişmiş tarayıcılar sayesinde konvansiyonel yöntemlerle hazırlanan cam preparatların tümü taranıp, kapsamlı ve yüksek çözünürlüklü görüntü dosyası elde edilmektedir. Bu sayede hücresel düzeyde dahi tüm ayrıntılar birebir dijital ortama aktarılmakta, dolayısıyla mikroskobik inceleme ışık mikroskobu olmaksızın dijital ortamda gerçekleştirilebilmektedir. Tıpkı ışık mikroskobunda olduğu gibi taranan dokunun bütünü incelenmekte ve görüntü hücresel düzeye kadar netlik kaybı olmaksızın büyütülebilmektedir.

Görüntü Analizi

Görüntü analizi dijital patolojinin bir diğer temel bileşeni olup, bütünsel preparat görüntüleme bileşenin tamamlayıcısı olarak düşünülebilir. Yapay zeka ve makine öğrenmesi sayesinde oluşturulan algoritmalar hücresel yapıları ve patolojik bulguları tanıyabilir, ölçümler yapabilir ve sınıflandırabilir. Görüntü analizinin önemi, yukarıda bahsettiğimiz özelliklerin ötesinde kısa sürede geniş serileri tarayıp analiz edebilme, dolayısıyla etkili ve tarafsız bir değerlendirme yapabilme özelliğidir. Bu özellik aynı zamanda gözlemciler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırabilir ve tanısal doğruluğu geliştirebilir.

Patolojide Dijitalizasyonun Avantajları

Konvansiyonel preparatların, dijital görüntüleme teknolojileri sayesinde dijital ortama aktarılmasının tanısal anlamda, bilimsel araştırmalar

ve eğitim olanakları bakımından önemli faydaları var. Patoloji kliniklerinin bünyesinde bulunan cam arşivleri, cam preparatlarının yasal hükümler gereğince saklandığı, oldukça geniş fiziki alanlardır. Örneğin, yıllık 30.000 civarında vaka sayısı olan bir merkezin geriye dönük 10 yıllık cam arşivi devasa bir fiziki alana ve çok sayıda cam saklama dolaplarına ihtiyaç duyacağı gibi mali yönden de oldukça külfetlidir. Cam prepatların dijital ortama aktarılması böylesi bir lojistik sorunu ortadan kaldırmaktadır. Dijital formattaki veriler yüksek güvenliğe sahip serverlarda ya da bulut bazlı veri yükleme platformlarında muhafaza edilmektedir. Bu yöntem sayesinde, dünyanın her yerinden ihtiyaç duyulan verilere erişim ya da veri paylaşımı mümkün olmaktadır (Hornung, 2022). Veriye ulaşımın kolaylaşması ve paylaşılabilmesi beraberinde uzaktan konsültasyon, klinikler arası multidisipliner konsey toplantıları, akademik çalışmalar ve mesleki eğitim açısından yararlar getirmektedir.

Uzaktan Konsültasyon ve Telepatoloji

Patolojide dijitalizasyonun belki de en önemli avantajlarından biri; mekan ve fiziki koşullardan bağımsız olarak, patologlar arasında bilgi ve deneyim paylaşımını mümkün kılan, günümüz rutin uygulamaları arasında yerini almış olan telepatoloji yöntemidir (Tran NK, 2021). Özellikle kısıtlı olanaklara sahip daha küçük çapta sağlık kuruluşlarında veya periferde görev yapmakta olan patologların, birçok sebepten kaynaklanabilecek zorlu olguları, alanının uzmanı daha deneyimli patologlara danışabilme imkanı telepatolojinin büyük faydalarındandır (Yao K, 2020). Bu bağlamda coğrafi ve fiziksel altyapı kısıtlamalarının aşılabiliyor olması gerek patolog gerekse hasta açısından oldukça önemlidir. Telepatoloji yöntemlerinin etkin biçimde kullanılması ile olgunun raporlanma süresi kısalır, tanısal doğruluk artar. *Journal of Pathology Informatics*'in çalışmasına göre, ankete katılan patologların yaklaşık %87'si, konsültasyon hizmeti noktasında telepatolojinin önemli bir yöntem olduğu yönünde fikir beyan etmişler. Yine araştırma bünyesindeki patologların %71'i telepatolojinin tanısal doğruluklarını geliştirdiğini paylaşmışlar (Bang, 2020).

Kısıtlı olanaklara sahip hastanelerde veya coğrafi konum gereği ulaşım zorlukları yaşayan sağlık merkezlerinde, telepatolojinin etkin biçimde kullanımı sayesinde, gelişmiş ve tüm imkanlara sahip merkezlerde görev yapan deneyimli hekimlere ulaşımı mümkün kılmakta, dolayısıyla hastalar açısından gerek zaman gerekse ekonomik açıdan büyük yararlar sunmaktadır. Bir diğer deyişle, tıpkı gelişmiş sağlık kuruluşlarından hizmet alan hastalar

gibi alanında uzman patologlara erişimi sağlarmaktadır. *American Telemedicine Association*'ın çalışmasına göre, katılımcıların yaklaşık %90'ı özellikle deneyimli uzmanlara ulaşım imkanı sağladığı için, telepatolojinin hasta hizmetleri yönünden olumlu etkisinin olduğunu beyan etmişler (Ting, 2019).

Yapay Zeka Analizinin Tanısal ve Prognostik Değeri

Teknolojik gelişmelerin tüm tıbbi uygulama alanlarına girdiği bir çağda, dijital patoloji bünyesinde kullanılan yapay zeka tanısal yaklaşımları geliştirmiştir. Burada amaç patoloğu denklemden çıkarıp tamamen teknolojik yöntemleri kullanmak değil, bilakis patoloğa tanısal anlamda katkı sağlamak ve etkinliğini geliştirmektir. Günümüzde yapay zeka ve makine öğrenimi dijital patolojide gittikçe artan yaygınlıkta kullanılmaktadır. İnsanın bilgi, deneyim ve yetenekleriyle sınırlı olan analiz yapabilme ve karar verme kapasitesinin, yani bireysel kısıtlılıklarını aşma noktasında, yapay zekanın yardımcı olma özelliği önem kazanmaktadır (Chassagnon, 2023).

Yapay zeka modelleri ile oluşturulan algoritmalar sayesinde doku düzeyindeki komplike patternler ve hücresel anormallikler tanınabilmekte, mikroskobik düzeyde çeşitli ölçümler yapılabilmekte ve bir sonraki aşama için yapılabilecek özel boyama ve tetkik önerileri vakit kazandırırken, tıbbi kaynakların daha efektif kullanımına imkan tanımaktadır. Örneğin Google'ın yan kuruluşu olan DeepMind (DeepMind Technologies Limited, Birleşik Krallık) tarafından geliştirilen yapay zeka modeli, meme kanserinin lenf nodu metastazını yüksek doğruluk payı ile tespit etmiştir (McKinney SM, 2020). *Journal of the American Medical Association (JAMA) Oncology* tarafından yapılan çalışmada, yapay zeka modelinin cilt biyopsilerinde malign melanomayı %95 sensitivite oranında tespit ederken dermatologlar %88.9 oranında tespit edebilmişlerdir (Bang, 2020).

Patologlar, neoplastik hastalıkların sadece mevcut durumu ile tespit yapmakla kalmaz, hastalığın biyolojik olarak agresifliği konusunda, yani hastalığın prognozu, gelecekte nasıl davranabileceği ile ilgili de gerek morfolojik gerekse özel testlerin analiz sonuçlarından elde edilen somut veriler sunmaktadır. Bu bağlamda geliştirilen yapay zeka modellerinin prediktif değerleri hastalığın prognozu hakkında güvenilir ve yararlı bilgiler sunmaktadır. The Lancet Oncology dergisi tarafından yayınlanan araştırma makalesinde yapay zekanın prediktif özelliği konu alınmıştır. Yapay zeka modelinin prostat kanserinin progrese olma ihtimalini %70 oranında bir

isabetlilik ile tespit ederek konvansiyonel metodoloji sınırlarını aştığı sonucuna varılmıştır (Ting, 2019).

Muhtemel Zorluklar ve Kaygılar

Patolojide dijitalizasyonun yararları ve sunduğu yeni olanaklar devrim niteliğinde olup, bir yandan geleneksel çalışma yöntemlerinden kaynaklı kısıtlılıkları aşıyor, diğer taraftan insan faktöründen kaynaklanabilecek olası hataları minimize ediyor. Her ne kadar, sözünü ettiğimiz teknolojik imkanların dijital patolojiye entegrasyonunun faydaları olsa da beraberinde getirdiği bir takım endişe verici yönleri de var. Geleneksel çalışma yöntemleri ile hazırlanan cam preparatlar hastaya ait bilgi taşıyan, patoloji kliniği arşivinde yasalar gereği bulunması gereken ve kliniğin muhafaza etmekle yükümlü olduğu bir materyaldir. Dijital ortama aktarılan preparatlar haliyle kurumlar tarafından düzenlenen serverlarda ya da online bağlantı gereksinimi duyan bulut sistemlerinde muhafaza edilmektedir. Bilgi çağında yaşadığımız bu dönemde tüm kurumlar veri güvenliği kapsamında bir takım önlemler almaktadır. Mevcut durum sağlık kuruluşları için de geçerlidir, nitekim dijital ortamdaki patoloji görüntüsü nihayetinde hasta haklarını ve mahremiyetini doğrudan ilgilendiren bir hadise olup, bu verilerin yetkin olmayan kaynaklar tarafından saldırıya açık olmaları endişe vericidir. *Health insurance portability and accountability act* (*HIPAA) Journal* raporuna göre 2020 senesinde 600'ü aşkın sağlık verisi ihlali gerçekleşmiştir. Söz konusu ihlaller hastanın mahremiyetine doğrudan zarar verme potansiyeline sahip olup, bu tür ihlallere karşı tedbir olarak etkin güvenlik duvarları oluşturulmalıdır (Calderaro, 2022).

Yapay zeka modellerinin çeşitliliği ve kurumların farklı modellerle çalıştığı göz önünde bulundurulduğunda, standardizasyon gereksinimi önemli bir husus olarak karşımıza çıkmaktadır. Kurumlar arası işbirliğinin, iletişimin, konsültasyon ve eğitim gibi etkileşimlerin efektif bir şekilde sürdürülebilmesi adına aynı dili konuşmaları esastır. Laboratuvarlar günümüzde kalite standartları gereği standardizasyon çalışmalarına tabi tutulmakta, bu sayede uluslararası kalite standartlarının uygulandığı kurumsal bir kimlik kazanmaktadır. Fiziksel çalışma koşulları için uygulanmakta olan standardizasyon çalışmaları, dijital altyapılar için de yürütülmesi gerekmektedir (Trank, 2022).

Dijital patoloji laboratuvarı bünyesindeki mevcut özelliklerin ve imkanların etkin bir biçimde kullanılması bu konuda deneyimli personeller ile mümkün olabilmektedir. Burada patolog yapay zeka algoritması tarafından

yapılan tespitleri ve önerileri iyi anlayıp analiz edebilmeli ki hasta yönetimi doğru ve sağlıklı kararlar çerçevesinde ilerleyebilsin. *JAMA Oncology* tarafından yapılan bir çalışmaya göre, patologların performansının yapay zeka desteği sayesinde arttığı ortaya konmuştur. Buna karşın, yapay zeka önerilerine ileri derece bağımlı hale gelindiğinde bu sefer tanısal hataların meydana geldiği gözlenmiştir (Hornung, 2022). Nihayetinde en son kararı verecek ve sorumluluğu alacak olan patolog yapay zeka tarafından sunulan somut verileri dikkatle incelemeli ve bu veriler analiz edilmeksizin, kopyala yapıştır misali insan faktörü denklemden çıkarılmamalıdır.

SONUÇ

Patolojide dijitalizasyonun saymakla bitmeyen yararları var. Patoloğun yararına olan kolaylaştırıcı teknolojik yenilikler nihayetinde ve işin özünde hastanın da yararınadır. Hızla gelişen ve patolojinin uygulama alanlarına entegre olan dijital altyapı bileşenleri, hata oranlarını azaltıp vakitten tasarruf sağlarken, diğer yandan veri güvenliği ve insan faktörünü devre dışı bırakma veya insanı algoritmaya bağımlı kılma ihtimali yönünden endişelere sebep oluyor. Bu çerçevede yapay zeka modelleri ve algoritmaları dijital patoloji bünyesinde dikkatlice kullanıldığı takdirde, patoloğun daha sağlıklı karar vermesini dolayısıyla hastalara sunulan hizmet kalitesinin artmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Bang CS, Lee JJ, Baik GH. (2020). Artificial intelligence for the prediction of helicobacter pylori infection in endoscopic images: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. J Med Internet Res. 22,0.

Calderaro J, Seraphin TP, Luedde T, Simon TG. (2022). Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 76,1348-1361.

Chassagnon G, De Margerie-Mellon C, Vakalopoulou M, Marini R, Hoang-Thi TN, Revel MP, Soyer P. (2023). Artificial intelligence in lung cancer: current applications and perspectives. Jpn J Radiol. 41,235-244.

Försch S, Klauschen F, Hufnagl P, Roth W. (2021). Artificial intelligence in pathology. Dtsch Arztebl Int., 118,194-204.

Hornung AL, Hornung CM, Mallow GM, ve ark. (2022). Artificial intelligence in spine care: current applications and future utility. Eur Spine J. 31,2057-2081.

McKinney, S.M., Sieniek, M., Godbole, V. ve ark. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature. 577, 89-94.

Ting DS, Foo VH, Yang LW, ve ark. (2021). Artificial intelligence for anterior segment diseases: emerging applications in ophthalmology. Br J Ophthalmol. 105,158-168.

Tran NK, Albahra S, May L, Waldman S, Crabtree S, Bainbridge S, Rashidi H. (2021). Evolving applications of artificial intelligence and machine learning in infectious diseases testing. Clin Chem. 68,125-133.

Yao K, Singh A, Sridhar K, Blau JL, Ohgami RS. (2020). Artificial intelligence in pathology: a simple and practical guide. Adv Anat Pathol. 27,385-393.

NÜKLEER TIPTA TERANOSTİKLER; İLKE, UYGULAMA VE GELECEK

Fikriye Gül GÜMÜŞER

- Kurum Bilgisi: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7103-2323
- Mail: fggumuser@hotmail.com

GİRİŞ

Teranostik kavramı, terapötik (tedavi) ve diagnostik (tanı) kelimelerinin birleşiminden oluşan, aynı ajan veya hedefleme mekanizması ile hem tanı hem de tedavi yapılabilmesini ifade eder. Teranostiği moleküler olarak hedeflenmiş görüntüleme ve tedavinin bir kombinasyonu; görüntülemenin, yeni veya daha etkili tedavileri mümkün kılan bilgileri sağlayan bir süreç olarak da tanımlayabiliriz. (Currie G 2025).

Günümüzde nükleer tıp ve moleküler görüntülemede heyecan yaratan yenilik, teranostiklerdir bir tümör hücre zarındaki reseptöre bağlanan radyoaktif bir ajanın hem görüntüleme hem de tedavi amacıyla kullanılabilmesini ifade eder (Nunes RF ve ark 2021).

Bir tümör hücresini görüntülemek için radyonüklid ile işaretli bir ilaç (örneğin Ga-68) ve aynı reseptöre bağlanan terapötik bir radyonüklid (örneğin Lu-177) kullanılarak tümörün hedeflenmesi ve yok edilmesi sağlanır (Thomas KS.2022

Nükleer tıpta teranostik yaklaşım), kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biridir.

Radyoiyot (I-131), hem görüntüleme hem de tedavi amacıyla kullanılan ilk teranostik radyonükliddir. 1940'larda I-131 ile tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde eşzamanlı kullanımıyla başlamıştır. Diferansiye tiroit kanserinde ve hipertiroidide I-131 NaI kullanımı ilk teranostik uygulamadır. Ancak, radyoiyot tedavisi hasta bazında dozimetri ve klinik sınırlamalar açısından bazı zorluklar içerir(Nunes RF ve ark 2021)..

Kumar ve arkadaşları, çalışmalarında son dönem böbrek yetmezliği olan diferansiye tiroid kanseri hastalarında radyoiyot tedavisinin uygulanabilirliğini tartışırken (Kumar M ve ark 2022); Oliveira ve arkadaşları ise efektif yarı ömür ve internal dozimetri analizlerinin önemini vurgulamışlardır (Oliveira CV ve ark 2022).

1980'lerde feokromositoma/paraganglioma tedavisinde I-131 MIBG kullanılmıştır. Stronsiyum-89 (Sr-89) klorür ve Samaryum-153 (Sm-153) Ethilendiaminetetramethilen fostonat (EDTMP) ise ağrılı kemik metastazlarında kullanılmış olan radyonüklidlerdir. Günümüzde Galyum-68 (Ga-68)/Lutesyum-177 (Lu-177) DOTATATE ve Ga-68/Lu-177 PSMA gibi ajanlar, klinik uygulamaların merkezindedir.

2000 sonrası: Peptid reseptör hedefli tedaviler (PRRT) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefli tedavilerle birlikte modern anlamda "teranostik çağ" başlamıştır. Teranostikler, hedefe özgü tedavi

etkinliği, minimal yan etki profili ve yüksek görüntüleme doğruluğu ile onkoloji alanında çığır açmıştır (Baum et al., 2021; Herrmann & Eiber, 2023).

Teranostik Kavramı ve Temel İlkeler

Teranostik, spesifik reseptör veya antijenlerin radyoaktif izleyicilerle işaretlenmesi esasına dayanır. Bu hedefleme sayesinde, aynı biyomolekülün tanısal (PET/SPECT görüntüleme) ve terapötik (beta veya alfa salınımlı) formu kullanılabilir. En yaygın teranostik hedeflerden biri somatostatin reseptörleridir (SSTR). Nöroendokrin tümörlerde Ga-68-DOTATATE veya DOTATOC ile görüntüleme, ardından Lu-177 DOTATATE ile tedavi yapılır. Benzer şekilde, PSMA hedefli teranostik yaklaşım, prostat kanserinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. (Kulkarni HR ve ark 2014)

Tablo 1: Teranostik çiftler

Hedef	Tanısal Ajan	Terapötik Ajan
SSTR	Ga-68-DOTATATE	Lu-177-DOTATATE
PSMA	Ga-68-PSMA-11	Lu-177-PSMA-617
FAP	Ga-68-FAPI	Lu-177-FAPI
GRPR	Ga-68-RM2	Lu-177-RM2
CXCR4	Ga-68-Pentixafor	Lu-177-Pentixather

Teranostik Ajanların İdeal Özellikleri

Bir teranostik ajanın ideal özellikleri, hem tanısal hem de terapötik etkinliği belirleyen çok yönlü parametreleri kapsar:

1.Yüksek hedef özgüllüğü: İstenilen hedef dokuya bağlanmalı ve orada etki gösterirken, sağlıklı dokulara zarar vermemelidir.

2. Güçlü bağlanma afinitesi: Hedef reseptöre yüksek duyarlılıkla bağlanmalı ve invivo stabil kalmalıdır.

3. Uygun biyolojik yarı ömür: Fiziksel yarı ömür ile biyolojik dağılım süresi birbiriyle uyumlu olmalıdır.

4. Hızlı klerens: Hedef dışı dokulardan hızlı atılım sağlamalıdır.

5. İşaretleme kolaylığı: Radyonüklid ile yüksek verimle ve kararlı şekilde işaretlenebilmelidir

6. Eşleştirilebilir tanı-terapi izotopları: Aynı ligand hem görüntüleme (ör. Ga-68) hem tedavi (ör. Lu-177) için kullanılabilmelidir.

7. Uygun farmakokinetik: İstenilen dokuya zamanında ulaşmalı ve yeterli dozda kalmalıdır.

8. Dozimetrik öngörülebilirlik: Uygulanan doz ile terapötik etki uyumlu olmalıdır.

9. Güvenli toksisite profili: Hem kısa hem uzun vadede düşük sistemik toksisiteye sahip olmalıdır (Currie G 2025).

Geleneksel tedavi yöntemlerinde (kemoterapi, eksternal radyoterapi) genellikle tüm hastalara benzer tedavi protokolleri uygulanırken, teranostik yaklaşım sayesinde tedavi moleküler düzeyde bireyselleştirilebilmekte ve hasta seçimi daha doğru yapılabilmektedir.

Bu yaklaşım üç ana bileşenden oluşur:

1. **Hedef Molekül:** Tümör hücrelerinde veya tümör mikroçevresinde aşırı eksprese edilen spesifik bir reseptör/proteindir (ör. somatostatin reseptörü, PSMA, FAP).

2. **Ligand/taşıyıcı:** Hedefe yüksek afiniteli bağlanan peptit, antikor veya küçük moleküldür.

3. **Radyoizotop:** Görüntüleme için pozitron yayıcı (PET: Ga-68, F-18) (Currie G 2025).

Tedavi için beta (Lu-177, Y-90), alfa (Ac-225, At-211, Bi-213,) veya Auger elektron yayıcı izotoplar mevcut olup, kullanılan radyonüklidlerin özellikleri Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2: Radyonüklidlerin Özellikleri

İzotop		Yarı Ömür	Kullanım
Ga-68	PET (β+)	68 dk	Tanı
F-18	PET (β+)	110dk	Tanı
Lu-177	β-	6.7gün	Tedavi
Ac-225	α	10 gün	Tedavi
Y-90	β-	2.7gün	Tedavi (mikroküre)
Tb-161	β- + Auger	6.9gün	Tedavi

Faz II/III Klinik Çalışmalar

NETTER-1 (2017): İleri veya metastatik *midgut* nöroendokrin tümörlerde yürütülen bu faz III çalışma, Lu-177 DOTATATE tedavisinin, standart oktreotid tedavisine kıyasla belirgin progresyonsuz sağkalım (28.4 aya karşı 8.4 ay) avantajı sağladığını göstermiştir. Çalışmanın sonucunda PRRT nöroendokrin tümörlerde standart tedavi haline gelmiştir. (Strosberg, ve ark 2017)

NETTER-2 çalışması, ileri evre G1-G2-G3 pankreatik NET'lerde erken dönem Lu-177 DOTATATE kullanımının etkinliğini değerlendirerek, tedavi yanıt oranlarının %55' in üzerinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Lu-177 DOTA-TOC ve Lu-177 DOTA-TATE arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda biyolojik yanıt ve toksisite açısından benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir. (Strosberg JR ve ark 2024)

Yeni nesil alfa yayıcılarla yapılan Ac-225 DOTATATE erken faz çalışmalarında, refrakter NET hastalarında %40'a varan kısmi yanıt elde edilmiştir.

VISION (2021): Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli (mKDPK) hastalarda yapılan bu çok merkezli faz III çalışma, Lu-177 PSMA-617 tedavisi ile genel sağkalımın arttığı gösterilmiştir. Bu güçlü sonuçlar, tedavinin FDA onayı almasını sağlamıştır (Sartor O. ve ark 2021).

Thera P (2021): Faz II randomize çalışmada Lu-177 PSMA-617 ile kabazitaksel kemoterapisi karşılaştırılmış; PSMA tedavisiyle PSA yanıt oranı %66, kemoterapiyle ise %37 bulunmuştur. Bu bulgu, Lu-177 PSMA'nın kemoterapiye etkili bir alternatif olabileceğini ortaya koymuştur (Hofman MS ve ark 2021)

Ac-225 PSMA (2016–2019): Erken faz klinik ve geniş vaka serilerini içeren bu dönem çalışmaları, Ac-225 PSMA tedavisinin ileri evre mKDPK hastalarında PSA değerinde %60–70 oranında azalma sağladığını göstermiştir. Bu sonuçlar, alfa yayıcı terapilerin yüksek etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (Kratochwil C ve ark 2016)

Azedra (2019): Metastatik veya inoperabl feokromositoma /paraganglioma olgularında yürütülen çalışma, I-131 MIBG tedavisinin 36 aylık ortalama sağkalım ve %69 klinik fayda oranı sağladığını göstermiştir. Çalışmanın sonucunda FDA onayı alınarak ve MIBG, Feokromositoma / Paraganglioma (PPGL) hastalarında standart sistemik tedavi seçeneği haline gelmiştir. (Pryma D. ve ark., 2019)

SARAH (2017): Lokal ileri veya inoperabl hepatoselüler karsinom (HCC) hastalarında yürütülen bu faz III çalışmda, Y-90 mikroküre radioembolizasyonu ile standart sorafenib tedavisini karşılaştırılmış ve genel sağkalımda istatistiksel fark saptanmamasına karşın yaşam kalitesi ve tolerabilite açısından Y-90 lehine sonuçlar elde edilmiştir (Vilgrain V ve ark 2017).

PSMA HEDEFLİ TEDAVİLER

VISION Faz III çalışması, mKDPK'inde Lu-177 PSMA-617 tedavisinin genel sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. (Sartor O ve ark 2021)

PSMA fore Faz III çalışması, tedavinin daha erken basamakta (kemoterapi öncesi) uygulanabilir olduğunu desteklemektedir (Morris MJ ve ark 2024).

TheraP Faz II randomize çalışması Lu-177 PSMA-617'nin kabazitaksel kemoterapisine üstün olduğunu göstermiştir.

Alfa yayıcı tedavilerde ise Ac-225 PSMA-617, yüksek Gleason skorlu refrakter olgularda biyokimyasal yanıt oranı %60, PSA düşüşü >%90 olan hastalarda uzun süreli kontrol sağlamıştır (Hofman MS ve ark 2021).

FEOKROMOSİTOMA / PARAGANGLİOMA

I-131 MIBG tedavisi, uzun süredir bu tümörlerde standart sistemik tedavi seçeneğidir. Azedra (I-131MIBG) adıyla FDA onayı almış olan bu ajan, refrakter veya metastatik PPGL hastalarında %92 oranında tümör stabilizasyonu sağlamıştır(Pryma D. ve ark., 2019).

Son yıllarda Lu-177 DOTA-TATE ve Ac-225 DOTATATE gibi ajanlarla yapılan erken faz çalışmalarda, SSTR-pozitif PPGL hastalarında hem semptomatik iyileşme hem de tümör küçülmesi bildirilmiştir(Pryma D. ve ark., 2019).

Bu bulgular, alfa yayıcıların yüksek LET avantajıyla MIBG-refrakter PPGL'lerde yeni tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Karaciğer Tümörleri (Hepatik Maligniteler)

[90Y]Yttrium mikroküre radioembolizasyonu, hepatoselüler karsinom (HCC) ve metastatik kolorektal karaciğer hastalığında uzun süredir kullanılmaktadır (Tong AKT, ve ark. 2016).

Ancak radyoteranostik konseptine uygun şekilde, Lu-177 DOTA-TATE ve Lu-177 FAP-2286 gibi ajanlar da HCC'de hedefe yönelik sistemik radyoterapi olarak araştırılmaktadır.

Erken faz çalışmalar, FAP ekspresyonu yüksek HCC hastalarında anlamlı tümör küçülmesi ve düşük hepatotoksisite bildirmiştir.

Buna ek olarak, Ac-225 FAP-2286 ile yapılan preklinik deneylerde yüksek tümör-doz oranı ve sınırlı sağlıklı doku tutulumu gösterilmiştir.

Radyoteranostik uygulamalarda kullanılan izotoplar, fiziksel yarı ömürleri, radyasyon tipleri ve biyolojik özellikleri açısından farklı avantaj ve sınırlılıklar sunmaktadır (Thomas KS. 2022).

Gallium-68 (Ga-68), PET görüntülemede yüksek çözünürlük sağlayan kısa yarı ömürlü bir pozitron yayıcıdır; ancak üretim kapasitesi jeneratör nedenli sınırlıdır (Baum RP,ve ark 2021)

Fluorine-18 (F-18), PET görüntülemede yaygın kullanılan bir diğer β^+ yayıcı olup yüksek üretim kapasitesi ve görüntü kalitesi sunar, fakat siklotron gerektirmesi nedeniyle lojistik açıdan sınırlılıkları mevcuttur.

Lutetium-177 (Lu-177), 6.7 günlük yarı ömrü, orta beta enerjisi ve eşzamanlı gama emisyonu sayesinde hem tedavi hem dozimetri için ideal bir terapötik ajandır; ancak etkinliği için birden fazla kür gerekebilir (Morris MJ ve ark 2024).

Actinium-225 (Ac-225), kısa menzilli alfa parçacıklarıyla yüksek lineer enerji transferine (LET) sahiptir ve mikrometastaz tedavisinde yüksek etkinlik gösterir; buna karşın tükürük bezlerinde toksisiteye yol açabilmektedir (Dash A ve ark 2022)

Yttrium-90 (Y-90), güçlü beta enerjisiyle özellikle karaciğer tümörlerinde mikroküre embolizasyonunda kullanılmaktadır, ancak görüntüleme zorluğu terapötik takibi güçleştirir(Tong AKT, ve ark. 2016)..

Terbium-161 (Tb-161), hem beta hem Auger elektronları yayarak mikrodüzeyde yüksek biyolojik etki sağlar; günümüzde araştırma aşamasındadır ve klinik veri henüz sınırlıdır.

ÖZET VE KLİNİK PERSPEKTİF

Lu-177 tabanlı tedaviler şu anda altın standarttır.

Alfa yayıcılar (Ac-225, Pb-212) dirençli olgularda uzun süreli biyokimyasal yanıtlar sunmaktadır.

Feokromositoma/paraganglioma ve karaciğer tümörleri gibi nadir hastalıklarda teranostik yaklaşım klinik pratiğe girmeye başlamıştır**.**

Gelecekte kombinasyon tedavileri (Lu-177 + immünoterapi, Ac-225+ hedefli ajanlar) klinik etkinliği daha da artıracaktır.

Alfa tedavileri ve yeni hedef moleküller (FAPI, CXCR4, GRPR, HER2, CD38, mesotelin**)** tedavi alanını genişletecektir.

Kişiselleştirilmiş dozimetri ve AI tabanlı karar destek sistemleri daha güvenli ve etkin tedavilerin önünü açacaktır.

Kombinasyon stratejileri (immünoterapi, kemoterapi, PARP inhibitörleri, hedefe yönelik ajanlar) tedavi başarısını artırabilecek güçlü adaylardır .(Currie G, 2025)

SONUÇ

Teranostikler, nükleer tıpta tanı ve tedaviyi birleştirerek hastaya özgü yaklaşımın en somut örneğini sunmaktadır. Klinik başarıları, farmasötik gelişmeler ve teknolojik ilerlemelerle desteklenmektedir. Önümüzdeki yıllarda, alfa yayıcıların yaygınlaşması, dozimetri optimizasyonu ve yapay zekâ destekli analizlerle birlikte teranostik uygulamaların onkoloji alanlarına yayılması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

Baum RP, Kulkarni HR. (2021). Theranostics: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy—The Bad Berka experience. *Theranostics*, 11(3), 302–313.

Currie G. (2025). Molecular theranostics: Principles, challenges and controversies. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 72(1), 156–164. doi:10.1002/jmrs.836.

Dash A, Knapp FF, Pillai MRA. (2022). Targeted alpha therapy in oncology: Current status and future prospects. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(1), 20–28. doi:10.2967/jnumed.121.263119.

Herrmann K, Eiber M. (2023). The next generation of theranostics: Alpha emitters and beyond. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 50, 1–9.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, ve ark. (2021). 177Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 397(10276), 797–804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3.

Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H. (2016). 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(12), 1941–1944. doi:10.2967/jnumed.116.178673.

Kulkarni HR, Baum RP. (2014). Theranostics with Ga-68 somatostatin receptor PET/CT: Monitoring response to peptide receptor radionuclide therapy. *PET Clinics*, 9(1), 91–97. doi:10.1016/j.cpet.2013.08.016.

Kumar M, Goyal R, Agrawal K, Dutta A, Tripathi M. (2022). Radioiodine therapy in patient with differentiated thyroid cancer with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: Case report with review of literature. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 50(3), 228–232. doi:10.2967/jnmt.121.263431.

Kwekkeboom DJ, Krenning EP. (2019). Peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*, 49(5), 326–336.

Morris MJ, Fizazi K, de Bono J, Tagawa ST, ve ark. (2024). Lutetium-177–PSMA-617 versus change of androgen-receptor–pathway inhibitor in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 403(10429), 1231–1243. doi:10.1016/S0140-6736(24)00257-0.

Nunes RF, Zuppani RMF, Coutinho AM, ve ark. (2021). General concepts in theranostics. *PET Clinics*, 16(3), 313–326. doi:10.1016/j.cpet.2021.03.010.

Oliveira CV, Camozzato TSC, Dorow PF, Pasqueta J. (2022). Analysis of residence time, effective half-life, and internal dosimetry before radioiodine therapy. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 50(3), 233–239. doi:10.2967/jnmt.121.263502.

Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, ve ark. (2019). 177Lu-PSMA vs 225Ac-PSMA in advanced prostate cancer: Comparative efficacy and toxicity. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(5), 1258–1268. doi:10.1007/s00259-019-04297-6.

Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, ve ark. (2021). Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(12), 1091–1103.

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, ve ark. (2017). Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*, 376(2), 125–135. doi:10.1056/NEJMoa1607427.

Strosberg JR, Caplin ME, Horsch D, ve ark. (2024). Phase 3 study of 177Lu-Dotatate in advanced G2-G3 GEP-NET (NETTER-2). *The Lancet Oncology*, 25(1), 15–27. doi:10.1016/S1470-2045(23)00517-8.

Thomas KS. (2022). Theranostics: The future is now! *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 50(3), 185. PMID:36215648.

Tong AKT, Kao YH, Too CW, ve ark. (2016). Yttrium-90 hepatic radioembolization: Clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *The British Journal of Radiology*, 89(1062), 20160203. doi:10.1259/bjr.20160203.

Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, ve ark. (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(12), 1624–1636. doi:10.1016/S1470-2045(17)30683-6.

AKCİĞER VENTİLASYON-PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Elvan SAYIT BİLGİN

- Kurum Bilgisi: Nükleer Tıp, Tıp Fakültesi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3330-1702
- Mail: elvansayit@hotmail.com

GİRİŞ

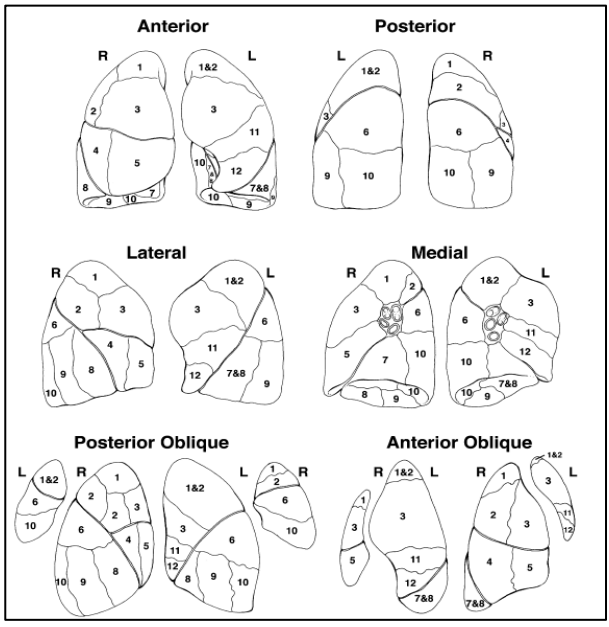
Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/P sintigrafisi), nükleer tıpta yaygın kullanılan, fonksiyonel bilgi sağlayan tanı yöntemlerinden biridir (Bajc, M., et al., 2009; Freeman, L. M. 2014). Fonksiyonel bilgi sağlaması, düşük radyasyon dozu ve güvenli uygulanabilirliği sayesinde tanı ve tedavi planlamasında önemli bir yer edinmiştir.

En sık endikasyonu pulmoner emboli (PE) şüphesidir (Bajc, M., et al., 2009; Freeman, L. M. 2014). Bunun dışında preoperatif fonksiyonel rezerv hesaplaması, pulmoner hipertansiyon etiyolojisinin araştırılması, akciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası izlem, sağdan sola şantların araştırılması ve parankimal akciğer hastalıklarının fonksiyonel analizi gibi geniş bir kullanım alanına sahiptir (Zakavi et al., 2008; O'Brien et al., 2012).

Akciğer Anatomisi

Sağ akciğer üç lobdan (üst, orta, alt), sol akciğer iki lobdan (üst ve alt) oluşmaktadır (Görsel 1) (Weibel, 2015; Standring, 2016). Sağ ve sol pulmoner arter, truncus pulmonalis'ten çıkar ve akciğere girer. Lobar ve ardından segmental arterlere ayrılır. Bu damarlar bronşlarla birlikte ilerler (bronkovasküler demet). Segmental arterler, alveoler kılcal ağlara kadar dağılır (Weibel, 2015; Standring, 2016).

Görsel 1: Akciğer Lobları ve Segmentleri (O'Malley, Ziessman & Thrall, 2019).



Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli (PE), genellikle bacaklardaki derin venlerden köken alan trombüsün koparak akciğer atardamarlarını tıkamasıyla oluşan, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur (Bajc et al., 2009; Freeman, 2014). Bu durum, akciğerin bir bölümünün kanlanmasının aniden kesilmesine neden olarak, gaz değişimini bozar ve ciddi solunum yetmezliğine yol açabilir.

Her yıl dünya genelinde 650.000'in üzerinde pulmoner emboli olgusu bildirilmekte olup tedavi edilmeyen pulmoner emboli vakalarında mortalite oldukça yüksektir (Stein et al., 2006; Gottschalk et al., 2002).

Pulmoner emboli için immobilizasyon, cerrahi, malignite, gebelik, östrojen kullanımı, obezite, derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü risk faktörleridir(Stein et al., 2006; Gottschalk et al., 2002).

Pulmoner embolinin klinik tanısı çoğu zaman zordur. Asemptomatik başlangıçlı olabilir, atipik klinik tablolara yol açabilir veya haftalarca süregelen yavaş yavaş artan bir seyir görülebilir. Pulmoner emboli ile ilişkili başlıca semptomlar dispne, öksürük, göğüs ağrısı, taşikardi, akut sağ kalp yetmezliği ve hemoptizidir (Bajc, et al., 2019). Ancak semptomlar hastalığın şiddetine göre farklılık gösterebilir.

Tanısal süreçte laboratuvar testleri, EKG ve akciğer grafisinde görülen pulmoner emboli bulguları genellikle özgül değildir. Örneğin, D-Dimer düzeyinin normal bulunması, düşük veya orta riskli hastalarda pulmoner emboli olasılığını dışlamada oldukça güvenilirken; yüksek düzey ise tek başına tanı koydurucu değildir(Bajc, M., et al., 2019). Bu nedenle, hastalık değerlendirmesinde Modifiye Wells Skoru (Tablo 1) gibi klinik derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır (Leung et al., 2012; Bajc & Jonson, 2011).

Tablo 1. Wells Pulmoner Emboli Skoru (Stein, et al, 2006; O'Brien, et al., 2012)

Kriter	**Puan**
DVT bulguları	3
Alternatif tanı PE'den daha az olası	3
Nabız >100/dk	1,5
Son 4 haftada cerrahi/immobilizasyon	1,5
Önceki DVT/PE	1,5
Hemoptizi	1
Malignite varlığı	1

≥6 puan: yüksek olasılık

2–6 puan: orta olasılık

<2 puan: düşük olasılık

Pulmoner emboli tanısında sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri Kontrastlı Pulmoner BT Anjiyografi ile Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisidir (Reinartz, P., et al. 2004; Elgazzar, A. H., & Sarikaya, I., 2018). Hızlı ulaşılabilir olması ve erişilebilirliğinin yüksek olması nedeniyle Pulmoner BT Anjiyografi pulmoner emboli tanısında çoğunlukla ilk tercihdir. Ancak böbrek yetmezliği, iyot alerjisi gibi durumlarda ve diyafram hareketine sekonder yetersiz değerlendirme durumunda Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi sıklıkla kullanılmaktadır (Reinartz, P., et al. 2004; Elgazzar, A. H. & Sarikaya, I., 2018).

Pulmoner emboli tedavisinde antikoagülasyon ilk basamaktır. Hemodinamik instabil pulmoner embolide trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi kontrendike olduğu olgularda cerrahi embolektomi veya kateter bazlı girişimler tercih edilir (Queiroz, R. A. M.& Franco, L., et al., 2025).

Radyofarmasötikler

Perfüzyon Ajanı

Akciğer kapillerlerinin çapı ortalama olarak 7–10 mikrometre arasında olup, bu yapılar eritrositlerin geçebileceği boyuttadır. Akciğer perfüzyon sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötik ajanların, ilk geçişte kapiller düzeyde tutulabilmeleri için partikül boyutlarının kapiller çapından daha büyük olması gerekmektedir.

Tc-99m Makroagregat Albümin (TC-99m MAA), kolay hazırlanabilen ve yüksek çözünürlüklü görüntü veren bir ajan olması sebebiyle, dünya genelinde akciğer perfüzyon sintigrafisinin altın standardı olarak kabul edilmektedir (Parker, J. A., et al., 2012.; Gutte, H., et al. 2009).

Tc-99m MAA preparatları, 5–100 mikrometre arasında değişen partikül boyutları içerir; bu partiküllerin yaklaşık %60–80'i 10–30 mikrometre aralığındadır.

İntravenöz enjeksiyon sonrasında Tc-99m MAA pulmoner artere ulaşır ardından pulmoner vasküler yapılar boyunca ilerlerken kapillerler seviyelerinde tutulur. Böylece akciğerin kanlanmasının azaldığı ya da tamamen durduğu bölgelerde, gama kamera görüntülerinde defektif hipoaktif alanlar izlenir.

Uygulamada kullanılan partikül sayısı, hem görüntü kalitesi hem de hasta güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Klinik standartlara göre erişkin bir bireye 200.000 ila 500.000 partikül arasında enjeksiyon yapılır.

Bazı özel durumlarda partikül sayısı azaltılmalıdır. Pediatrik hastalarda 50.000–150.000 partikül, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda 100.000–250.000 partikül verilmesi yeterlidir.

Ventilasyon Ajanları

Ventilasyon ajanları fiziksel durumlarına göre radyoaktif gazlar ve radyoaerosoller olarak ikiye ayrılmaktadır. Xenon-127 (Xe-127), Kripton-81m (Kr-81m) ventilasyon sintigrafisinde kullanılan radyoaktif gazlardır (Taplin et al., 1974). Tc-99m DTPA ve Tc-99m Technegas ise radyoaerosol sınıfında yer almaktadır (Bajc, M., & Jonson, B. 2011, Roach, P. J., et al., 2013).

Radyoaktif Gazlar

Radyoaktif gazlar, özellikle hava akımı bozukluğu bulunan hastalarda genellikle daha güvenilir ve tanısal kalitesi yüksek görüntüler sağlar. Tarihsel olarak çeşitli gazlar kullanılmıştır; ancak bazıları günümüzde pratik sınırlılıklar nedeniyle kullanım dışı kalmıştır.

Xenon-127 (Xe-127), Kripton-81m (Kr-81m) ventilasyon sintigrafisinde kullanılan radyoaktif gazlardır (Taplin, et al., 1974). Ancak yüksek maliyetli olmaları ve ulaşım zorlukları klinik yaygınlığının sınırlı kalmasına neden olmuştur. Bu nedenlerle, her iki gaz türü de rutin kullanımda yerini daha pratik ajanlara bırakmıştır.

Radyoaerosoller

Teknesyum-99m DTPA (Tc-99m DTPA)

Teknesyum-99m Diethylenetriamine Pentaasetik Asit (Tc-99m DTPA), günümüzde akciğer ventilasyon sintigrafisinde en sık kullanılan aerosollerden biridir. Sıvı formdaki Tc-99m DTPA, nebulizatör cihazları aracılığıyla aerosolize edilerek, inhalasyon yoluyla solunabilir nano boyutlu partiküller hâline getirilir (Bajc, M., & Jonson, B., 2011; Roach, P. J., et al., 2013).

Teknesyum-99m Technegas (Tc-99m Technegas)

Tc-99m Technegas, ventilasyon sintigrafisinde kullanılan daha modern bir radyofarmasötiktir. Bu aerosol, argona doygunlaştırılmış ortamda üretilen,

karbon (grafit) tabanlı submikron partiküllerden oluşur. Her bir partikül yaklaşık 0.005–0.2 mikrometre (µm) çapındadır ve yüzeyine Tc-99m atomları adsorbe edilmiştir (Roach, P. J., et al., 2013; Schembri, G. P., et al., 2009). Bu özellikleri sayesinde, Technegas partikülleri gaz benzeri davranış gösterir: bronşiollerden alveollere kadar homojen şekilde dağılır.

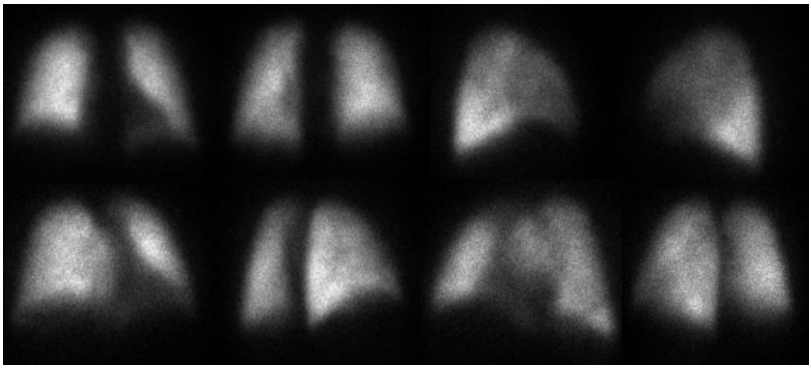
Tablo 2. Ventilasyon Ajanları

Radyofarmasötik	Fiziksel Durum	Partikül Boyutu (µm)	Yarı Ömür	Enerji (keV)
Xe-133	Gaz	—	5.3 gün	81
Kr-81m	Gaz	—	13 saniye	190
Tc-99m DTPA	Aerosol	0.1 – 0.5	80 dk	140
Tc-99m Technegas	Gaz benzeri karbon partikül	0.005 – 0.2	Dakikalar düzeyinde	140

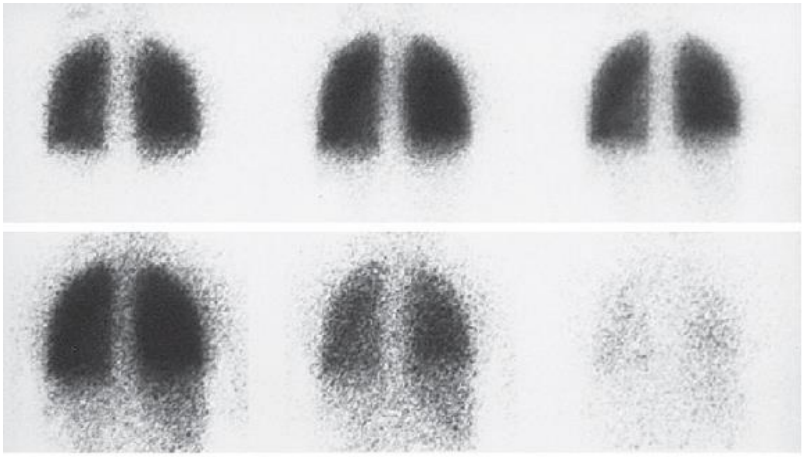
Çekim Protokolü

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, genellikle ventilasyon görüntülemesinin perfüzyon görüntülemesinden önce yapıldığı bir sıra izler (Roach, et al. 2013; Gutteet al., 2012). Bunun temel nedeni, kullanılan ajanların radyoaktivite miktarlarıdır. Genellikle, akciğerlere inhalasyon yoluyla ulaşan Tc-99m DTPA veya Technegas miktarı, damar yoluyla verilen Tc-99m MAA dozundan çok daha düşüktür (Schembri, et al., 2009; Meignan et al., 2002). Ventilasyon çekimi perfüzyon çekiminden sonra yapılırsa, perfüzyon fazındaki yüksek aktivite, ventilasyon görüntülerini baskılayabilir ve yanlış yorumlamalara neden olabilir. Bu nedenle, ventilasyon fazının önce yapılması, doğru ve temiz bir görüntü elde etmek için kritik bir adımdır. Ventilasyon ve perfüzyon için planar görüntüler (antero-posterior, lateral, oblik) alınır (Görsel 2, Görsel 3) (Gutteet al., 2009).

Görsel 2. Normal Perfüzyon Sintigrafisi Görüntüsü



Görsel 3. Normal Ventilasyon Sintigrafisi Görüntüsü (O'Malley, Ziessman& Thrall, 2019)



Klinik Endikasyonlar

Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi endikasyonları; pulmoner emboli tanısı, preoperatif değerlendirme (rezeksiyon sonrası fonksiyonel rezerv), akciğer transplantasyonu adayları (pre ve postoperatif izlem), sağdan sola şant araştırılması ve parankimal hastalıkların tanısı (KOAH, astım, pnömoni, fibrozis) (Zakavi et al., 2008; Kaul, et al., 2001)

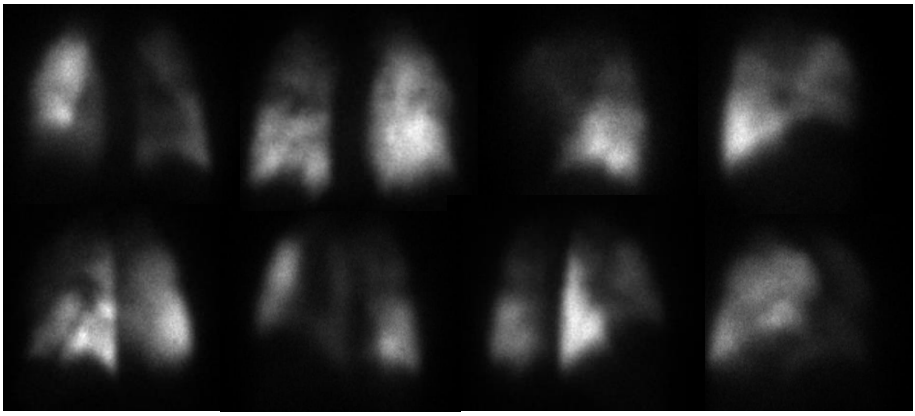
Görüntüleme Bulguları

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde ilk olarak güncel akciğer grafisinin (PA grafi) incelenmelidir. Akciğer grafisinde atelektazi, infiltrasyon veya plevral efüzyon gibi bulgular sınıflandırılmalıdır. Tanımlanan bulgular, ventilasyon, perfüzyon sintigrafisi ile birlikte değerlendirilmelidir.

Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi birlikte değerlendirildiğinde ventilasyon normal perfüzyon defektifse uyumsuz defekt olarak tanımlanır pulmoner emboli lehine değerlendirilir. Ventilasyon ve perfüzyon defektif olarak izlenmişse uyumlu defekt olarak tanımlanır (Bajc, M., et al., 2019). KOAH, atelektazi uyumlu defekt oluşturabilir. Uyumlu defekt izlenmesi pulmoner emboli tanısı olasılığı aleyhine değerlendirilir (Tablo 3).

Tablo 3. Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisinin değerlendirilmesi

Durum	**Ventilasyon**	**Perfüzyon**	
Normal akciğer	Normal	Normal	Fizyolojik
Pulmoner Emboli	Normal	Defekt	Uyumsuz defekt
KOAH / Atelektazi	Defekt	Defekt	Uyumlu defekt



Görsel 4. Sol akciğerde multipl segmenter perfüzyon defekti içeren akciğer perfüzyon sintigrafisi

Yorumlama Kriterleri

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisinin değerlendirilmesinde PIOPED, Modifiye PIOPED II, PISAPED ve EANM kriterleri kullanılır (Tablo 4) (Bajc, M., et al., 2009; Parker, J. A., et al., 2012). Bu kriterler sonucunda pulmoner embolinin olasılığı değerlendirilmektedir.

Tablo 4. Modifiye PIOPED II Kriterleri

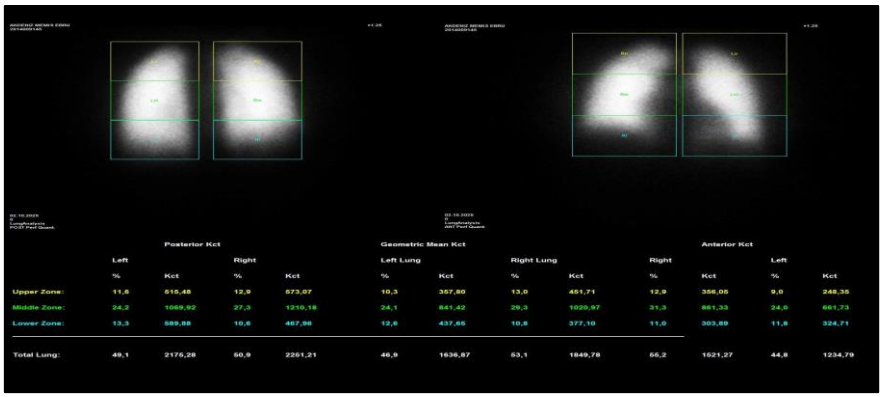
Olasilik Düzeyi	**Tanim**
Yüksek Olasılık	• ≥2 Büyük segmenter defekt(2 orta segmenter= bir büyük segmenter)
Düşük Olasılık	• Plevral efüzyon ve efüzyon tanımlanan alanda perfüzyon defekti
Çok Düşük Olasılık	• Nonsegmental perfüzyon defektler • Akciğer Grafisinde izlenen lezyondan daha küçük herhangi bir perfüzyon defekti • Normal radyografi ile küçük subsegmental perfüzyon defektleri • Şerit işareti • 1-3 küçük perfüzyon defektleri

	• Akciğer grafisinde de izlenen uyumlu defekt • Akciğer grafisi normalken ≥2 uyumlu ventilasyon/perfüzyon defekti
Normal tarama	• Perfüzyon defekti yok
Non-Diagnostik	• Yüksek, düşük, çok düşük veya normal olarak kategorize edilemeyen bulgular

Akciğer Rezeksiyonu Öncesi Fonksiyonel Değerlendirmede Perfüzyon Sintigrafisinin Rolü

Perfüzyon sintigrafisi, akciğer rezeksiyonu (örn. lobektomi, pnömonektomi) öncesinde kalan akciğer fonksiyonunun yeterli olup olmayacağını öngörmek için kritik bir role sahiptir (Henzlova, M. J., et al. 2016). Bu amaçla, sintigrafik görüntülerden elde edilen bölgesel perfüzyon oranları kullanılır. Çekim sırasında elde edilen sayım değerleri, her bir lobun veya segmentin toplam akciğer perfüzyonuna olan yüzdelik katkısını belirlemek için kullanılır. Bu oranlar, hastanın mevcut zorlu ekspiratuvar volüm (FEV_1) değeriyle ilişkilendirilerek, operasyon sonrası beklenen FEV_1 değeri (Post-Op FEV_1) hesaplanır. Bu hesaplama, hastanın cerrahiye uygun olup olmadığına dair önemli bir karar aracıdır Hesaplama, her bir akciğerin ön ve arka projeksiyonlarda elde edilen gama kamera sayımlarının geometrik ortalaması alınarak gerçekleştirilir.

İki akciğer üst, orta ve alt zon olarak üç anatomik bölgeye ayrılır. Her zonun toplam akciğer perfüzyonuna katkısı yüzde oranı şeklinde hesaplanır. Her iki akciğer zonlarının perfüzyon oranları FEV_1 ile orantılanır. Böylece, cerrahi sonrası geride kalacak parankimin tahmini FEV_1 değeri öngörülebilir.



Görsel 5. Kantitatif Akciğer Analizi

Sağdan Sola Şantların Değerlendirilmesinde Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi

Akciğer perfüzyon sintigrafisinde, intravenöz olarak uygulanan Tc-99m MAA partikülleri, dolaşımın ilk geçişinde sağ kalp ve pulmoner arterler yoluyla akciğer kapillerlerine ulaşır ve burada geçici mikroemboliler oluşturarak tutulur. Normal koşullarda bu partiküller sistemik dolaşıma geçmez, çünkü pulmoner kapiller yatakta filtre edilirler.

Ancak, kalp veya akciğer düzeyinde sağdan sola şant mevcutsa, Tc-99m MAA partiküllerinin bir kısmı pulmoner yatağı atlayarak sistemik dolaşıma geçebilir (Taplin et al., 1974). Bu durumda, sintigrafik görüntülerde beyin, böbrek, dalak veya tiroid dokusunda beklenmeyen radyoaktif tutulum izlenir. Bu bulgu, şant varlığının doğrudan göstergesidir (O'Brien et al., 2012; Kaul et al., 2001). Bu yöntem, özellikle gizli konjenital kalp anomalilerinin, intrapulmoner şantların, hepatopulmoner sendromun ve pulmoner arteriovenöz fistüllerin tanısında yüksek duyarlılıkla kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

Bailey, D. L., et al. (2005). SPECT/CT and pulmonary imaging. Eur J Nucl Med, 32(9), 1083–1084.

Bajc, M., et al. (2009). EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36(8), 1356–1370.

Bajc, M., et al. (2019). EANM guideline update for V/P SPECT for diagnosis of PE and other diseases. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 46(12), 2429–2451.

Bajc, M., & Jonson, B. (2011). Technegas vs DTPA in ventilation scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 38(3), 509–510.

Becker, D. M., et al. (1995). Diagnostic approaches to suspected PE. Archives of Internal Medicine, 155(10), 1037–1042.

Bergin, C. J., et al. (1991). Spiral CT accuracy in PE. Radiology, 179(3), 977–981.

Elgazzar, A. H., & Sarikaya, I. (2018). Nuclear Medicine Companion. Springer.

Freeman, L. M. (2014). Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiography. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 41(3), 491–495.

Goodman, L. R. (2005). CT angiography in PIOPED II. Radiology, 234(2), 350–351.

Gottschalk, A., et al. (2002). Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Journal of Nuclear Medicine, 44(10), 1552–1559.

Gutte, H., et al. (2009). V/Q SPECT-CT versus CTPA in suspected PE. Journal of Nuclear Medicine, 50(12), 1987–1992.

Gutte, H., et al. (2012). SPECT/CT specificity in PE evaluation. Journal of Nuclear Medicine, 53(3), 416–423.

Henzlova, M. J., et al. (2016). ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology. Journal of Nuclear Cardiology, 23(3), 606–639.

Itti, E., et al. (2009). Comparative accuracy of lung scan and CT in PE. European Radiology, 19(6), 1434–1441.

Kaul, S., et al. (2001). Contrast echocardiography for right-to-left shunt detection. JACC, 38(4), 925–931.

Leung, A. N., et al. (2011). Diagnosis of PE during pregnancy. Chest, 138(3), 815–826.

Leung, A. N., et al. (2012). American Thoracic Society clinical practice guideline: evaluation of suspected PE in pregnancy. Radiology, 262(2), 635–646.

Matchett, W., et al. (2001). Use of V/Q scans in congenital heart disease. Pediatric Cardiology, 22(6), 458–463.

McNeil, B. J., et al. (1980). Review of noninvasive tests for PE. American Journal of Medicine, 68(4), 577–585.

Meignan, M., et al. (2002). Comparison of V/Q SPECT and spiral CT. European Journal of Nuclear Medicine, 29(10), 1296–1305.

Miller, D. L., et al. (2001). Clinical use of Technegas. Nuclear Medicine Communications, 22(5), 509–515.

Ngoya, P. S., et al. (2010). V/Q SPECT versus planar imaging: Clinical utility. Clinical Nuclear Medicine.

O'Brien, M., et al. (2012). Hepatopulmonary syndrome: a case series. Hepatology, 56(2), 640–648.

O'Malley, J. P. (2019). Pulmonary imaging. In H. A. Ziessman, J. P. O'Malley, & D. E. Thrall (Eds.), Nuclear Medicine: The Requisites (4th ed., pp. 204–215). Elsevier.

Palmer, J., et al. (2001). Comprehensive V/Q SPECT. Journal of Nuclear Medicine, 42(8), 1288–1294.

Parker, J. A., et al. (2012). SNM Practice Guideline for Lung Scintigraphy. Journal of Nuclear Medicine Technology, 40(1), 57–65.

PIOPED Investigators. (1990). Value of the ventilation-perfusion scan in acute PE. JAMA, 263(20), 2753–2759.

Queiroz, R. A. M., Franco, L., Tadeu, M. E. F. G., et al. (2025). Impact of Immediate Treatment on Acute Pulmonary Embolism in Patients with Hemodynamic Instability.

Reinartz, P., et al. (2004). Ventilation/perfusion SPECT imaging in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Radiology, 233(3), 806–815.

Remy-Jardin, M., et al. (2001). Pulmonary embolism: diagnostic approach with helical CT. European Radiology, 11(10), 1983–1995.

Roach, P. J., et al. (2013). Technegas: a clinical review. Journal of Nuclear Medicine, 54(11), 1899–1902.

Schembri, G. P., et al. (2009). Clinical application of Technegas. Nuclear Medicine Communications, 30(5), 341–357.

Schembri, G. P., et al. (2010). Evidence-based use of V/Q scan. Nuclear Medicine Communications, 31(1), 12–17.

Standring, S. (Ed.). (2016). Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice (41st ed.). Elsevier.

Stein, P. D., et al. (2006). Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. New England Journal of Medicine, 354(22), 2317–2327.

Taplin, G. V., et al. (1974). Radioaerosol lung imaging with krypton and xenon. Radiology, 113(2), 361–369.

Waxman, A. D., & Dighe, S. (2019). Essentials of Ventilation-Perfusion Imaging. Journal of Nuclear Medicine Technology, 47(2), 90–97.

Weibel, E. R. (2015). Morphometry of the human lung: the state of the art after 20 years. Lung, 183(4), 209–226.

Zakavi, S. R., et al. (2008). Brain uptake in right-to-left shunts using lung scan. Iranian Journal of Nuclear Medicine, 16(1), 26–30.

İNTRAORAL LOKAL ANESTEZİNİN OKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Elif M ÖZCAN

- Kurum Bilgisi: Bağımsız Araştırmacı, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4435-5124
- Mail: elifmozcan@gmail.com

GİRİŞ

Oral ve maksillofasiyal cerrahi prosedürler sırasında veya sonrasında gelişen, literatürde bildirilen oküler komplikasyonların temelinde, lokal anestezik solüsyonun infiltrasyonu veya enfeksiyon odağından oküler bölgeye doğru olan yayılım yatmaktadır. Her ne kadar oküler komplikasyonlar oral ve maksillofasiyal cerrahi ile doğrudan ilişkili görünmese de, körlük gibi ciddi morbiditelerle sonuçlanabilmeleri nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken durumlardır. Bu komplikasyonlar, orbital bölgenin doğrudan doku planları aracılığıyla veya dolaylı olarak vasküler ve lenfatik sistem vasıtasıyla tutulumu sonucu meydana gelmektedir.

Dikkatli bir hasta anamnezi, kapsamlı hasta değerlendirmesi ve uygun anestezi tekniklerine rağmen, lokal veya sistemik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Oküler komplikasyonların çok büyük bir yüzdesi lokal anestezik etkisinin dağılması ile geçici karakterdedir. Bu komplikasyonlar nadir olmakla birlikte, maksiller ve mandibular anestezi uygulamalarını takiben diplopi, amaurozis, ptosis, midriazis ve akomodasyon kaybı gibi oftalmik belirtiler ile ortaya çıkabilmektedir. Ptosis, enoftalmus ve miyosis ile seyreden Horner Sendromu benzeri tablolar da bildirilmiştir(Choi et al., 2009; Surej Kumar et al., 2010; Williams et al., 2011; Dogan & Dora, 2005). Horner sendromu benzeri bir tablo, siliyer ganglion düzeyinde sempatik blokaj ve bunu takiben parasempatik tonusun baskınlığından ileri gelebilir. Anestezik solüsyon, siliyer gangliona ulaşıp burayı bloke ederek midriyazis, akomodasyon kaybı ve ışık reflekslerinde bozulmaya neden olabilir. Ganglionun iskemiye bağlı kalıcı hasarı ise tonik pupil veya ışık-yakın dissosiasyonu (light-near dissociation) ile sonuçlanabilir(O'connor & Eustace, 1983).

Campbell ve ark. (1979), mandibular anestezi sonrası Horner Sendromu belirtileri gösteren bir vaka raporlamıştır. Hedeflenen inferior alveolar sinir bloğu enjeksiyonundan kısa süre sonra hastada ipsilateral hemifasiyal kızarma, buna eşlik eden blefaroptozis, konjonktival hiperemi, miyozis ile boyun, omuzlar ve üst ekstremitelerde yaygın bir döküntü gözlemlenmiştir. Ayrıca hastada nefes almada güçlük ve ses kısıklığının da mevcut olduğu belirtilmiştir. Bu tablo, anestezik solüsyonun stellat ganglion-süperior servikal ganglion bölgesine ektopik depolanması sonucu gelişen bir servikal sempatik blok durumuna bağlanmıştır(Campbell et al., 1979).

Genellikle, semptomlar anestezik solüsyonun enjeksiyonunu takiben hemen gelişir ve birkaç saat sürer. Bu semptomların, anestezik solüsyonun orbita veya kavernöz sinüs bölgesine ulaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Lokal anestezik ile karıştırılan vazokonstriktif ajanlar da göz kaslarının arteriyel ağına ulaşabilir ve lokal iskemiye yol açabilir. Bu nedenle, komplikasyonların klinik tablosu, lokal anatomi, patofizyolojisi, prognozu ve çeşitli tedavi modaliteleri hakkında bilgi sahibi olmak ve komplikasyonu yönetmek büyük önem arz etmektedir.

Lokal anesteziyi takiben gelişen oküler komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte, yüz bölgesindeki arteriyel ve venöz anastomozlar ile maksilla ve mandibulanın orbita ile yakın anatomik komşuluğu bu duruma zemin hazırlamaktadır. Literatürde ilk vaka, 1936 yılında Brain tarafından, bir maksiller anterior diş çekimini takiben ikinci günde gelişen kalıcı okülomotor sinir felci olarak rapor edilmiştir(Brain, 1936). Bu rapordan itibaren, lokal anestezik infiltrasyonu takiben oküler komplikasyon gelişen pek çok vaka bildirilmiştir.

Diplopi, hastalar tarafından genellikle doğrudan fark edilen ve oldukça rahatsız edici bir deneyimdir. Normalde, beyin sapındaki medial longitudinal fasikülüs, kraniyal sinir III, IV ve VI'nın aktivitelerini koordine ederek her iki gözün eksternal oküler kaslarının paralel odaklanmayı sağlayacak şekilde uyumlu hareket etmesini sağlar. Ancak, bu sinirlerden birinin periferik dalı veya bir eksternal oküler kas etkilendiğinde diplopi ortaya çıkar. Her bir eksternal göz kası motor sinirindeki disfonksiyon, ayrı ayrı veya farklı kombinasyonlarda bildirilmiştir ve gözün abdüksiyon bozukluğu sıklıkla rapor edilen bir komplikasyondur.

Nadir görülen ipsilateral izole kraniyal sinir felci vakalarından biri, Chisci ve ark. (2013) tarafından tanımlanmıştır. Yazarlar, %1:200.000 epinefrin içeren artikain ile yapılan bir posterior superior alveolar anestezinin neden olduğu geçici dördüncü kraniyal sinir tutulumunu ve superior oblik kas paralizini, ve buna bağlı vertikal diplopiyi bildirmişlerdir. İzole dördüncü kraniyal sinir felci, semptomların fark edilmemesi veya klinisyenlerin bu bulgular hakkında yeterli bilgi sahibi olmaması ve hastalarını ileri değerlendirme için bir uzmana yönlendirmemesi nedeniyle eksik bildiriliyor olabilir. Bu durumdaki tanı, Bielschowsky testinde ipsilateral abdüksiyon ve depresyon sırasında artan, akut başlangıçlı vertikal deviasyonun görülmesine dayanır. Hastalar, etkilenen göz küresinde ekstorsiyon nedeniyle sağlam

tarafa doğru kompansatuar bir ipsilateral baş eğme hareketi sergiler(Chisci et al., 2013).

Yapılan derlemelerde, lidokain ve artikainin oküler komplikasyonlara en sık neden olan anestezik ajanlar olduğu, inferior alveolar sinir bloğu ve posterior superior alveolar sinir bloğunun ise en sık ilişkili teknikler olduğu tespit edilmiştir. Alamanos ve arkadaşlarının anestezi teknikleri üzerine yaptığı derlemede, Gow-Gates mandibular sinir bloğunun yalnızca diplopi ile ilişkili olduğu, buna karşılık görme bozukluğunun ise posterior superior alveolar sinir bloklarına kıyasla inferior alveolar sinirin anestezisi ile çok daha sık ilişkili olduğu bildirilmiştir(Alamanos et al., 2016).

Peñarrocha-Diago ve ark. (2000), artikain kullanılan posterior maksiller anestezi sonrası 14 vakada çeşitli oftalmik komplikasyonlar bildirmiş ve semptomların uygulamadan birkaç dakika sonra ortaya çıktığını ve zamanla gerilediğini belirtmiştir(Peñarrocha-Diago & Sanchis-Bielsa, 2000). Çalışmada, komplikasyonların solüsyonun orbital bölgeye difüzyonundan kaynaklanmış olabileceği sonucuna varılmıştır. Boynes ve ark. (2010) ise, artikainin yumuşak doku içinde daha yüksek difüzyon kabiliyetine sahip olması nedeniyle oküler komplikasyonlara yol açmaya daha yatkın olduğunu öne sürmüştür(Boynes et al., 2010). Ancak, bu hipotezi destekleyecek veya reddedecek yeterli kanıt bulunmadığından, bu iddia netlik kazanmamıştır. Sonuç olarak, anestezik ajanın tipi ve uygulanan sinir bloğu tekniğinin oküler komplikasyonların gelişimini etkileyebileceği ve katkıda bulunabileceği çıkarımı yapılabilir.

Etiyoloji ve Patofizyolojik Mekanizmalar

İntraoral lokal anestezi enjeksiyonlarını takiben görülen oküler komplikasyonların kesin nedeni konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, genel olarak lokal anestezik solüsyonunun vasküler, nörolojik, myofasiyal veya lenfatik ağlar aracılığıyla orbital bölgeye ulaştığı ve maksilla veya mandibulaya uygulanan enjeksiyonlar için farklı yolaklar olabileceği kabul edilmektedir.

Arteriyel ve Venöz Teori

Bu teori, en sık görülen semptomlar olan geçici baş dönmesi, ciltte solukluk ve lakrimal arter tarafından beslenen göz kapaklarında anestezi ile desteklenmektedir. İnferior alveolar sinirin rejyonel anestezisi esnasında, dudakta elektriklenme hissi inferior alveolar sinir ile teması işaret eder.

İnferior alveolar arter, sinirin posteriorunda seyreder ve infratemporal fossada maksiller arterden dallanır.Anatomik çalışmalarda, maksiller arterin, inferior alveolar sinirin dalları ile olan ilişkisinin oldukça değişken olduğu; topografik özellikleri, çapı, ve mandibular foramenle olan pozisyonel ilişkisi bakımından bireyler arasında varyasyonlar gösterdiği ortaya konulmuştur. Orta meningeal arter ise, maksiller arterin ikinci majör dalı olarak, inferior alveolar ve lingual sinirlere yakın bir komşulukta seyredebilir. İnferior alveolar artere kazara yapılan bir enjeksiyon, solüsyonun retrograd akışla maksiller artere, oradan da orta meningeal artere ulaşmasına neden olabilir. Orta meningeal arterin oftalmik dalı, lakrimal arter ile anastomoz halinde bulunabilir(Wilkie, 2000). Lateral rektus kasının vasküler kaynağı lakrimal arterden geldiği için, lokal anesteziklerin intra arteriyel enjeksiyonu bu kası paralize ederek diplopiye yol açabilmektedir.

Anestezik solüsyonunun intra arteriyel enjeksiyonu, geçici görme kaybına yol açabilir. Kalıcı amaurozisin nedeni ise, anestezik solüsyonunun neden olduğu intravasküler irritasyonun tetiklediği refleks vazospazm sonucu santral retinal arterde iskemi ve kalıcı nekrotik hasar olarak düşünülmektedir. Blaxter ve Britten, normal vasküler yapıya sahip bir bireyde anestezik solüsyonun retinaya ulaşamayacağını, bunun için oftalmik arterdeki kan akışının tersine dönmesi gerekeceğini; bu mümkün olmadığı için ise, küçük bir hasta yüzdesinde orbitanın kısmen veya tamamen maksiller arterin orta meningeal dalı tarafından beslenmesi durumunda solüsyonun orbitaya kolayca ulaşabileceği alternatif bir hipotez öne sürmüşlerdir(Blaxter & Britten, 1967). Alternatif olarak, enjekte edilen solüsyon, pterygoid pleksusun inferior orbital fissür ile olan bağlantıları aracılığıyla, venöz valf yapısı bulunmayan inferior oftalmik vene ulaşabilmektedir. Ayrıca inferior alveolar vene yapılan bir enjeksiyon sonrası anestezik maddenin basınçlı enjeksiyon ve diffüzyon ile pterigoid venöz pleksusa, oradan da emiser venler aracılığıyla kavernöz sinüse ulaşabileceği teorize edilmiştir. Kavernöz sinüste, oküler motor sinirler, total oftalmoplejiye veya tek başına diplopiye neden olmaya yatkın birçok küçük ince duvarlı venin içinden geçer. Anestezik madde kavernöz sinüs içerisine ulaştığında, konumu nedeniyle abducens siniri daha fazla etkilenebilmektedir. Ayrıca, anestezik solüsyonun pterygoid venöz pleksustan kavernöz sinüse, oradan da inferior ve superior oftalmik venler yoluyla orbitaya ulaşabileceği düşünülmektedir. Kraniyal sinir III, IV ve VI'nın etkilendiği mandibular anestezi sonrası total oftalmopleji vakalarında, anestezik sıvının intravenöz enjeksiyonu daha olasıdır. Amaurosis vakalarında, anestezik enjeksiyondan hemen sonra gelişmiş olsa da, ayırıcı

tanı bakımından tromboembolik olay sebebiyle oftalmik arter oklüzyonu akılda tutulmalıdır.

Fasiyal Planlar İçerisinden Difüzyon

Anestezik solüsyonun, hedef sinirden uzağa, orbital bölgeye doğru ilerleyeceği en az dirençli bir yoldan yayılması olasıdır. Bu durum, anestezik başarısızlığının da sık bir nedenidir. Mandibular enjeksiyonlara kıyasla maksiller enjeksiyon bölgesinin orbitaya daha yakın olması, lokal anestezik solüsyonunun basit difüzyon ile orbital bölgeye taşınması olasılığını artırmaktadır. Pterygomaksiller fossadan orbitaya, kemikteki defektlerden veya bu boşlukları birbirine bağlayan vasküler, lenfatik ve venöz ağlar yoluyla difüzyonun oküler komplikasyonlara yol açtığı öne sürülmektedir. Orbita ile retromaksiller alan arasında net bir kemik bariyer bulunmadığından, diffüzyon, pterygopalatin fossanın apeksi ile bağlantısı olan kanaldan orbitaya ulaşabilir. Özellikle yüksek difüzyon kapasitesine sahip olduğu belirtilen artikain gibi ajanlarla maksiller enjeksiyonlarda bu teori daha sık gündeme gelmektedir. Magliocca ve ark. (2006), anatomik bariyerlerin olmaması ve intraoral anestezi uygulaması sırasında başın supin pozisyonda olmasının, lokal anestezik solüsyonun orbita yönünde diffüzyonunu kolaylaştırdığını belirtmiştir(Magliocca et al., 2006). Ayrıca, lokal anestezinin santral retinal arterde yağ embolizasyonuna yol açmasının veya retina hücreleri üzerindeki toksik etkisinin, lokal anestezi uygulanan hastalarda amaurozisin bir nedeni olabileceği de görüşler arasındadır.

Otonom Disregülasyon

Bir iğnenin bir alveolar arter duvarını yaralaması durumunda, sempatik lifleri aktive ederek internal karotis pleksus üzerinden ilerleyip oftalmik arter yoluyla orbitaya ulaşan vazospastik bir impuls oluşturabileceği öne sürülmüştür. Damarları çevreleyen sempatik pleksus, bu damarların tonusunu korumaktan sorumludur; damar duvarına verilen herhangi bir direkt hasar, bu sempatik sistemin aktivasyonuna yol açabilir. Otonom disregülasyon, optik sinir ve retinada hasara neden olabilmektedir. Damar duvarı travmasının neden olduğu otonom disregülasyon, klinik olarak, genellikle posterior superior alveolar arterle birlikte seyreden infraorbital arterin vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak yüz cildinde solukluk şeklinde kendini gösterebilen fenomen ile desteklenmektedir. Göz innervasyonunun parasempatik bölümündeki blokajlar, büyük oranda siliyer ganglion seviyesinde meydana gelir. Bu durum, midriyazis, akomodasyon

kaybı ve ipsilateral direkt ve indirekt pupiller ışık reflekslerinin kaybı olarak kendini gösterir.

Korunma ve Klinik Yönetim

Mevcut çalışmaların da ortaya koyduğu gibi, oftalmik komplikasyonların büyük çoğunluğu geri dönüşümlüdür. Bu durumda, hekimin hastayı güvence altına almak için önlemler alması gerekmektedir. Eşlik eden semptomları tanımak, bu komplikasyonun geçici olduğu konusunda hasta anksiyetesini yönetebilmenin ön koşuludur. Aspirasyon tekniği, lokal anestezik solüsyonun enjeksiyonu öncesinde her seferinde en az iki farklı planda mutlaka uygulanmalıdır. Erken belirtiler mevcutsa, anestezik etki geçene kadar hastanın bekletilmesi ve sakinleştirilmesi gerekmektedir. Etkilenen göz, yabancı cisim tahrişinden kaynaklanabilecek kontaminasyonu önlemek ve korneayı korumak için bir gazlı bez ile kapatılabilir. Monoloküler görüş oryantasyon kaybına sebep olabileceğinden, hastaya bir refakatçinin eşlik etmesi düşünülmelidir. Eğer etki birkaç saat içerisinde remisyon göstermezse, hasta ileri tedavi için acilen bir oftalmolog ve nöroloğa sevk edilmelidir. Düzenli takip prosedürü devam ettirilmelidir. Aşırı miktarda anestezik solüsyonun da oküler komplikasyonlara yol açabileceği göz önünde bulundurularak, minimum izin verilebilir doz prensibi her zaman dikkate alınmalıdır. Ayrıca, supin pozisyonda özellikle maksilla enjeksiyonlarının oküler komplikasyon oluşturma olasılığını artırabileceği göz önünde bulundurmalıdır.

KAYNAKLAR

Alamanos, C., Raab, P., Gamulescu, A., & Behr, M. (2016). Ophthalmologic complications after administration of local anesthesia in dentistry: A systematic review. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 121(3), e39–e50.

Blaxter, P. L., & Britten, M. J. A. (1967). Transient amaurosis after mandibular nerve block. British Medical Journal, 1(5541), 681. https://doi.org/10.1136/BMJ.1.5541.681

Boynes, S. G., Echeverria, Z., & Abdulwahab, M. (2010). Ocular Complications Associated with Local Anesthesia Administration in Dentistry. Dental Clinics of North America, 54(4), 677–686.

Brain, W. R. (1936). Third Nerve Palsy following Dental Extraction. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 29(8), 959. https://doi.org/10.1177/003591573602900828

Campbell, R. L., Mercuri, L. G., & Van Sickels, J. (1979). Cervical sympathetic block following intraoral local anesthesia. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 47(3), 223–226. https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90144-0

Chisci, G., Chisci, C., Chisci, V., & Chisci, E. (2013). Ocular complications after posterior superior alveolar nerve block: A case of trochlear nerve palsy. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 42(12), 1562–1565. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.05.010

Choi, E. H., Seo, J. Y., Jung, B. Y., & Park, W. (2009). Diplopia after inferior alveolar nerve block anesthesia: report of 2 cases and literature review. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics, 107(6). https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2009.02.009

Dogan, E. A., & Dora, B. (2005). Transient partial ophthalmoplegia and Horner's syndrome after intraoral local anesthesia. Journal of Clinical Neuroscience, 12(6), 696–697.

Magliocca, K. R., Kessel, N. C., & Cortright, G. W. (2006). Transient diplopia following maxillary local anesthetic injection. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 101(6), 730–733. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.012

O'connor, M., & Eustace, P. (1983). Tonic pupil and lateral rectus palsy following dental anaesthesia. Neuro-Ophthalmology, 3(3), 205–208.

Peñarrocha-Diago, M., & Sanchis-Bielsa, J. M. (2000). Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia with articaine. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics, 90(1), 21–24.

Surej Kumar, L. K., Manuel, S., Sudhesh, A., & Thaha, K. A. (2010). Abducent nerve palsy following an inferior alveolar nerve block. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery, 9(1), 106.

Wilkie, G. J. (2000). Temporary uniocular blindness and ophthalmoplegia associated with a mandibular block injection. A case report. Australian Dental Journal, 45(2), 131–133.

Williams, J. V., Williams, L. R., Colbert, S. D., & Revington, P. J. (2011). Amaurosis, ophthalmoplegia, ptosis, mydriasis and periorbital blanching following inferior alveolar nerve anaesthesia. Oral and Maxillofacial Surgery, 15(1), 67–70.

OBSTETRİK ANESTEZİ UYGULAMALARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Yiğit ŞAHİN

- Kurum Bilgisi: Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Giresun/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6406-8106
- Mail: yigit_sahin1988@hotmail.com

GİRİŞ

Gebelikte sezaryen, rektal prolapsus, forseps doğum, epizyotomi ve acil cerrahi durumlar için anestezi gerekebilir. Gebelikle ilgili başta anatomik özellikler olmak üzere birçok sistemik değişiklik anestezi yönetimini ve hava yolu kontrolünü zorlaştırabilecek önemli faktörlerdir. Anesteziye bağlı anne ölüm oranı %2.5 olup, bu olguların %58'i hava yolu sorunlarından ve başarısız entübasyonla ilişkilidir. Obstetrik anestezide gerekli durumlarda genel anestezi kullanılsa da altın standart rejyonal anestezidir.

Gebelikte Fizyolojik Değişiklikler

Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler, fetüsün gelişimi için önemli olan uyum mekanizmalarının bir sonucudur. Fetüsün artan metabolik gereksinimleri, annede birçok sistemik değişikliğe sebeb olur. Bunlar korpus tarafından üretilen hormonlara bağlıdır. Luteum, plasenta ve gebeliğin ileri evrelerinde büyüyen uterusun mekanik etkisiyle artar ve bunun sonucunda maternal anatomide fizyolojik değişiklikler (kardiyovasküler, solunum, merkezi sinir sistemi, hematolojik ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarında) görülür.

Hematolojik Değişiklikler

Gebelikte genişlemiş plazma hacmi buna bağlı olarak dilüsyonel anemi, bazı gebelerdelerde ise hafif nötrofili ve hafif bir tromboza yatkınlık meydana gelir. Klinisyen, bu değişiklikleri gebelikle ilişkili komplikasyonların neden olduğu değişikliklerden ayırt edebilmelidir. Fibrinojen seviyeleri ve birçok faktör (7,8,9,10,12) artar, sadece faktör 11 seviyeleri azalır.Bu hiper pıhtılaşma, doğum sırasında kan kaybını önlemede önemlidir. Fibrinolizde artış, lökositoz, trombositopeni ve dilüsyonel anemi (yaklaşık %10) üçüncü trimesterde görülür.

Kardiyovasküler.değişiklikler.

Gebelikte, anne ve fetüsün metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için kan hacmi ve kardiyak debi artış gösterir. Plazma hacminin (%55) artışı kırmızı hücre kütlesindeki (%45) artıştan daha fazla olması sonucu, kan viskozitesi azalmakta ve dilüsyonel anemi oluşmaktadır. Hemoglobin (Hgb) konsantrasyonu genellikle 11 g/dL'den yüksek bulunur, ancak dokulara oksijen sunumu Hgb dışındakilerde azalma sonucu kardiyak output (CO) ve Hgb disosiyasyon eğrisinin sağ kayması ile ortaya çıkar. İkinci trimesterde,

sistemik vasküler dirençte azalma olmasına bağlı olarak diyastolik ve bir miktar sistolik basınçta düşme görülür ve adrenerjik ajanlara yanıt azalmıştır.

Gebeliğin son trimestırında kan hacmi ortalama 1000-1500 mL artar; bu artış doğum esnasında meydana gelen kan kaybının tolere edilebilmesine yardımcı olur. Kan hacmi doğum sonrası 1-2 haftada normale döner.

Gebelik sırasında anne adayı sistemdeki adaptasyonlar; atım hacminin %30 oranında artmasına, CO %40 oranında yükselmesine ve kalp atım sayısının %20 oranında yükselmesine bağlı gelişir. EKO ile maternal kardiyomegali ve miyokardiyal hipertrofi gözlemlenebilir. Pulmoner arter basıncı ve santral venöz basınç değişmez. Gebeliğin 20. haftasında uterus boyutlarındaki artış vena kava inferiora basıya sebeb olur ve bu bası venöz dönüşte azalma ile supin pozisyonda kardiyak outputta düşme ile sonuçlanır. Doğum ve hemen doğum sonrasında CO en yüksek değerine ulaşırken, doğum sonrası 2 haftada eski değerlerine geri döner.

Gebelik sırasında aortokaval basıya bağlı olarak ortaya çıkan hipotansiyon semptomları (solgunluk, bulantı, kusma,terleme) ile karakterize sendrom, supin hipotansiyon sendromu olarak bilinir. Bu durum miad dönemdeki gebelerin yaklaşık %5' inde görülür. Hem aortokaval kompresyon hem de anesteziye bağlı hipotansiyon fetal asfiksiye neden olabilir. Hastanın hipotansiyonu, alt ekstremitelerde venöz dönüşü iyileştirerek sol yan pozisyona getirilerek düzeltilebilir. Bu manevra, sağ kalçanın altına bir destek yerleştirilerek gerçekleştirilir. Son trimesterde alt ekstremitelerde oluşan varis, tromboflebit ve doku ödemi kronik parsiyel vena kava inferior obstrüksiyonuna bağlıdır.

Diyafram seviyesinin yükselmesi ile kalbin, göğüs kafesindeki alanı artar. Bunun sonucunda kardiyotorasik indeks artar. Gebelerde minimal perikardiyal efüzyon da görülebilmektedir, genellikle asemptomatiktir.

Respiratuvar Değişiklikler

Gebelik döneminde, oksijen tüketiminde artış olur, bu da dakika ventilasyon, solunum sayısı, soluk hacmi ve inspiratuar rezerv hacminin artması neden olur. Kapanma kapasitesi (KK) ve vital kapasiteside değişiklik gözlenmez. Fonksiyonel residüel kapasite (FRK) hamileliğin son dönemlerinde yaklaşık %20 düşer, bu düşüşün nedeni tidal volüm oranından tahliye ekspiratuar rezerv hacmindeki azalmadır.Doğumdan sonraki 48 saat içerisinde FRK normal değerine döner.

Son trimesterde, uterusun boyutunun artması sonucu diyafragma yukarı çıkar ve göğüs kafesinin ön-arka çapındaki artışı ile kompanse edilir. İleri evre gebelikte, fizyolojik ölü boşluk azalır ve intrapulmoner şant artar. Akciğer grafisinde, pulmoner kan volümün artışı ve diyafragma yükselmesi sonucu, vasküler yapılar daha belirgin hale gelir. Pulmoner vazodilatasyon nedeniyle pulmoner basınçta artış görülmez.

Gebelikte FRK'deki düşüş ve oksijen tüketimindeki artış, gebenin apneik periyodlarda hızla desatüre olmasına neden olabilir. Bu nedenle, gebelerde hipoksemiyi önlemek için, anestezi indüksiyon öncesi yeterli preoksijenasyonun sağlanması gerekir. Bazı gebelerde supin pozisyonda KK FRK'yi aşarsa, atelektazi ve hipoksemi gelişebilir. FRK'deki düşme ve dakika ventilasyonundaki artış, inhalasyon anesteziklerinde hızlı absorpsiyona neden olabilir. Gebeliğin sonuna doğru, Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) değeri %40 oranında düşebilir. Bunun sebebi progesteron ve B-endorfin seviyelerindeki değişikliklerdir. MAK'daki artış doğum sonrası 72 saatte normale döner.

Gebelerde üst havayollarındaki mukozal ödem ve vaskülarizasyon artışına bağlı olarak travmatik kanama ve buna bağlı olarak obstrüksiyon riski artmaktadır. Laringoskopi sırasında daha hassas ve özenli olmak gerekir. Küçük çaplı endotrakeal tüp (< 7 ID) kullanılması bu riskleri azaltır.

Endokrin Değişiklikler

Gebelik sırasında, insan plasental laktogen (HPL), östrojen ve progesteronin artması sonucu, pankreasın beta hücrelerinde hiperplazi ve insulin sekresyonunda artış görülür. Kan yağlarının dağılımı ve düzeyinde değişiklikler meydana gelir. Total kolesterol, üçüncü trimesterde yüzde 50-60 arttığı gösterir. Serbest yağ asitleri, trigliserid düzeyleri, keton, VLDL, LDL ve diğer lipoproteinler yüksektir..

Gebelik süresi boyunca hipofiz, prolaktin salgılayan hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi görülür. Tiroid büyüme gösterir ancak fonksiyonlarında önemli bir değişiklik görülmez. Prolaktin salgısı ve yüksek östrojen seviyeleri tiroid bezinin hiperplazisine ve tiroid bağlı globulin seviyelerinin yükselmesine neden olur. T3 ve T4 seviyeleri yükselirken, serbest T3, serbest T4 ve tirotropin seviyeleri normal kalır. Birinci trimesterde parathormon seviyeleri önce düşüş gösterir, sonrasında ise yükselir. Total kalsiyum miktarı düşer, kortizol seviyeleri ise yükselir.

Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Gebelikte gastrik motilite azalması, gastroözofageal reflü ile özofajit sıklıkla görülür. Premedikasyon ajanları ve anestezik ajanlar, alt özofageal basıncı azaltarak reflüye ve gastrik boşalmada gecikmeye neden olabilir. Bunların tamamı regürjitasyon riski ve buna bağlı olarak pulmoner aspirasyon riskini arttırır. Gastrik asidite ve gastrik volüm ise gebelik süresince çok fazla değişmez.

Renal Değişiklikler

Gebelikte kardiyak debi artışı sebebiyle glomeruler filtrasyon hızı artar. Gebelikte su ve tuz tutulumu artar. Plazma osmolalitesine düşüş olur (8-10 mOsm/kg). Glukoz ve amino asitlerin geri emilimi, glomerüler flitrasyona yetişemediği için hafif glikozüri (1-10 g/gün) ve proteinüri (300 mg/gün) görülür.

Uteroplesental Ve Fetal Dolaşım

Plasental Dolaşım

Fertilization sonrasında, fallop tüpünün ampuller bölgesinde, fertilize edilmiş yumurta veya zigot bölünme başlar ve ortaya çıkan hücre grubu 'morula' olarak adlandırılır. Fertilizasyonun ikinci gününde, morula uterusun içine girdiğinde orta bölgesinde bir kistik alan oluşur. Oluşan bu yapıya blastokisk olarak denir. Bu yapı, fertilizasyondan sonraki 6-7. günlerde endometriuma implantasyon gerçekleşir. Blastokist iki bileşenden oluşur: iç hücre kitlesi (Embriyonu gelişir) ve dış hücre tabakası (plasenta ve fetal membranların oluşur). Dış hücre tabakası olan trofoblastlar, desidua basalis seviyesinden endometriuma invazyon yapar. Böylece maternal vasküler invazyon gerçekleşmiş olur. Trofoblastlar, villuslar oluşturarak maternal damara girdiğinde bu damarlar gebelik materyalinin besin gereksinimini karşılamak için lacunar bir şekle dönüşür.

Term gebelikte plasentanın normal boyutu, uterusun yaklaşık üçte biri kadardır. Term dönem plasentası yaklaşık üç santim kalınlığında, onbeş santim çapında yassı dairesel bir disk şeklinde görünür. Ağırlığı ise yaklaşık 500 gramdır. Fetüs ile plasenta arasındaki vasküler bağlantılar fertilizasyondan sonraki 19. günde tersiyer villüslar vasıtasıyla oluşur. Umbilikal dolaşımın belirginleşmesi ise 5.5 haftada gerçekleşir. Umbilikal arterler fetustan çıktıktan sonra plasentaya ulaşır. Daha sonra plasentanın fetal yüzünü kaplayan terminal arterler oluşur. Son oluşan terminal arterler

plesentaya penetre olur ve kapiller yatakları oluşturur. Gaz ve metobolit değişimi, tersiyer villuslar ile oluşan bu ortam aracılığıyla sağlanır. Umbilikal venöz sistem de bu kapillerlerden oluşur.

Fetüs plasenta aracılığıyla anneden gaz ve besinleri alır. Fetal kapillerleri içeren fetal plasental villuslar, uterin arterlerin dalları olan spiral arterlerden sağlanan kan içerisinde yüzer.

Normal umblikal kord üç damar içerir; plasentadan gelen oksijenlenmiş kanı içeren bir ven ve deoksijenize kanı taşıyan iki arter. Anne ve fetüs arasında basit difüzyon, hücreler arası transfer ve endositoz-ekzositozu içeren transport mekanizmalar vardır. Oksijen ve karbondioksit değişimi basit difüzyonla olur. Anneye uygulanan bir çok ilaçta fetüsa geçer. Kas gevşeticiler ve glikopirolat hariç anastezik ajanların çoğu plasentayı geçer.

Fetal Dolaşım

Fetal fizyolojik dolasım sistemi, embriyonal dönemde oluşur ve doğum öncesinde plasenta tarafından sağlanan oksijen ve gerekli besin maddelerinin fetus tarafından alınmasını ve artık maddelerin plasentadan uzaklaşmasını sağlar. Fetal kalbin oluşumu 9. hafta sonunda tamamlanır ve foramen ovale (FO) adı verilen bir delik tarafından iki atrium arasında bağlantılıdır. Kalp dört odacıklıdır: İki atrium ve iki ventrikül. Fetal dolasımın önemli bir parçası olan plesenta, toplam fetal kan hacminin yarısı bulundurur. Fetal CO, sol ventrikül output (LVO) ve sağ ventrikül output (RVO) tarafından oluşturulur. Ancak, sağ ventrikül daha fazla katılım sağlar. Asendan aortaya doğru oluşan kan akımı pulmoner arterden oluşur. (duktus arteriozus (DA) vasıtasyla) Bu akımın asendan aort boyunca beyni ve kalbi besler ve kalan kısım duktal akımla birlikte alt vücuda ulaşır ve sonra plasentaya geri döner. Plasentadan oksijenlenerek geri gelen kan, umbilikal ven yoluyla ilerler ve bu kanın yarısı duktus venosus (DV) aracılığıyla doğrudan inferior vena cava (IVC)'ye, diğer yarısı ise portal venöz sistemden karaciğere doğru dağılır, yeniden toplanır ve hepatik ven aracılığıyla IVC'ye ve sonra sağ atriuma ulaşır. DV'dan gelen kan, sistemik kanın dönüşünden daha yüksek bir basınç maruz kalır ve bu basınç nedeniyle FO tarafından doğrudan sol atriyuma ve sistemik dolasıma geçen oksijenli kan en az %25'i bulunur. Geri kalan kısım, sagittal sinüs venöz (SVC) tarafından gelen kan ile karışır. Triküspit kapaktan geçen kan sağ ventriküle ulaşır. Sağ ventrikül outputtan akciğerlere küçük miktarda bir kan ulaşır ve bu kan pulmoner venöz sistem ile kalbe geri döner. Sol atriyumadaki bu kan sağ atriyumdan

gelen oksijene kanla formanen ovale aracılığıyla karışır ve tekrar dolaşıma döner.

Doğum sonrası iki önemli faktör bebekteki dolaşım değişimine neden olur. Bunlar akciğerlerdeki genişleme ve solunumun başlamasıyla birlikte göbek bağının kesilmesidir. Sonuç olarak, plasenta tarafından gelen kanın kesilmesi ile IVC'dan sağ kalpteki kan akımında ciddi bir azalma, pulmoner dolaşım kapasitesinde ciddi bir artışa yol açar. Sağ atriyuma dönen kan akımında azalmaya sebep olan bu durum sol atriyuma ise tam tersi etki yaratır ve sol atriyal basınçta artışı meydana gelir. Basınç artışı sol atriyal duvara karşı atriyal septal defekti'nin (FO) flebinin yükselmesine neden olur. Bu yükselme ise volümde azalmaya sebeb olurken atriyumlar arasıdaki şantı ters yöne çevirir. Böylelikle fetusun sahip olduğu geniş sağ sol şantlı FO, doğum sonrası sol sağ şant olarak daha küçük bir açıklık olarak devam eder. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde sol sağ şant olarak kalabilir. Doğumdan sonrası solunumun başlaması ile kanındaki oksijen düzeyinin yükselmesi sonucu, DA (duktus arteriyosus) fonksiyonel olarak daralmaya başlar. Bu durum DA duvarındaki prostaglandin duyarlılı düz kaslar sayesinde olur. Daha sonra düz kaslarda apoptozis ve bağ dokusunun proliferasyonu sonucu anatomik kapanma süreci tamamlanır ve DA ligamentum arteriosus adı verilen fibroz bir bağa dönüşür. DV'da ise bu süreç daha yavaştır ve DV'nin fibroz doku ile kapanması ile sonuçlanır.

Sezaryende Anestezi

Sezaryende anestezi yönetimi; acil cerrahi, hasta isteği, anestezistin tecrübe ve becerisi, gebenin kullandığı ilaç vb durumlar gibi bir çok faktör ile ilişkilidir.

Genel Anestezi

Obstetrik anestezi uygulamaları; genellikle gebelik ve doğum süreci fizyolojik durumlarda genç, sağlıklı bir bireyler olan anneler ve fetus için güven içinde olmalıdır. Genel anestezi, sezaryende uygulanabilen anestezi yöntemlerinden biridir. Genel anestezinin avantajları kontrollü ventilasyon ve acil durumlarda hızlı indüksiyon şansıdır fakat; gebelerde anatomik değiişikliklere bağlı sık görülen entübasyon güçlüğü, pulmoner aspirasyon riski ve yenidoğanda solunum depresyonu gibi dezavantajları vardır. Bununla birlikte, rejyonel anestezi; travmaya stress yanıtını önleme, fetüs üzerindeki depresan etkisinin az olması, annenin uyanık olup bebeği görmesi ve erken dönemde emzirme imkanı gibi büyük avantajlar sağlar.

Gebelik süreci boyunca büyüyen uterus, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, renal sistem, hepatik sistem ve gastrointestinal sistemde değişikliklere neden olur. Üst hava yolundaki mukozada odem, solunum fonksiyonlarında değişiklikler ve meme boyutundaki artış entübasyon güçlüğünü arttırır. Gebelikte artan intragastrik basınç, prostaglandin düzeylerinin yüksekliği sonucu alt özefagus sfinkter tonusunun azalması reflu artışına neden olur. Plasental gastrin artışı ile gebelik son dönemlerinde gastrik asidite arttığı görülür. Kas gevşeticiler krikofarengeal sfinkterde gevşeme yaparak alt ve üst özefagus sfinkter tonusunu azaltır. Gastrointestinal sistemdeki bu değişiklikler koruyucu reflekslerin bozulması sonucu gastroözofageal içeriğin faringeal regürjitasyona neden olur ve aspirasyona zemin hazırlar.

Gebelik sırasında, arteriyel oksijen satürasyonu non-gebelerine göre daha hızlı azalabilir, bu nedenle cerrahi olarak gerçekleştirilmesi gereken sezaryenlerde artan oksijen tüketimi ve azalan FRK nedeniyle tam olarak %100 oksijen ile preoksijenasyon uygulanması gereklidir. Ayrıca, 30 derecelik yukarı pozisyon (obez gebelerde rampa pozisyonu) verilerek FRK'nin artmasıyla laringoskopik görüntü kolaylaştırılır. Krikoid bası (Sellick manevrası) uygulanarak aspirasyon riski azaltılır ve hızlı seri indüksiyon sağlanır. Preoperatif ayrıntılı ve dikkatli muayene sonrasında zor entübasyon süspansiyonu olduğu düşünüldüğünde, obstetri uzmanı ve hasta ile konuşularak tüm olasılıklar paylaşılmalı ve karar verilmeden önce en sona bırakılmalıdır.

Nöraksiyel Anestezi

Nöraksiyal anestezi çok sık tercih edilir. Bunun nedeni; annenin bilincinin açık olması, aspirasyon riskini ortadan kaldırması, annenin bebekle olan etkileşimini sağlaması, genel anestezi altında uygulanabilecek anestezik ilacın etkilerinden kaynaklanan yenidoğanda solunum depresyonu riskinin bulunmaması ve uterus atonisi riskinin azaltılması gibi avantajların bulunmasındandır.

Kombine Spinal Epidural Anestezi

Kombine Spinal Epidural (KSE) anestezi, Spinal ve Epidural anestezi tekniklerinin birleştirilmesi olarak tanımlanır. Bu teknik, özellikle yandaş hastalıkları olan hastalarda tek başına spinal veya epidural anestezi tekniklerine göre önemli avantajlar sunmaktadir. Tek başına epidural anestezi uygulaması sırasında yüksek dozdaki lokal anestetik, hipotansiyona

yol açabilir ve analjezi düzeyinin ayarlanması zordur. Kombine Spinal-Epidural Blok uygulaması, hastaya epidural katater yerleştirilerek kontrollü aneljezi uygulaması sağlamaktadır. Bu teknik, spinal ve epidural anestezi tekniklerinin dezavantajlarından korunmasını sağlar ve her iki teknikte sunulan avantajları bir arada kullanılmasını mümkün kılar.

Vajinal doğum için sezaryen öncesi epidural veya KSE analjezi uygulanmış vakalarda, postoperatif analjezi için kateter kullanılarak epidural düşük konsantrasyonda lokal anestezik ve lipofilik opioid karışımları kullanılabilir. Epidural opioidler sedasyon, uykuya eğilim, sersemlik hissi yapabilir. Motor blok potensi düşük ropivakain ile fentanil infüzyonu veya hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile uygulanabilir. Lokal anestezik olarak %0.0625-0.1 bupivakain veya levobupivakain kullanılabilir. Epidural lokal anesteziklerin alt ekstremitelerde kas gücünü azaltabileceği ve mobilizasyonu engelleyebileceği unutulmamalıdır. HKA'da bazal infüzyonun kullanılması analjezik tüketimini arttırsa da aralıklı ortaya çıkabilen ağrı ataklarını engellediği de bildirilmiştir. Epidural morfin postoperatif analjezide tek doz uygulama ile iyi analjezi sağlar. Etkin analjezi için 3.75-5 mg önerilmektedir. Epidural morfin 5 mg'ın üzerinde analjezik açıdan ek avantaj sunmamaktadır.

Spinal Anestezi

Spinal anestezi 1998'de ilk yüzüncü yılını kutladı ve halen modern bölgesel anestezinin en önemli parçalarından biridir. Almanya'da August Bier, arkadaşı ve asistanı Hildebrandt'a kokainle yaptığı ilk başarılı spinal anestezi raporunu yayınlayan ilk kişi oldu.

Günümüzde en çok uygulanan rejyonel aneztezi tekniğidir. Spinal anestezi. Bir katater yardımı ile subaraknoid aralığa lokal anestezik solüsyon verilerek duyu ve motor liflerin iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır.

Spinal anestezi sırasında, lokal anestezik ilaç beyin omurilik sıvısına (BOS) enjekte edilir. Lokal anestezik ilaç sinir dokusu aracılığıyla damarlara emilerek uzaklaştırılır. Diğer bir kısmı ise duramaterdeki yoğunluk farkı nedeniyle epidural aralığa difüzyon yoluyla geçer. BOS içindeki lokal anestezik maddelerin yoğunluğu, enjeksiyon yerinde en yüksektir. Lokal anestezik maddenin sinir dokusunda absorbe edilmesi, ilacın BOS içindeki yoğunluğuyla ve lipid içeriğiyle, yüzey genişliği ve kanlanmayla orantılıdır.

Endikasyonları Ve Kontrendikasyonları

Endikasyonları; rektal bölge ameliyatları, transüretral rezeksiyon (yaşlılar), jinekolojik-obstetrik hastalar, ortopedik cerrahiler ve alt batın cerrahilerini kapsar.

Kontrendikasyonları;

-Mutlak kontrendikasyonlar;

Hastanın istememesi, koagülopati, ağır hipovolemi, kafa içi basınç artışı ve enjeksiyon bölgesinde yara ya da enfeksiyon varlığıdır.

-Relatif kontrendikasyonlar:

Sepsis, uyumsuz hasta, nörolojik defisiti olan hasta, demiyelizan hastalıklar, ciddi spinal deformite, stenotik kapak hastalığı, sol ventrikül çıkış anomalisi (hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati).

-Tartışmalı kontrendikasyonlar;

Enjeksiyon alanında geçirilmiş cerrahi, komplike cerrahi, uzun süren cerrahi, major kanama beklenen cerrahi, solunumu ve havayolunu riske sokan pozisyonlar.

Fizyolojik Yanıtlar

Spinal anestezinin en sık görülen fizyolojik etkisi, sempatik blokajdan kaynaklanan hipotansiyondur. Arteriyel basınçtaki azalma çok daha şiddetlidir ve gebe olmayan benzer hasta gruplarına göre çok daha hızlı gerçekleşebilir. İlişkili hipotansiyon, azalmış periferik direnç ve periferik venöz havuzdaki azalmadan kaynaklanır ve bu da venöz dönüş, CO ve arteriyel kan basıncında azalmaya neden olur. Doğumda gebe uterusu, inferior vena cava, pelvik venler, aort ve dallarının sıkışmasında kritik rol oynar. Howard, Goodson ve Mengert ilk kez "sırtüstü hipotansiyon sendromu"nu tanımlamışlardır.

Doğumdaki hipotansiyonun dengelenmesinde nörojenik vazokonstriktör tonusunda artış gibi kompansatuar mekanizmalar yer alır. Bu mekanizmalar, toplam periferik direnci, sağ kalbe dönüşü artırarak kan basıncını ve kalp debisini dengeler. Ancak spinal anestezi ile bu telafi edici mekanizma bozulur.

Hastanın blok oluşturulduktan sonraki pozisyonu, gelişen hipotansiyon derecesi üzerinde bir etkiye sahip olabilir. Kan basıncında

<100mmHg sistolik veya preanestezik değerlerden >30mmHg azalma, %80 oranında gözlemlenir.

Spinal anesteziyle ilişkili hipotansiyon insidansı, sezaryen dışı hastalara göre sezaryende daha azdır. Bu, vasküler sistemin her uterus kontraksiyonunda meydana gelen yaklaşık 300 ml kan ile ototransfüzyonundan kaynaklanıyor olabilir. Spinal anestezinin diğer fizyolojik etkileri mide bulantısı ve kusmadır. Mekanizma net olmasa da maternal hipotansiyonla ilişkili ikincil bir etki olabilir ve bu da serebral kan akışının azalmasına neden olur. Birçok çalışma göstermiştir ki; spinal anestezi sırasında gözlenen bulantı, kusma ve şiddetli hipotansiyonla ilişkili olan semptomlar, hipotansiyona sekonder serebral iskemiyle bağlantılı olabilir. Hipotansiyonun düzeltilmesi genellikle bu semptomları iyileştirir.

Gebelikte artan lomber lordoz, interspinoz mesafede azalmaya neden olur ve bu, rejyonal anestezi uygulamasını zorlaştırır. Pelvik genişleme nedeniyle lateral pozisyonda olan gebelerde baş aşağı eğilim oluşur. Bu nedenle, özellikle hiperbarik özellikte olan ilaçlar yukarı doğru subaraknoid alana yayılım gösterir. Epidural venlerdeki genişleme sebebiyle spinal kordda BOS miktarında azalma meydana gelir. Gebelik nedeniyle, spinal korddaki nörohumoral değişikliklerden dolayı sinirler lokal anestezik ilaçlara daha duyarlı hale gelir. Gebelerde üretilen spinal BOS miktarında azalma, lokal anestezik ajanlara artan duyarlılık, yanal pozisyon sebebiyle artan sefale doğru yayılım ve lomber lordozda artıştan dolayı gebelerde lokal anestezi ihtiyacında azalma görülmüştür.

Komplikasyonlar

Hipotansiyon, dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, yüksek ya da total spinal blok olması, bradikardi ve kardiyak arrest, hipotermi, enfektif komplikasyonlar, nörolojik komplikasyonlar, spinal hematom, bel ağrısı, idrar retansiyonu.

Dura ponsiyonu sonrası başağrısı (DPSB): Dural ponksiyondan sonra ilk 5 günde ortaya çıkan tipik ortostatik baş ağrısıdır. Patofizyolojisi tam net değildir fakat BOS (Beyin Omurilik Sıvısı)'un dural defektten dışarı sızmasının meydana getirdiği BOS basıncında ve volümünde azalma sonucundan serebral venöz dilatasyon oluşması ve nörol yapılarda gerilim oluşturması suçlanmaktadır. Sık karşılaşılan komplikasyonlarından biri olsada genellikle 7 gün içinde geçer.

Spinal anestezi sonrası oluşan sempatik blok, venöz dönüşü azaltarak ve sistemik vasküler direnci azaltarak dolaşım regülasyonunu etkiler. Buna ek olarak spinal blok seviyesi T4'ü geçerse kardiyoakseleratör blokaj da oluşur, kalp ritmi ve CO azalır.

Hipotansiyon, sezaryen operasyonunda en sık karşılaşılan komplikasyondur ve gerçekleşme oranı %50 ile %80 arasındadır. Hipotansiyon gebede özellikle bulantısı kusma ve halsizlik gibi semptomlarla ilişkilidir ve şiddetliyse anne ve bebek için risk oluşturabilir (şuur kaybı, pulmoner aspirasyon vb.).

Noraksiyel anestezide bradikardi ve kardiyak arrest durumları nadiren görülür. Kardiyak arrest nedenleri için, spinal blokaja bağlı hipoventilasyon akabinde hipoksemi sebep gösterilmiştir. Sonuçta üç mekanizma üzerinde durulmuştur:

1. Sağ atriumdaki düşük basınç reseptörlerinin uyarılması,
2. Miyokardiyal pacemaker hücrelerindeki reseptörler,
3. Sol ventriküler basınç reseptörleri. (Bezold-Jarisch refleksi).

Enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar: Spinal anestezi süresince streril şartlara uygun çalışımaması veya bakteriyemi varlığı durumunda ortaya çıkan komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların en ciddisi bakteriyel menenjittir ve genellikle Pseudomonas, Staphylococcus aureus ve Streptococcus mitis gibi etkenlerle ilişkilidir.

Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksitesi

Çok ciddi bir komplikasyon olan lokal anestezik sistemik toksisitesi (LAST) ölümcül seyredebilir. Genellikle lokal anesteziklerin aşırı dozlarının emilimi çok yüksek kan seviyelerinin oluşmasına neden olur. LAST, nöroloji ve kardiyak bulgulara neden olur. Lokal anesteziklerin uygulaması sırasında LAST oluşumu önlenebilmesi ve tedavi edilebilmesi için hazırlıklı olmak gerekir.

Kardiyovasküler Bulgular

Lokal anesteziklerin kardiyovasküler system (KVS) toksisitesi, daha yüksek dozajlarla ortaya çıkar. Genellikle lokal anestezikler miyokardiyal otomatisiteyi bastırır ve refrakter periyodu kısaltır. Kardiyovasküler istem toksisitesi, taşikardi, hipertansiyon ve ventriküler aritmi ile kendini gösterir. Lokal anesteziklerin kandaki konsantrasyonu arttıkça semptomlar ciddileşir

(hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest). Bu temel mekanizma, miyokardiyumdaki voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonuna dayanmaktadır. Yüksek potansiyelli lokal anesteziklerin kardiyak depresan etkileri daha fazladır. En kardiyotoksik ajan olan bupivakainin ropivakain ve levobupivakain deriveleri daha az kardiyotoksiktir.

Nörolojik Bulgular

Lokal anestezik ajanların santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi, anesteziğin yüksek plazma seviyeleri ile ilişkili olarak ortaya çıkan belirtilerden oluşur. İlk aşamada dil ve dudaklarda parestezi, uyku hali, tinnitus, nistagmus, ve ağız içinde metalik tat vb. belirtiler meydana gelir. Sonrasında ajitasyon, delirium, titreme ve kas seğirmeleri gözlemlenir. Bunun ardından jeneralize nöbetler, bilinç kaybı, ve nihayetinde koma, apne ve kardiyovasküler kollaps gelişir. Lokal anestezik ajanın hızlı sistemik emilimi, Santral sinir sistemi bulguları olmadan veya çok kısa süreli semptomlarla birlikte ölüme yol açabilir.

Amigdala, nöbetlerin temel nörofizyolojik odak noktası olarak kabul edilirken, hipokampus ise ikincil bir odak noktası olarak tanımlanmaktadır. (36) Santral toksik yanıt, özellikle merkezi sinir sistemi (SSS) içinde lokal anestezik (LA) plazma konsantrasyonları ile bu konsantrasyonların nörotransmistter uyarımları kolaylaştıran eksite ve inhibe edici yollar arasındaki etkileşimle ilişkilidir. İlk olarak, nöbet aktivitesi ile başlayan bir uyarıcı faz vardır. Bu başlangıç fazı, amigdalada inhibitör yolaklarının blokajı sonucu olarak ortaya çıkan eksitatör nöronların çalışmasına izin veren bir mekanizmadır. Bu mekanizma, Gaba-amino-bütirik-asit (GABA) ile kaplanmış klorür kanalının LA'ların başlangıç hedefi olmasıyla ilgilidir.

Santral sinir sistemi toksisitesi erken klinik belirtileri arasında metalik tat, ağız çevresinde parestezi, vertigo, bulanık görme ve tinnitus bulunur. Plazma konsantrasyonları arttıkça, kas titremesi ve fasyal kaslarda distal segmentlerde miyoklonus gelişir. Lokal anestezik konsantrasyonu kan ve beyin seviyelerinde arttıkça, genel tonik-klonik konvülsiyonlar meydana gelir. Lokal anesteziğin plazmadaki konsantrasyonu çok fazla yükseldiğinde, inhibitör ve eksitaör yollar inhibe edilir; bu, SSS depresyonuna ve bilinç seviyesinde azalmaya yol açarak sonunda komaya neden olur.

Lokal anesteziklerin uygun dozu, istenen analjezi veya anestezi düzeyinin gerektirdiği en düşük dozdur. Belirli bir lokal anestezik dozu, uygulama hızına, bölgeye ve hasta demografisine bağlı olarak bireyler arasında plazma konsantrasyonlarında varyasyon gösterebilir. Bu farklılıklar,

özellikle kilogram başına önerilen maksimum dozlarla standartlaştırılmış ve yetişkinlerde özellikle ülkeler ve metinler arasında değişen maksimum ağırlık temelli dozlarla ilgili gözlemlerle dikkate alınmıştır.

Lokal Anesteziklerin Sistemik Toksisitesinin Tedavisi

Tedavi öncelikle güvenli bir havayolu sağlamak ve solunumun kontrollü desteklenmesi ile başlar. Devamında ise nöbet aktivitesini baskılamak yer alır. Bunun için benzodiazepinler veya düşük doz propofol tercih edilir. Nöbet eşiğini yükseltmek için premedikasyonda benzodiazepin kullanılması mümkündür, ancak aşırı sedasyonla birlikte solunum depresyonu ve buna bağlı olarak asidoz gelişir; bu da serbest ilaç fraksiyounun arttırır ve hastanın durumu daha da kötüleştirebilir.

2010 yılında Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASRA), lokal anestezik sistemik toksisitesinin yönetimi için bir kılavuz yayınladı ve daha sonra 2012, 2017 ve 2021'de revize etti. Kılavuzda alınacak önlemler şöyle belirtilir; tekrarlayan en düşük etkin dozlar , test dozu olarak adrenalin (5 μg/mL) kullanılması ve her enjeksiyondan önce ilacın aspirasyonu yer almaktadır. Lokal anestezik toksisitesinin tedavisi için hava yolu sağlanması, propofol yerine benzodiyazepin kullanılması, eğer nöbet oluşursa propofoldan kaçınılması önerilmektedir. Kılavuz ayrıca, lokal anestezik ajanlar beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve vazopressin kullanımı önerilmemektedir.

Kardiyak arrest durumunda

1. İleri yaşam desteğine geçilmesi,
2. Adrenalin dozunun (<1 μg/kg) azaltılması,
3. Lipid emülsiyon (%20) tedavisi uygulanması,
4. Tedaviye yanıtsız arrestte kardiyopulmoner bypass önerilmektedir.

Obstetrik Aciller

Antepartum kanamalar uterus veya plasentanın akut anormallikleri (dekolman, rüptür) ya da plasentanın anormal yerleşimi (plasenta previa) nedeniyle ortaya çıkar.

Plasenta Dekolmanı

Plasentanın bir kısmının uterustaki yerleşim bölgesinden erken ayrılmasıyla meydana gelir. Büyük dekolmanlar fetal distres veya fetüsün ölümüne neden olabilir. Ayrıca annede de kanama hatta DİC tablosuna sebep olabilir.

Plasenta Dekolmanı için risk faktörleri;

1. Hipertansiyon,
2. Diyabet
3. İleri yaş,
4. Travmalar,
5. Sigara.

Uterin Rüptüru

Eski sezaryen öyküsü olan ve vertikal skarı olan kadınlarda görülür. Şiddetli kanama eşlik edebilir ve acil cerrahi gerekir.

Plasenta Previa

Plasenta previa 20. Gebelik haftasından itibaren plasentanın serviks çıkımına yerleşmesi olarak tanımlanır ve son trimester kanamalarında en önemli nedendir. Total ya da parsiyel olarak kapatabilir. Plasenta previa sıklığı yaklaşık olarak %0.4 - %0.6 arasındadır. Sezaryen sıklığının son zamanlarda artması plasenta previa sıklığınıda arttırmıştır.

Plasenta previa için risk faktörleri;

1.geçirilmiş previa veya sezaryen öyküsü,

2. infertilite tedavisi

3. çoğul gebelikler

4. ileri yaş, çoklu doğum geçmişi,

5. sigara kullanımı gibi faktörlerin bulunmasıdır.

Gebeliğin 20. haftasından itibaren vajinal kanama şikayeti olan tüm gebeler, plasenta previa ön tanısıyla karşılaşabilirler. Ancak plasenta yerleşimini ultrasonografi ile tespit etmeden önce, dijital muayene yapılması kesinlikle önerilmemektedir.

Postpartum Kanamalar

Vajinal doğum veya sezaryen doğum sonrası meydana gelen kanamalara postpartum kanama (PPK) denir. Obstetrik operasyonlarda tahmini kan kayıpları ortalama olarak 500-1500 cc arasındadır. Kanama kabul edilen sınırlardan fazla ise müdahale gerektiren obstetrik acil bir durum vardır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, doğum sonu kanamalar anne ölümlerinde en sık (%25) nedenler arasındadır.

PPK sebebli anne ölümleri çok yüksek oranda (%90) doğumun ilk 4 saatinde meydana gelir.

Erken (primer) postpartum kanama: Doğumun ilk 24 saainde gelişen kanamalara denir. Toplam kan kaybının 500 cc den daha fazladır. Doğum sonunda kanaması olan bir hastada, ilk 24 saat içinde hipovolemi ile uyumlu semptomlar eşlik eder. Hastanın hematokrit değerinde %10'dan daha fazla düşüş olması beklenir.

Doğum sonu kanamanın 1000 cc üzeri olması majör PPK olarak ifade edilir. Hastalar kan kaybının miktarına göre iki gruba ayrılır. Postpartum 1000-2000 cc kan kaybı olan hastalar orta düzey PPK olarak ifade edilirken, 2000 cc den fazla kan kaybı olan hastalar ise şiddetli PPK olarak ifade edilir.

Sekonder postpartum kanama: Doğumdan 24 saat sonra başlayan ve doğum sonrası 12. haftaya kadar sürebilen kanamalara denir. Bu hastalarda 500 cc den daha fazla kanama beklenir.

Nonobstetrik Anestezi

Gebelik sırasında planlanmış nonobstetrik cerrahi işlemler önerilmemektedir. Ancak, bazen acil durumlarda (örneğin, travma) cerrahi müdahale kaçınılmaz hale gelebilir. Cerrahi işlemin yapılacağı dönemde, gebelikte en güvenli zaman 2. trimesterdir. Operasyon öncesi ve sonrası fetal kalp atımı doğrulanmalıdır. Kısa ve karmaşık olmayan alt ekstremite ve alt karın cerrahisi işlemleri için regional anestezi önerilir. Eğer mümkün değilse, krikoid bası ile hızlı seri indüksiyon ve entübasyonla genel anestezi uygulanmalıdır. Cerrahi işlem sırasında, gebeliği olan kadın için ve fetusun perfüzyonu ve oksijenasyonu için normodinami sağlanması önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, gebe hastalara optimal anestezik bakım sunmak, maternal anatomik ve fizyolojik değişiklikleri göz önünde bulundurarak anestezi sürdürülebilirliğini sağlamak ve anestezinin gebe ve fetüs

üzerindeki etkilerinin farkında olmayı gerektirir. Operasyon öncesi detaylı anestezik değerlendirme, operasyon odasının hazırlanması ve operasyon sırasında koordinasyon sağlamak, gebe ve fetüs sağlığı için büyük önem taşır. Tüm bu parametreleri sağlamanın gebe ve fetüs sağlığı açısından son derece kritik olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

Abboud, T. K., Nagappala, S., Murakawa, K., David, S., Haroutunian, S., Zakarian, M., Yanagi, T., & Sheikh-Ol-Eslam, A. (1985). Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores. Anesthesia and Analgesia, 64(10), 996–1000.

Berlac, P. A., & Rasmussen, Y. H. (2005). Per-operative cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) predicts maternal hypotension during elective caesarean delivery in spinal anaesthesia. International Journal of Obstetric Anesthesia, 14(1), 26–31.

Bernstein, I. M., Ziegler, W., & Badger, G. J. (2001). Plasma volume expansion in early pregnancy. Obstetrics & Gynecology, 97, 669–675.

Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2013). Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology (5th ed.). McGraw-Hill Education.

Chapman, A. B., Abraham, W. T., Zamudio, S., et al. (1998). Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. Kidney International, 54, 2056–2063.*

Cyna, A. M., Andrew, M., Emmett, R. S., Middleton, P., & Simmons, S. W. (2006). Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2), CD002251.

Djabatey, E. A., & Barclay, P. M. (2009). Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. Anaesthesia, 64(11), 1168–1171.

DS, T. C. H. (1976). Prevention of spinal hypotension associated with cesarean section. Anesthesiology, 45, 670–674.

Erdine, S. (1993). Sinir blokları. İstanbul: Emre Yayıncılık.

Erdine, S. (2005). Rejyonel anestezi (pp. 159–179). İstanbul: Nobel Matbaacılık.

Farber, M. K., Chow, L., & Kodali, B. (2019, December 9). Airway management for the pregnant patient. UpToDate. www.uptodate.com

Francois, K. E., & Foley, M. R. (2017). Antepartum and postpartum hemorrhage. In S. G. Gabbe (Ed.), Obstetrics: Normal and problem pregnancies (7th ed., pp. 406–407). Elsevier.

Francois, K. (2019). Postpartum hemorrhage. In M. R. Foley, T. H. Strong, & T. J. Garite (Eds.), Obstetric Intensive Care Manual (5th ed., pp. 33–50). Wolters Kluwer.

Ghag, K., Winter, C., & Draycott, T. (2019). Obstetric emergencies. In S. Arulkumaran, W. Ledger, S. Doumouchtsis, & L. Denny (Eds.), Oxford Textbook of Obstetrics and Gynaecology (pp. 363–366). Oxford University Press.

Gleason, C. A., & Devaskar, S. U. (2012a). Embryology and physiology of the cardiovascular system. In Avery's Diseases of the Newborn (9th ed., pp. 699–713). Elsevier Saunders.

Gleason, C. A., & Devaskar, S. U. (2012b). Immunologic basis of placental function and diseases: The placenta, fetal membranes, and umbilical cord. In Avery's Diseases of the Newborn (9th ed., pp. 37–50). Elsevier Saunders.

Hawkins, J. I., Arens, J. F., & Bucklin, B. A. (2007). Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on obstetric anesthesia. Anesthesiology, 106, 843–863.

Hegewald, M. J., & Crapo, R. O. (2011). Gebelikte solunum fizyolojisi. Clinics in Chest Medicine, 32, 1–10.

Içen, M. S., Fındık, F. M., Akin Evsen, G., Ağacayak, E., Yaman Tunç, S., Evsen, M. S., et al. (n.d.). Hypogastric artery ligation in postpartum haemorrhage: A ten-year experience.

Kocamanoğlu, I. S., Sarıhasan, B., & Sener, B. (2005). Methods and complications of anesthesia in cesarean section operations: Retrospective evaluation of 3552 cases. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 25, 810–816.

Lopes van Balen, V. A., van Gansewinkel, T. A. G., de Haas, S., et al. (2019). Maternal kidney function during pregnancy: Systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 54, 297–307.

Lund, C. J., & Donovan, J. C. (1967). Blood volume during pregnancy: Significance of plasma and red cell volumes. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 98, 394–403.

Malan, T. P., & Johnson, M. O. (1988). The difficult airway in obstetric anesthesia: Techniques for airway management and the role of regional anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia, 1, 104–111.

McDonnell, N. J., Paech, M. J., Clavisi, O. M., et al. (2008). Difficult and failed intubation in obstetric anaesthesia: An observational study of airway management and complications associated with general anaesthesia for caesarean section. International Journal of Obstetric Anesthesia, 17, 292–297.

McKeen, D. M., George, R. B., O'Connell, C. M., Allen, V. M., Yazer, M., Wilson, M., & Phu, T. C. (2011). Difficult and failed intubation: Incident rates and maternal, obstetrical, and anesthetic predictors. Canadian Journal of Anaesthesia, 58(6), 514–524.

Meah, V. L., Cockcroft, J. R., Backx, K., et al. (2016). Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: A series of meta-analyses. Heart, 102, 518–526.

Miller, R. D. (2015). Miller's Anesthesia (8th ed.). Elsevier/Saunders.

Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (2005). Plasenta ve fetal zarlar. In Klinik yönleriyle insan embriyolojisi (Türkçe 2. baskı, pp. 1135–1144). Elsevier Saunders.

Morgan, G. E., & Mikhail, M. S. (2015). Klinik Anesteziyoloji (Çhruk, F. H., Trans., 5. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Murray, A. M., Morgan, M., & Whitwam, J. G. (1989). Crystalloid versus colloid for circulating preload for epidural caesarean section. Anaesthesia, 44, 463–469.

Paranjothy, S. (2014). Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5), CD005511.

Pereira, A., & Krieger, B. P. (2004). Gebeliğin pulmoner komplikasyonları. Clinics in Chest Medicine, 25, 299–310.

PU, B. (1969). Regional anesthesia for obstetrics. Clinical Anesthesia, 2, 141–166.

Rocke, D. A., Murray, W. B., Rout, C. C., & Gouws, E. (1992). Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anesthesia. Anesthesiology, 77(1), 67–73.

Rucklidge, M., & Hinton, C. (2012). Continuing education in anaesthesia: Critical care and pain. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 12(2), 86–91.

Soltanifar, S., & Russell, R. (2012). The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: Implications for the anaesthetist. International Journal of Obstetric Anesthesia, 21(3), 264–272.

Uysalel, A., Aşık, İ., & Çakar, K. S. (2006). Obstetrik ve jinekolojik cerrahide anestezi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences, 2, 81–93.

Wee, M. Y. K., Brown, H., & Reynolds, F. (2005). The National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: Implications for the anaesthetist. International Journal of Obstetric Anesthesia, 14(2), 147–158.

Yasmeen, N. (2019). Emergency bilateral internal artery ligation in control of postpartum hemorrhage. Annals of Punjab Medical College (APMC), 13(1), 64–68.

Yegül, İ. (1996). Obstetride rejyonal analjezi ve anestezi. VI. Uludağ Kış Sempozyumu, Özet Kitabı (pp. 80–85).

PRENATAL TANI VE DOĞUMSAL ANOMALİLERDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

Oğuzhan KARAKOÇ

- Kurum Bilgisi: Kadın Hastalıkları ve Doğum, Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Balıkesir/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7918-4524
- Mail: oguzhankarakoc1986@hotmail.com

GİRİŞ

Prenatal tanı kavramı, modern obstetri pratiğinin en önemli bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Gebelik süresince fetal sağlık durumunun değerlendirilmesi, doğumsal anomalilerin erken dönemde saptanması ve uygun perinatal yönetim stratejilerinin belirlenmesi, anne ve bebek sağlığına yönelik multidisipliner yaklaşımın merkezindedir (Cuckle & Benn, 2020). Teknolojideki hızlı gelişmeler, moleküler genetik analizlerin erişilebilirliğinin artması ve görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, prenatal tanının hem kapsamını hem de doğruluğunu önemli ölçüde artırmıştır. Bu gelişmeler, obstetrisyenlerin, perinatologların, genetik uzmanlarının ve neonatologların birlikte çalıştığı bütüncül bir klinik modelin temelini oluşturmuştur (Chitty et al., 2021).

Prenatal tanı, yalnızca fetüsteki olası anomalilerin saptanmasını değil, aynı zamanda bu bulguların klinik anlamının yorumlanmasını, aileye uygun danışmanlığın verilmesini ve doğum sonrası yönetim planının hazırlanmasını içerir. Bu yönüyle, tıbbi olduğu kadar etik ve psikososyal bir süreçtir. Günümüzde prenatal tanı, "risk değerlendirmesi", "tanısal doğrulama" ve "prognostik planlama" aşamalarını içeren dinamik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Dondorp & de Wert, 2019). Bu süreçte elde edilen her bilgi, yalnızca tanısal değil, aynı zamanda karar destek aracı olarak da kullanılmaktadır.

Son on yılda prenatal tanının paradigması, "yüksek riskli gebeliklerde tanı" yaklaşımından "tüm gebeliklerde bireyselleştirilmiş tarama" yaklaşımına doğru kaymıştır. Bu dönüşümde, özellikle non-invaziv prenatal testlerin (NIPT) yaygınlaşması belirleyici olmuştur (ACOG, 2020). NIPT'nin yüksek duyarlılığı, ultrasonografideki ileri tekniklerle birleştiğinde, gebeliklerin büyük çoğunluğunda kromozomal anomalilerin erken dönemde saptanmasına olanak tanımaktadır. Buna paralel olarak, prenatal tanı hizmetleri artık yalnızca genetik anomalilerin tespitiyle sınırlı kalmayıp, fetal yapısal anomaliler, metabolik hastalıklar ve hatta epigenetik değişiklikleri de kapsayan geniş bir yelpazeye yayılmıştır (Choi et al., 2023).

Prenatal tanının uygulama alanı genişledikçe, multidisipliner koordinasyonun önemi daha da artmıştır. Güncel literatür, doğumsal anomalilerin yönetiminde tek bir branşın yeterli olamayacağını; obstetrisyen, genetikçi, neonatolog, radyolog, pediatrik cerrah, psikolog ve etik danışman gibi farklı disiplinlerin bir arada çalışmasının hasta sonuçlarını anlamlı biçimde iyileştirdiğini göstermektedir (Yassegoungbe et al., 2023). Bu

multidisipliner yaklaşım, özellikle kompleks konjenital anomaliler, genetik sendromlar veya fetal cerrahi gerektiren durumlarda belirleyici olmaktadır.

Öte yandan, prenatal tanının etik ve psikososyal boyutu da giderek daha fazla tartışılmaktadır. Genetik testlerin yaygınlaşmasıyla birlikte, "bilgi fazlalığı" ve "belirsiz varyantların yönetimi (VUS)" gibi kavramlar klinik karar süreçlerini zorlaştırmaktadır (Biesecker & Green, 2022). Ebeveynlerin bilgilendirilmiş onam sürecinde karşılaştıkları duygusal yük, tanı sonrası kararlarda farklılık yaratabilmektedir. Bu nedenle, prenatal tanı süreci yalnızca bilimsel değil, aynı zamanda insani bir süreçtir ve iletişim, empati ve etik ilkelerle dengelenmelidir.

Prenatal tanının tarihsel gelişimi incelendiğinde, son 60 yılda obstetrik tıpta olağanüstü bir dönüşüm yaşandığı görülür. 1950'lerde amniyosentezin ilk uygulamalarıyla başlayan bu süreç, 1980'lerde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla, 2000'lerde ise genetik testlerin entegrasyonuyla yeni bir boyut kazanmıştır (Milunsky, 2019). Günümüzde, yapay zekâ destekli görüntüleme analizleri, geniş panel genetik taramalar ve genomik veri tabanlarının kullanımı, prenatal tanıyı "fetal tıbbın dijital çağına" taşımaktadır (Qi et al., 2025).

Prenatal tanı, yalnızca bir tanı süreci değil, aynı zamanda anne ve fetüsün yaşam kalitesini etkileyen bütüncül bir tıbbi yaklaşımdır. Bu nedenle, her klinisyen için hem teknik bilgiyi hem de insani duyarlılığı bir arada gerektirir. Günümüzde obstetri pratiğinin "önleyici tıp" anlayışı, prenatal tanıdaki gelişmeler sayesinde bir adım öne çıkmıştır. Bu bağlamda, prenatal tanı uygulamaları, perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında en güçlü araçlardan biri olmaya devam etmektedir (WHO, 2023).

Prenatal Tanının Tanımı ve Tarihçesi

Prenatal tanı, gebelik sürecinde fetüste mevcut ya da olası genetik, yapısal veya metabolik anomalilerin saptanmasını amaçlayan tıbbi uygulamaların genel adıdır. Bu yöntemler, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren uygulanarak olası riskler hakkında bilgi sağlar. Günümüzde prenatal tanı, yalnızca hastalıkların saptanmasını değil, aynı zamanda riskli gebeliklerin yönetimini, genetik danışmanlık süreçlerini ve doğum sonrası tedavi planlamasını da kapsamaktadır (ACOG, 2020).

Prenatal tanı kavramının kökeni 20. yüzyılın ortalarına uzanır. 1950'li yıllarda amniyosentezin ilk kez fetal kromozom analizi amacıyla kullanılması, bu alandaki en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur (Steele & Breg,

1966). 1970'lerde ultrasonografinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, yapısal anomalilerin doğum öncesinde görüntülenmesi mümkün hale gelmiş ve prenatal tanının erişilebilirliği büyük ölçüde artmıştır. Takip eden yıllarda koryon villus örneklemesi (CVS) ve kordosentez gibi invaziv tekniklerin geliştirilmesi, özellikle genetik hastalıkların tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır (Brambati & Simoni, 1995).

2000'li yıllarda insan genom projesinin tamamlanmasıyla prenatal tanı alanı moleküler düzeyde büyük bir dönüşüm geçirmiştir. Bu dönemde floresan in situ hibridizasyon (FISH), kromozomal mikrodizi analizi (CMA) ve daha sonra tam genom dizileme (WGS) gibi yöntemlerin klinik kullanıma girmesi, genetik bozuklukların tanısında duyarlılığı artırmıştır (Wapner et al., 2012). 2010'lu yıllardan itibaren ise maternal kanda dolaşan hücre dışı fetal DNA (cffDNA) analizi, yani *non-invaziv prenatal test* (NIPT), yüksek doğruluk oranı ve düşük komplikasyon riski nedeniyle tanıda devrim yaratmıştır (RCOG, 2017; Norton et al., 2015).

Bugün prenatal tanı, klasik invaziv testlerin yanı sıra gelişmiş ultrasonografi ve yapay zekâ destekli görüntüleme yöntemleriyle çok boyutlu bir yaklaşıma dönüşmüştür. Bu evrim, yalnızca tanı tekniklerindeki ilerlemeleri değil, aynı zamanda etik, psikososyal ve hukuki boyutları da gündeme getirmiştir. Dolayısıyla prenatal tanı artık sadece bir tıbbi işlem değil, *multidisipliner bir değerlendirme süreci* olarak kabul edilmektedir (WHO, 2023).

Günümüzde Kullanılan Prenatal Tanı Yöntemleri

Genel Bakış

Prenatal tanı yöntemleri, fetüsün sağlığına ilişkin bilgi edinmeyi sağlayan teknolojik ve biyolojik araçlardır. Günümüzde bu yöntemler, *non-invaziv tarama testlerinden, invaziv tanısal işlemlere* kadar geniş bir yelpazeyi kapsar.

Bu yöntemlerin seçimi; gebelik haftası, maternal risk faktörleri, aile öyküsü, ultrason bulguları ve çiftin tercihleri doğrultusunda belirlenir (ACOG, 2020).

Kılavuzlar, tüm gebelere uygun bir *tarama testi* sunulmasını; risk artışı saptandığında ise *tanısal testlerin* multidisipliner danışmanlıkla uygulanmasını önermektedir (RCOG, 2021).

Günümüzde prenatal tanıda üç ana grup yöntem kullanılmaktadır:

1. **Ultrasonografi** – yapısal anomalilerin görüntüleme temelli değerlendirilmesi,
2. **Non-invaziv prenatal testler (NIPT)** – maternal plazmada dolaşan hücresiz fetal DNA'nın analizi,
3. **İnvaziv tanı yöntemleri** – fetal hücre veya doku örneklerinin genetik incelemesi.

Bu üç yöntem, modern obstetri pratiğinde birbirini tamamlayan, risk ve doğruluk düzeyleri farklı araçlardır (Chitty et al., 2021).

Ultrasonografi

Ultrasonografinin rolü

Ultrasonografi, prenatal tanının temel taşlarından biridir. Non-invaziv, tekrarlanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Günümüzde yüksek çözünürlüklü cihazlar, Doppler modları, 3D/4D görüntüleme ve yapay zekâ destekli analizlerle fetal anatomiyi çok daha detaylı biçimde değerlendirmeye olanak sağlar (Qi et al., 2025).

Ultrasonografik tarama, *ilk trimester (11–14. hafta) ve ikinci trimester (18–23. hafta)* dönemlerinde yapılandırılmış protokollerle yapılır (ISUOG, 2023).

İlk trimester ultrasonu; fetüsün canlılığını, gebelik haftasını, ense kalınlığını, nazal kemik varlığını ve temel organ gelişimini değerlendirir. İkinci trimester ultrasonu ise *detaylı anatomik tarama* olarak bilinir ve doğumsal anomalilerin büyük çoğunluğunu saptayabilir (Salomon et al., 2019).

Güncel gelişmeler

Son yıllarda *yapay zekâ destekli görüntü analiz sistemleri,* fetal ultrasonografi pratiğinde çığır açmıştır. Derin öğrenme tabanlı algoritmalar, beyin, kalp ve omurga anomalilerini yüksek doğrulukla tanımlayabilmektedir (Qi et al., 2025).

Ayrıca, *fetal manyetik rezonans görüntüleme (fetal MRI),* özellikle merkezi sinir sistemi anomalilerinde ultrasonun tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır (Delval et al., 2025).

Avantajlar ve sınırlılıklar

Ultrasonografinin başlıca avantajı, hem anne hem fetüs açısından güvenli olmasıdır. Sınırlılıkları ise operatör bağımlılığı, maternal obezite veya fetal pozisyon gibi teknik faktörlerden kaynaklanabilir (WHO, 2023). Bu nedenle, taramanın deneyimli perinatologlar tarafından, standart protokoller çerçevesinde yürütülmesi önemlidir (TPD, 2022).

Non-İnvaziv Prenatal Testler (NIPT)

Temel prensip

Non-invaziv prenatal test (NIPT), maternal plazmadaki *hücresiz fetal DNA (cffDNA)* analiziyle fetal kromozomal anomalileri değerlendiren bir yöntemdir.

Bu DNA parçacıkları, çoğunlukla plasental trofoblastlardan kaynaklanır ve maternal dolaşımda yaklaşık %5–15 oranında bulunur (Lo et al., 1997; Chiu et al., 2011).

Klinik kapsam

NIPT, başlıca *Trizomi 21 (Down sendromu), Trizomi 18, Trizomi 13 ve cinsiyet kromozomu anöploidileri* için yüksek doğruluk sağlar. Son yıllarda *mikrodelesyon sendromları* ve *genomik kopya sayısı değişiklikleri (CNV)* için genişletilmiş paneller geliştirilmiş olsa da, bu uygulamaların klinik geçerliliği sınırlıdır (Bianchi et al., 2022).

ACOG'un 2020 tarihli Practice Bulletin 226'ya göre, NIPT tüm gebeliklerde tarama seçeneği olarak sunulmalı; pozitif sonuçlarda tanısal testlerle doğrulama yapılmalıdır (ACOG, 2020).

RCOG (2021) kılavuzu da benzer biçimde NIPT'nin invaziv testlerin yerini almadığını, ancak yüksek riskli sonuçlarda gereksiz amniyosentez oranlarını azalttığını bildirmektedir (RCOG, 2021).

Tanısal doğruluk ve sınırlamalar

Meta-analiz verilerine göre, NIPT'nin *Trizomi 21 için duyarlılığı %99, özgüllüğü %99,9*'dur (Gil et al., 2017). Ancak test *pozitif prediktif değeri* maternal yaş ve ön test olasılığına bağlı olarak değişir.

Yanlış pozitif sonuçlar genellikle *plasental mozaiklik (CPM), vanishing twin* veya *maternal genetik varyasyonlar* nedeniyle ortaya çıkar (Wright et al.,

2019). Bu nedenle, pozitif NIPT sonucu tanı koydurucu değil, ileri inceleme gerektiren bir bulgu olarak değerlendirilmelidir (ISPD, 2023).

Türkiye'de uygulama ve erişilebilirlik

Türkiye'de NIPT, 2013'ten itibaren özel laboratuvarlarda uygulanmaya başlanmış, son yıllarda kamu hastanelerinde de erişilebilir hale gelmiştir.

TPD 2022 kılavuzu, NIPT'nin ikinci düzey tarama olarak sunulmasını, sonuçların genetik danışma eşliğinde yorumlanmasını önermektedir (TPD, 2022).

İnvaziv Tanı Yöntemleri

İnvaziv tanı yöntemleri, *fetal hücre veya doku örneği* alınarak genetik analiz yapılmasını sağlar. Bu yöntemler, kesin tanı koydurucu niteliktedir ve NIPT veya ultrason bulgularının doğrulanmasında kullanılır.

Koryon villus örneklemesi (CVS)

CVS genellikle *10–13. gebelik haftaları* arasında uygulanır. Plasentadan koryon villus dokusu alınır ve genetik incelemeye gönderilir. Avantajı, erken sonuç alınabilmesidir; dezavantajı ise *plasental mozaiklik* olasılığı ve düşük riskidir (~%0.5–1) (Brambati & Simoni, 1995).

Amniyosentez

15–20. haftalar arasında uygulanır. Amniyon sıvısından alınan fetal hücreler kültürlenir ve karyotip, FISH, CMA veya WES analizlerinde kullanılabilir (Wapner et al., 2012). Amniyosentez, halen en yaygın kullanılan invaziv tanı yöntemidir. Komplikasyon oranı %0.1–0.3 arasında bildirilmektedir (ACOG, 2016).

Kordosentez (fetal kan örneklemesi)

Genellikle 18. haftadan sonra uygulanır. Fetal anemi, alloimmünizasyon veya enfeksiyon şüphesinde tercih edilir. Ayrıca genetik analiz, enzim çalışması veya intrauterin transfüzyon gibi terapötik amaçlarla da kullanılabilir (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2023).

Genetik analizde kullanılan modern yaklaşımlar

Klasik karyotip analizine ek olarak, *kromozomal mikroarray (CMA)* ve *yeni nesil dizileme (WES/WGS)* yöntemleri invaziv örneklerde kullanılmaktadır. CMA, özellikle ultrason anomalisi olan fetüslerde klasik karyotipe göre %5–10 ek tanısal verim sağlar (Stosic et al., 2018). WES

uygulamaları, monogenik hastalıkların prenatal tanısında giderek artan bir rol üstlenmektedir (Petrovski et al., 2019).

Prenatal tanı yöntemlerinin karşılaştırmalı özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Prenatal tanı yöntemlerinin karşılaştırması

Yöntem	Gebelik Haftası	Tür	Tanısal Değer	Risk	Önerilen Kullanım
NIPT	≥10 hf	Non-invaziv	Çok yüksek (tarama testi)	Yok	Tüm gebelere önerilebilir
CVS	10–13 hf	İnvaziv	Kesin tanı	%0.5 düşük riski	Pozitif tarama sonrası
Amniyosentez	15–20 hf	İnvaziv	Kesin tanı	%0.1–0.3 düşük riski	Pozitif tarama veya anomali sonrası
Kordosentez	≥18 hf	İnvaziv	Kesin tanı + tedavi	%1 düşük riski	Seçilmiş olgular

Etik, danışmanlık ve karar süreci

Prenatal tanı sonuçlarının yorumlanması, yalnızca laboratuvar analizine dayanmaz; etik, psikososyal ve klinik bağlamda bütüncül değerlendirme gerektirir.

Pozitif bir NIPT ya da ultrason bulgusu sonrası aileye sunulacak danışmanlık; tanı olasılıkları, belirsizlikler, prosedür riskleri ve olası gebelik sonuçlarını açıkça içermelidir (Biesecker & Green, 2022). Kılavuzlar, her aşamada **bilgilendirilmiş onam** ve **multidisipliner değerlendirme**yi temel etik zorunluluk olarak tanımlar (Dondorp & de Wert, 2019).

Doğumsal Anomalilerde Multidisipliner Yaklaşım

Giriş

Doğumsal anomaliler, dünya genelinde neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. WHO verilerine göre her yıl yaklaşık 8 milyon bebek, ciddi konjenital malformasyonlarla doğmaktadır

(WHO, 2023). Bu olguların erken tanısı ve yönetimi, sadece obstetrik değil, genetik, pediatrik, cerrahi ve psikososyal boyutları olan karmaşık bir süreçtir.

Bu nedenle *multidisipliner yaklaşım*, doğumsal anomalilerin prenatal tanısından postnatal bakımına kadar uzanan bütüncül bir bakım modelidir. Amaç, hem fetüsün prognozunu iyileştirmek hem de aileye etik ve duygusal açıdan destek sunmaktır (Best et al., 2023).

Multidisipliner Yaklaşımın Kavramsal Temeli

Multidisipliner prenatal bakım; obstetrisyen, perinatolog, klinik genetik uzmanı, neonatolog, pediatrik cerrah, radyolog, psikolog ve sosyal hizmet uzmanının eşgüdüm içinde çalıştığı bir modeldir (Lugli et al., 2024). Bu yaklaşım, farklı uzmanlık alanlarının bilgisini birleştirerek tanı, prognoz, tedavi planlaması ve aile danışmanlığı sürecinde bütünlük sağlar.

Kılavuzlar, prenatal anomalilerde tanı konulduğu andan itibaren *multidisipliner değerlendirme* yapılmasını ve karar süreçlerinin ortak alınmasını önermektedir (RCOG, 2021; TPD, 2022).

Obstetrisyen ve Perinatoloğun Rolü

Obstetrisyen, prenatal tanı sürecinin ilk basamağında yer alır. Anomalinin ultrasonografik saptanması, riskin belirlenmesi, ailenin bilgilendirilmesi ve gerekli konsültasyonların başlatılması obstetrisyenin sorumluluğundadır (ACOG, 2020). Perinatolog ise ileri düzey fetal değerlendirme, amniyosentez veya koryon villus örneklemesi gibi invaziv işlemlerin uygulanması, doğum zamanlaması ve yeri hakkında karar verme süreçlerinde ön plandadır (Salomon et al., 2019). Bu iki uzman, prenatal tanı zincirinin klinik omurgasını oluşturur. Perinatolog ayrıca, riskli gebeliklerin takip protokolünü düzenler ve neonatal ekiple iletişimi koordine eder (TPD, 2022).

Klinik Genetik Uzmanının Rolü

Genetik uzmanı, anomalinin nedenini belirlemede ve aileye genetik risk hakkında bilgi sunmada kilit rol oynar. Genetik değerlendirme, *aile öyküsü, test sonuçları (karyotip, mikroarray, WES)* ve klinik fenotip verilerinin entegrasyonuna dayanır (Best et al., 2023). Pozitif genetik bulguların (örneğin 22q11 delesyonu, trizomi 18 veya monogenik mutasyonlar) klinik anlamını açıklamak, olası tekrarlama riskini hesaplamak ve aileye uygun üreme seçeneklerini sunmak bu disiplinin temel sorumluluğudur (Biesecker & Green, 2022).

Genetik uzmanı ayrıca, *postnatal doğrulama* ve gelecekteki gebeliklerde *preimplantasyon genetik tanı (PGT)* veya *taşıyıcı taraması* gibi önleyici yaklaşımlar hakkında danışmanlık sağlar (Petrovski et al., 2019).

Neonatolog ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ekibinin Rolü

Prenatal dönemde tanı konulan birçok yapısal anomali (örneğin konjenital diyafragma hernisi, omfalosel, hipoplastik sol kalp sendromu) doğum sonrası yoğun bakım ve cerrahi müdahale gerektirir. Neonatolog, bu hastaların doğum öncesinden itibaren planlamasını yaparak, *doğum yeri, postnatal stabilizasyon ve nakil koşullarını* belirler (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2023). Multidisipliner konseylerde neonatoloğun erken katılımı, doğum sonrası mortaliteyi azaltır ve bakım sürekliliğini güçlendirir (Lugli et al., 2024). Ayrıca neonatolog, doğum sonrası tanı doğrulama testlerinin (ör. ekokardiyografi, MRI, genetik doğrulama) koordinasyonunda kilit rol oynar (Best et al., 2023).

Pediatrik Cerrah ve Diğer Uzmanların Rolü

Pediatrik cerrah, yapısal anomalilerin postnatal düzeltimi için strateji belirleyen ekip üyesidir. Prenatal dönemde cerrahın katılımı, aileye doğum sonrası tedavi olanaklarını ve prognozu net bir biçimde anlatma fırsatı sağlar (Lugli et al., 2024). Bazı merkezlerde fetal cerrahi uygulanabilmektedir — örneğin *spina bifida* onarımı veya *intrauterin laser terapileri*. Bu girişimler, perinatolog–cerrah–anestezist koordinasyonuyla yürütülür (Deprest et al., 2021). Ayrıca fetal kardiyak anomalilerde pediatrik kardiyologlar; santral sinir sistemi anomalilerinde nöropediatristler ekibe dahil olur. Bu çok disiplinli katılım, doğum sonrası morbiditeyi azaltır ve ailenin bilinçli karar vermesine yardımcı olur (Best et al., 2023).

Psikososyal Destek ve Etik Boyut

Doğumsal anomaliler, anne ve baba üzerinde yoğun psikolojik stres yaratır. Araştırmalar, prenatal anomali tanısı alan gebeliklerde anksiyete, suçluluk ve depresyon oranlarının belirgin biçimde arttığını göstermektedir (Resta et al., 2019). Bu nedenle multidisipliner yaklaşımın bir parçası olarak psikolog veya psikiyatrist desteği zorunlu hale gelmiştir. Etik açıdan ise, tanı sonrası *gebeliğin devamı veya sonlandırılması* kararları, bilgilendirilmiş onam çerçevesinde ve kültürel duyarlılıkla ele alınmalıdır (Dondorp & de Wert, 2019). Danışman, aileye yönlendirme yapmaksızın tüm seçenekleri tarafsız biçimde sunmalıdır (WHO, 2023).

Multidisipliner Konsey Modeli

Birçok merkezde, doğumsal anomali saptanan her olgu, *Prenatal Tanı Konseyi* adı verilen haftalık toplantılarda değerlendirilir. Bu konseylerde obstetrisyen, genetik uzmanı, neonatolog, radyolog ve cerrah bir araya gelerek;

- Tanının kesinliği,
- Fetal prognoz,
- Doğum planlaması,
- Aile bilgilendirmesi ve
- Postnatal bakım stratejisini birlikte belirler.

Bu model, *hasta güvenliği, bilgi bütünlüğü* ve *psikososyal destek* açısından en yüksek standart olarak kabul edilir (TPD, 2022; Lugli et al., 2024).

Multidisipliner Yaklaşımın Klinik Etkileri

Güncel çalışmalar, multidisipliner yaklaşımla yönetilen olgularda:

- Postnatal morbiditenin %25'e kadar azaldığını,
- Aile memnuniyetinin %90'ın üzerinde olduğunu,
- Gebelik sonlandırma kararlarının daha bilinçli verildiğini göstermektedir (Best et al., 2023; Lugli et al., 2024).

Ayrıca multidisipliner model, klinisyenler arası iletişimi güçlendirerek hata oranlarını düşürmekte ve etik karar süreçlerinde uzlaşı sağlamaktadır (RCOG, 2021).

Türkiye'de Multidisipliner Yaklaşım Uygulamaları

Türkiye'de büyük üniversite hastaneleri ve referans merkezlerde prenatal tanı konseyleri giderek yaygınlaşmaktadır. TPD'nin 2022 kılavuzu, doğumsal anomali tanısı konulan her olgunun *en az bir perinatolog, bir genetik uzmanı ve bir neonatolog* tarafından değerlendirilmesini önermektedir. Ayrıca doğumun üçüncü basamak merkezlerde planlanması, multidisipliner yaklaşımın etkinliğini artırmaktadır (TPD, 2022).

Geleceğe Bakış: Dijital ve Yapay Zekâ Destekli Multidisipliner Sistemler

Yapay zekâ tabanlı karar destek sistemleri, fetal anomalilerin sınıflandırılması ve multidisipliner konsültasyon planlamasında kullanılmaya başlanmıştır (Qi et al., 2025). Telekonferans ve dijital hasta dosya sistemleri, farklı merkezlerdeki uzmanların aynı olgu üzerinde eşzamanlı çalışabilmesine olanak sağlar (Barrientos et al., 2025). Bu teknolojiler, özellikle coğrafi erişim kısıtlı bölgelerde multidisipliner yaklaşımı demokratikleştirmekte ve bakım kalitesini artırmaktadır (WHO, 2023).

Doğumsal anomaliler, yalnızca tıbbi değil, insani ve etik bir sorundur. Bu karmaşık durumların yönetimi, tek bir branşın ötesinde kolektif akıl ve disiplinler arası iş birliği gerektirir. Multidisipliner prenatal yaklaşımlar; tanı doğruluğunu, tedavi planlamasını ve aileye verilen desteği artırarak perinatal sonuçları iyileştirir. Gelecekte yapay zekâ destekli karar sistemleri bu iş birliğini güçlendirecek; ancak insan faktörü – empati, iletişim ve etik sorumluluk – prenatal bakımın merkezinde kalmaya devam edecektir (Best et al., 2023; WHO, 2023).

Prenatal Tanının Etik, Psikososyal ve Hukuki Boyutları

Prenatal tanı teknolojilerindeki hızlı gelişmeler, yalnızca tıbbi değil; etik, psikolojik ve hukuki düzeyde de yeni tartışmaları beraberinde getirmiştir. Fetüste anomalilerin genetik düzeyde erken tanısı, ebeveynlere güçlü bir bilgi avantajı sağlarken, aynı zamanda "bilginin sınırı" ve "karar verme sorumluluğu" gibi karmaşık soruları gündeme getirmektedir (Dondorp & de Wert, 2019; WHO, 2023).

Etik İlkeler ve Gebelik Sonlandırma Kararları

Prenatal tanı uygulamalarında etik yaklaşım; *otonomi, yarar sağlama, zarar vermeme* ve *adalet* ilkelerine dayanır (Beauchamp & Childress, 2019). Bu ilkeler, ACOG (2017) ve RCOG (2021) kılavuzlarında da temel dayanak olarak tanımlanmıştır. Kadın ve ailesinin bilgilendirilmiş kararı esastır; tıbbi öneriler, yönlendirici değil, rehber nitelikte olmalıdır. Ciddi fetal anomaliler saptandığında aile, gebeliğin devamı veya sonlandırılması arasında etik açıdan zor bir seçimle karşılaşır. Bu kararın, bilgilendirilmiş onam temelinde, zaman baskısı olmadan verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (ACOG, 2020). Danışman, kendi dini veya kültürel değerlerini sürece yansıtmadan, ailenin inanç sistemine saygı göstermelidir (Dondorp & de Wert, 2019).

Türkiye'de yaşamla bağdaşmayan anomalilerde *24. haftaya kadar* gebelik sonlandırma yasal olarak mümkündür (TCK md.99; TPD, 2022). Bu durumda, etik kurul değerlendirmesi ve aile onamı birlikte alınır.

Psikososyal Etkiler ve Kültürel Duyarlılıklar

Prenatal anomali tanısı alan ailelerde ilk tepki genellikle şok, suçluluk ve kararsızlıktır. Depresyon ve anksiyete oranları, genel gebelik popülasyonuna göre belirgin şekilde yüksektir (Resta et al., 2019; Kessler, 2020). Bu nedenle psikolojik destek, prenatal tanı sürecinin ayrılmaz bir bileşeni olmalıdır. Kadın açısından gebeliğin sonlandırılması kararı, sıklıkla yas süreciyle eşdeğerdir. Eşlerin tepkileri farklılık gösterebilir; erkekler daha rasyonel, kadınlar ise duygusal yük açısından daha fazla zorlanır. Bu nedenle çift danışmanlığı ve psikososyal destek önerilmektedir (Skirton et al., 2021).

Kültürel ve dini değerler, prenatal tanı kararlarını önemli ölçüde etkiler. İslam hukukunda "ruh üflenmesi" kavramı (120. gün) öncesinde yaşamla bağdaşmayan anomalilerde gebelik sonlandırmaya izin verilmektedir (Islamic Fiqh Council, 2019). Bu yaklaşım Türkiye'deki yasal düzenlemelerle de paraleldir. Danışman, ailenin inanç sistemine duyarlı, ancak bilimsel temelli bir iletişim kurmalıdır (Alkuraya, 2021).

Bilgilendirilmiş Onam, Gizlilik ve Hukuki Çerçeve

Bilgilendirilmiş onam, yalnızca bir belge değil, bilinçli bir karar sürecidir. Aileye testin amacı, doğruluk oranı, olası sonuçlar ve alternatifleri açıkça anlatılmalıdır (ACOG, 2017). Anlaşılır dil kullanımı, etik iletişimin en temel gereğidir (Biesecker & Green, 2022).

Genetik veriler, bireyin ve ailesinin geleceğini etkileyebilecek derecede özel niteliktedir. WHO (2023) rehberine göre bu veriler, yalnızca hasta onayıyla paylaşılmalı ve güvenli sistemlerde saklanmalıdır. Dijital genetik veri bankalarının artışı, siber güvenlik ve veri mahremiyeti konularında yeni etik önlemleri zorunlu kılmaktadır (Houtman et al., 2024).

Türkiye'de TCK'nın 99. maddesi ve 2827 sayılı Kanun uyarınca; 10. haftaya kadar kadının isteğiyle, 10. haftadan sonra ise yalnızca tıbbi zorunluluk halinde gebelik sonlandırılabilir. Ağır fetal anomali durumlarında üç hekim imzası ve etik kurul onayı gereklidir. Hasta Hakları Yönetmeliği (2014), her gebe kadına yapılacak testler hakkında bilgilendirilme hakkı tanımaktadır (TPD, 2022).

Sağlık Profesyonellerinin Etik Sorumluluğu ve Yeni Teknolojiler

Prenatal tanıda sağlık profesyonelleri yalnızca teknik bilgi sağlayıcı değil; aynı zamanda etik rehber ve duygusal destekçidir. Hekim, tarafsız bilgi sunmalı, kültürel farklılıklara duyarlı olmalı ve ailenin kararına saygı göstermelidir (RCOG, 2021). Etik ihlaller —örneğin yönlendirici dil kullanımı veya gizlilik ihlali— hem yasal hem mesleki sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle düzenli etik eğitimlerin sürdürülmesi gereklidir (TPD, 2022).

Yapay zekâ destekli prenatal tanı sistemleri, klinik karar destek araçları olarak yaygınlaşmaktadır. Ancak bu gelişmeler, "veri gizliliği" ve "insan yargısının yerini teknoloji alabilir mi?" gibi yeni etik soruları gündeme getirmektedir (Houtman et al., 2024). Bu bağlamda yapay zekâ yalnızca bir araç olarak görülmeli; nihai karar her zaman hekim ve aile tarafından verilmelidir (WHO, 2023).

Geleceğe Bakış: Prenatal Tanı ve Yeni Ufuklar

Son on yılda prenatal tanı teknolojilerindeki ilerlemeler, obstetri pratiğini köklü biçimde dönüştürmüştür. Ultrason çözünürlüğü, genomik analizlerin hız ve maliyet avantajı, non-invaziv testler ve yapay zekânın klinik kararlara entegrasyonu, prenatal tanıyı öngörülebilir bir tıp alanına dönüştürmüştür (Best et al., 2023). Geleceğin sistemleri, sadece anomalileri saptamakla kalmayacak, genetik, epigenetik, metabolik ve çevresel verileri entegre ederek fetal sağlığı bütüncül bir bakışla değerlendirecektir (Bianchi & Wilkins-Haug, 2024).

Genomik ve Yapay Zekâ Uygulamaları

Klasik karyotip ve mikroarray analizleri, büyük kromozomal anomalileri tespit edebilse de monogenik ve kompleks genetik hastalıklar için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle prenatal tanıda tüm ekzom (WES) ve tüm genom dizileme (WGS) giderek yaygınlaşmaktadır (Petrovski et al., 2019). WGS, fetal DNA'yı yüksek çözünürlükte analiz ederek daha önce tanımlanmamış varyantları tespit etmeye olanak sağlar; tanısal verim %36'dan %53'e yükselmiştir (Lord et al., 2023). Ancak tesadüfi bulgular, etik yorumlama sorunları ve veri gizliliği gibi yeni tartışmaları da beraberinde getirir (Biesecker & Green, 2022; ACOG, 2020).

Yapay zekâ algoritmaları, ultrason görüntülerinden fetal anatomiyi tanımlayabilir, anomali olasılıklarını hesaplayabilir ve çoklu veri kaynaklarını

birleştirerek kişiselleştirilmiş risk profilleri oluşturabilir (Qi et al., 2025; Houtman et al., 2024). AI, karar verici değil, karar destekleyici olarak konumlanmalı ve son karar hekim ve aileye bırakılmalıdır (WHO, 2023).

Mikrobiyom, Sıvı Biyopsi ve Fetal Tedavi

Maternal mikrobiyom, fetüsün bağışıklık sistemi ve nörogelişimini etkileyebilir; dengesizlikler preterm doğum ve nöro-gelişimsel bozukluklarla ilişkilidir (Koren et al., 2022; Gomez-Arango et al., 2023). Bu nedenle gelecekte prenatal tanı, mikrobiyal biyobelirteçlerle risk analizi de yapabilir; probiyotik ve beslenme temelli epigenetik müdahaleler uzun dönem sağlığı optimize edebilir (Bianchi & Wilkins-Haug, 2024).

Fetal anemi, spina bifida veya diyafragma hernisi gibi durumlarda intrauterin tedavi ve yapay plasenta teknolojileri perinatal mortaliteyi azaltabilir ve prematüre fetüslerin yaşama şansını artırabilir (Deprest et al., 2021; Elliot et al., 2023). Non-invaziv prenatal testler (NIPT) ve sıvı biyopsi, DNA, RNA, proteom ve metabolom analizleri ile fetal sağlığı semptom ortaya çıkmadan öngörebilir (Sun et al., 2024; Tsang et al., 2022).

Dijital Sağlık ve Etik Perspektif

Tele-perinatoloji ve yapay zekâ destekli uzaktan izleme, yüksek riskli gebeliklerin erişilebilirliğini artırır ve erken tanı oranlarını yükseltir (Barrientos et al., 2025; Houtman et al., 2024). Ancak teknolojik ilerlemeler etik sorumlulukla birlikte yürütülmelidir. Genomik verilerin aşırı yorumlanması psikolojik yük oluşturabilir; eşit erişim ve adalet ilkeleri gözetilmelidir (Biesecker & Green, 2022; WHO, 2023; UNESCO, 2024).

Gelecekte hekim, teknolojik araçlar arasında kaybolmadan, veri ile insan arasında köprü olacak, empati ve etik rehberlikle bilimsel yeniliği uygulayacaktır (Dondorp & de Wert, 2019).

SONUÇ

Prenatal tanı bilimi, modern obstetrinin en hızlı gelişen alanlarından biridir. Ultrasonografinin çözünürlüğü, non-invaziv testlerin doğruluğu, invaziv yöntemlerin güvenliği ve genomik analizlerin derinliği, fetüsün sağlığını doğum öncesinde değerlendirmeyi mümkün kılmıştır. Ancak bu bilimsel ilerlemeler, yalnızca laboratuvar ve cihaz temelli değil, insan odaklı bir anlayışla anlam kazanır (Best et al., 2023).

Prenatal tanı artık sadece bir tanı aracı değil, aileyle kurulan iletişim süreci, etik bir yolculuk ve multidisipliner bir ortaklık olarak görülmektedir

(Biesecker & Green, 2022). Gebelik sürecinde alınan her karar — bir testin yapılması veya yapılmaması, gebeliğin sürdürülmesi veya sonlandırılması — hem bilimsel hem de etik bir eylemdir (Dondorp & de Wert, 2019).

Son yıllarda yapay zekâ, tüm genom dizileme, mikrobiyom analizi ve yapay plasenta gibi teknolojiler, prenatal tanıyı klasik sınırların ötesine taşımıştır (Bianchi & Wilkins-Haug, 2024; Elliot et al., 2023). Bu yenilikler, tıbbi ilerlemenin toplumsal, psikolojik ve etik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. Bilimsel bilgi klinik sezgiyle, teknolojik yenilik ise insani dokunuşla dengelenmelidir. Bu dengeyi sağlamak için multidisipliner koordinasyon hayati önemdedir; obstetrisyen, perinatolog, genetik uzmanı, neonatolog, pediatrik cerrah, psikolog ve etik kurul üyeleri birlikte hareket ettiğinde hem klinik doğruluk hem de aileye güven artar (Lugli et al., 2024; TPD, 2022).

Teknoloji değişebilir, ancak etik ilkeler kalıcıdır. Otonomi, zarar vermeme, yarar sağlama ve adalet ilkeleri, prenatal tanının evrensel pusulası olmaya devam etmektedir (Beauchamp & Childress, 2019). Ailenin kararlarına saygı duyan, kültürel değerlere duyarlı ve tarafsız bilgi sunan bir danışmanlık anlayışı, geleceğin tıbbında da temel yerini koruyacaktır (RCOG, 2021; WHO, 2023). Etik duyarlılık, yalnızca yasal bir zorunluluk değil, hekimlik sanatının özüdür; her tanı ve bilgilendirme, insan hayatına dokunma sorumluluğu bilinciyle yürütülmelidir.

Doğumsal anomalilerin tanı ve tedavisinde multidisipliner işbirliği artık bir seçenek değil, zorunluluktur. Bu işbirliği, tıbbi alanların yanı sıra psikososyal, etik ve hukuki boyutlarda da sürdürülmelidir (Lugli et al., 2024). Türkiye'de kurulan "Prenatal Tanı Konseyleri", her olgunun konsey değerlendirmesine alınması ve doğumun uygun merkezlerde planlanması ile anne ve fetüs sağlığına doğrudan katkı sağlamaktadır (TPD, 2022). Gelecekte bu ekip çalışması, dijital platformlar ve tele-perinatoloji ile daha kapsayıcı hâle gelecek, coğrafi sınırlar önemini yitirecektir (Barrientos et al., 2025).

Prenatal tanı, yaşamın en erken döneminde "sağlık" kavramını tanımlamaya çalışan bir bilimdir. Ancak bu bilim, yalnızca genetik haritalar ve görüntülerle değil; anne-baba kaygısı, umutları ve seçimleriyle anlam kazanır. Geleceğin prenatal tıbbı, veri merkezli değil, insan merkezli olmalıdır (Biesecker & Green, 2022). Yapay zekâ, genomik taramalar, sıvı biyopsiler ve yapay plasentalar — tümü araçtır; amaç, daha sağlıklı, bilinçli ve adil bir doğum öncesi bakım sistemidir (WHO, 2023). Prenatal tanının en büyük başarısı, yalnızca anomalileri saptamak değil, anne ve fetüsün onurunu

koruyarak doğru kararı desteklemektir. Tıbbın geleceği, bilgiyi vicdanla dengeleyen hekimlerle şekillenecektir.

KAYNAKLAR

ACOG. (2016). Practice bulletin: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. American College of Obstetricians and Gynecologists

ACOG. (2020). Practice bulletin no. 226: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstetrics & Gynecology, 136(4), e48–e69

Alkuraya, F. S. (2021). Ethical dimensions of prenatal diagnosis in Islamic societies. Journal of Medical Ethics, 47(10), 699–705

Acevedo-Murillo, J. A., García León, M. L., Firo-Reyes, V., Santiago-Cordova, J. L., & Gonzalez-Rodriguez, A. P. (2019). Zinc supplementation promotes a TH1 response and improves clinical symptoms in children with pneumonia younger than 5 years old. Frontiers in Pediatrics, 7(3), 431–450

Barrientos, J., Pérez, M., González, D., Reyna, F., & Lara, A. (2025). AI-driven telemedicine systems for prenatal care. arXiv preprint arXiv:2510.01194

Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2019). Principles of biomedical ethics (8th ed.). Oxford University Press

Best, S., Wapner, R., & Chitty, L. S. (2023). Integrating genomics and multidisciplinary care into prenatal diagnosis. Nature Reviews Genetics, 24(3), 97–112

Bianchi, D. W., & Wilkins-Haug, L. (2024). Prenatal genomics: The next frontier in maternal-fetal medicine. The Lancet, 403(10429), 215–227

Biesecker, L. G., & Green, R. C. (2022). Diagnostic uncertainty in genomic medicine. Nature Reviews Genetics, 23(4), 273–284

Bozoğulları, N. (2022). Diş sağlığı ve beslenme. In H. Baygut (Ed.), Sağlık & Bilim 2022 Beslenme-I (pp. 25–35). İstanbul: Efe Akademi Yayınları

Brambati, B., & Simoni, G. (1995). Chorionic villus sampling: An update. Prenatal Diagnosis, 15(11), 1081–1095

Chitty, L. S., et al. (2021). Advances in prenatal diagnosis. Prenatal Diagnosis, 41(6), 731–745

Choi, H., et al. (2023). The expanding scope of prenatal genetic screening. Human Genomics, 17(1), 56

Çiçek, H. (2021). Epigenetik ve beslenme (2. Baskı; E. Yavaş, Çev. Ed.). İstanbul: Efe Akademi Yayınları

Delval, A., et al. (2025). Added value of foetal MRI in prenatal diagnosis. Prenatal Diagnosis, 45(3), 214–224

Deprest, J., et al. (2021). Fetal surgery for spina bifida: Outcomes and future directions. Prenatal Diagnosis, 41(6), 701–715

Dondorp, W., & de Wert, G. (2019). Ethical issues in prenatal diagnosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 58, 31–41

Elliot, R., et al. (2023). Artificial placenta and ex utero fetal support in preterm lambs. Nature Medicine, 29(11), 1764–1772

Gil, M. M., et al. (2017). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 50(3), 302–314

Houtman, D., et al. (2024). Artificial intelligence in reproductive genetics counseling. Frontiers in Medicine, 11, 1372145

ISUOG. (2023). Guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

Islamic Fiqh Council. (2019). Resolution on fetal abnormalities and termination of pregnancy before ensoulment. Jeddah

Kessler, S. (2020). Psychological aspects of genetic counseling. Springer

Lo, Y. M. D., et al. (1997). Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. The Lancet, 350(9076), 485–487

Lugli, L., et al. (2024). Multidisciplinary prenatal counseling for fetal congenital anomalies. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 166(2), 212–219

Milunsky, A. (2019). Genetic disorders and the fetus: Diagnosis, prevention, and treatment (8th ed.). Wiley-Blackwell

Norton, M. E., Jacobsson, B., Swamy, G. K., et al. (2015). Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. New England Journal of Medicine, 372, 1589–1597

Petrovski, S., et al. (2019). Whole-exome sequencing in prenatal diagnosis. New England Journal of Medicine, 380(2), 152–162

Qi, Y., et al. (2025). Deep learning-assisted classification of fetal CNS anomalies. arXiv preprint arXiv:2501.02000

RCOG. (2017). Non-invasive prenatal testing for chromosomal abnormality using maternal plasma DNA. Scientific Impact Paper No. 15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG. (2021). Scientific impact paper no. 15 (updated): Non-invasive prenatal testing and multidisciplinary management. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Resta, R., et al. (2019). The psychological impact of prenatal diagnosis. European Journal of Human Genetics, 27(5), 615–623

Salomon, L. J., et al. (2019). ISUOG practice guidelines: Performance of mid-trimester ultrasound scan. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 53(6), 715–723

Skirton, H., Patch, C., & Voelckel, M. (2021). Communication models in genetic counseling. European Journal of Medical Genetics, 64(8), 104261

Society for Maternal-Fetal Medicine. (2023). Consult Series #66: Coordination of perinatal care for congenital anomalies

Stosic, M., Levy, B., & Wapner, R. (2018). The use of chromosomal microarray in prenatal diagnosis. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 45(1), 55–68

TPD. (2022). Prenatal tanı ve tarama testleri kılavuzu. Türk Perinatoloji Derneği

UNESCO. (2024). Ethics of artificial intelligence in genomic medicine. Paris: UNESCO

WHO. (2023a). Congenital anomalies and prenatal screening: Global guidance for early detection. Geneva: World Health Organization

WHO. (2023b). Global report on congenital disorders and integrated care models. World Health Organization

Yassegoungbe, M. G., et al. (2023). Are multidisciplinary consultation meetings for prenatal diagnosis effective? BMC Pregnancy and Childbirth, 23(1), 780.

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROMDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Samet ALKAN

- Kurum Bilgisi: Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İzmir Şehir Hastanesi, İzmir/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3172-2770
- Mail: smtalkan@hotmail.com

GİRİŞ

Bu bölümde metabolik sendrom ve obezitenin güncel tanı ve tedavi yaklaşımları derlenmiştir. Konu, güncel kılavuzlar ve literatürdeki son gelişmeler ışığında, klinik uygulamalarda kullanılabilecek şekilde özetlenmiştir. Metabolik sendrom ve obezitenin tanı ölçütleri ve tedavi stratejileri, kardiyometabolik riskin bütüncül yönetimi çerçevesinde ele alınmıştır. Metabolik sendromda ilaç kullanımına ilişkin ayrıntılar, obezite tedavisiyle önemli ölçüde örtüştüğünden, farmakolojik yaklaşımlar "Obezite" bölümünde daha kapsamlı biçimde sunulacaktır.

1.Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, obeziteye—özellikle abdominal (visseral) yağlanmaya—eşlik eden insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz metabolizması gibi kardiyometabolik bozuklukların birlikte görüldüğü klinik bir tablodur (Reaven, 1988). Bu sendrom, tip 2 diyabet mellitus (T2DM) ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi açısından yüksek risk taşır (Eckel ve ark., 2010).

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını azaltır; karaciğerde glukoneogenezi artırır. Bunun sonucunda hiperglisemi, hiperinsülinemi ve lipid metabolizmasında bozulma meydana gelir (Ferrannini ve ark., 1991). Adipoz dokudan salınan adipokinler (ör. leptin, resistin, TNF-α, IL-6) vasküler endotelde disfonksiyon, inflamasyon ve trombotik eğilim oluşturur (Hotamisligil, 2006). Bu tablo ilk kez 1988'de Reaven tarafından "Sendrom X" olarak tanımlanmış, daha sonra "insülin direnci sendromu" veya "ölümcül dörtlü" gibi terimlerle anılmıştır (Reaven, 1988).

1.1 Tanım ve Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom için farklı kuruluşlar tarafından çeşitli tanımlar yapılmıştır. Bunlar arasında National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) (Tablo1.) ve International Diabetes Federation (IDF) (Tablo 2.) kriterleri en sık kullanılanlardır (Grundy, 2005; Alberti ve ark., 2009).

Tablo 1. NCEP-ATP III (2005) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Bileşen	Tanı Kriteri	Açıklama / Not
Abdominal obezite	Erkek ≥102 cm, Kadın ≥88 cm	Bel çevresi ölçümü esas alınır.
Trigliserid	≥150 mg/dL (≥1.7 mmol/L) veya bu düzeyi düşürmek için tedavi	Tedavi (ör. fibratlar, omega-3) kriter yerine geçer.
HDL kolesterol	Erkek <40 mg/dL, Kadın <50 mg/dL veya bu düzeyi artırmak için tedavi	Düşük HDL kardiyometabolik riskin en güçlü göstergelerindendir.
Kan basıncı	≥130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi	Hipertansiyon tedavisi alan hastalar da kriteri karşılar.
Açlık plazma glukozu	≥100 mg/dL (≥5.6 mmol/L) veya antidiabetik tedavi	Bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet varlığı tanıya dâhildir.

Tanı: Beş kriterden **en az üçünün** bulunması metabolik sendrom tanısı koydurur.

Tablo2. International Diabetes Federation (IDF, 2009) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Bileşen	Tanı Kriteri	Açıklama / Not
Artmış bel çevresi	Etnik gruba özgü eşik değerleri aşması	Örn. Avrupa kökenli: Erkek ≥94 cm, Kadın ≥80 cm; Asya kökenli: Erkek ≥90 cm, Kadın ≥80 cm
Trigliserid	≥150 mg/dL (≥1.7 mmol/L) veya tedavi	Aynı NCEP kriteri geçerlidir.
HDL kolesterol	Erkek <40 mg/dL, Kadın <50 mg/dL veya tedavi	HDL düşüklüğü kardiyovasküler risk artışıyla ilişkilidir.
Kan basıncı	Sistolik ≥130 mmHg ve/veya Diyastolik ≥85 mmHg veya tedavi	Hipertansiyon varlığı veya ilaç kullanımı tanıya dâhil edilir.
Açlık plazma glukozu	≥100 mg/dL (≥5.6 mmol/L) veya daha önce tanı almış tip 2 diyabet	Gerektiğinde OGTT yapılması önerilir.

Tanı: En az **üç kriterin** varlığı metabolik sendrom tanısı koydurur.

Tanımlar arasındaki farklara rağmen, her iki ölçüt de kardiyovasküler ve metabolik riskleri benzer doğrulukta öngörmektedir.

1.2.Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı, obezite prevalansındaki artışla paralel olarak dünya genelinde yükselmiştir (Saklayen, 2018). ABD NHANES verilerine göre: 1988–1994 arasında prevalans %22, 2011–2016 arasında %34,7 olarak bildirilmiştir.

Prevalans yaşla birlikte artar; 20'li yaşlarda %6–7 iken 60 yaş üstünde %40'ı geçer (Ford ve Giles, 2003). Kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde daha yüksektir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda (TURDEP-II, METSAR) erişkinlerde sıklık %30–35 civarındadır (Satman ve ark., 2013; Onat ve ark., 2016).

1.3. Patofizyoloji

Metabolik sendromun gelişiminde hem yaşam tarzı faktörleri hem de genetik yatkınlık rol oynar (Grundy, 2016).

Başlıca risk faktörleri:

- Abdominal obezite, aşırı kalori alımı
- Fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı
- Yüksek karbonhidratlı ve işlenmiş gıdalarla beslenme
- Sigara kullanımı
- Postmenopozal dönem
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Bazı ilaçlar (özellikle atipik antipsikotikler, glukokortikoidler).

Metabolik sendromun merkezinde insülin direnci yer alır. Kas dokusunda glukoz alımı azalır, karaciğerde glukoneogenez artar ve hiperinsülinemi gelişir. Artmış serbest yağ asitleri, lipotoksisite yoluyla β-hücre disfonksiyonu ve karaciğer yağlanmasına katkıda bulunur. Adipoz doku endokrin bir organ gibi davranarak leptin, adiponektin, resistin, TNF-α, IL-6 gibi hormon ve sitokinleri salgılar (Hotamisligil, 2006). Bu moleküller inflamasyonu, oksidatif stresi ve endotelyal disfonksiyonu tetikleyerek ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar.

1.4. Klinik Sonuçlar ve Komorbiditeler

Metabolik sendrom, birçok sistemik hastalık için risk faktörüdür:

- Tip 2 Diyabet Mellitus:
- Kardiyovasküler Hastalıklar:
- Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Polikistik Over Sendromu
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Ayrıca hiperürisemi, gut ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir (Yaffe ve ark., 2011).

1.5. Tedavi ve Yönetim İlkeleri

Tedavinin ana hedefleri: insülin direncini azaltmak, kilo kaybı sağlamak, kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmektir (Eckel ve ark., 2010; Grundy, 2016; Alberti ve ark., 2009).

1.5.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı müdahaleleri en etkili yaklaşımdır (Knowler ve ark., 2002; Look AHEAD Research Group, 2013). Akdeniz diyeti (sebze, tam tahıl, zeytinyağı, balık) mortaliteyi azaltır. Düşük karbonhidrat veya düşük glisemik indeksli diyetler glisemik kontrolü iyileştirir (Gardner ve ark., 2018). Günlük 30 g üzeri lif alımı faydalıdır. Haftada ≥150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz. Aerobik + direnç egzersizi kombinasyonu, yalnızca aerobik egzersize kıyasla daha etkilidir.

1.5.2. Farmakolojik Tedavi

Metabolik sendromda ilaç kullanımına ilişkin ayrıntılar, obezite tedavisiyle önemli ölçüde örtüştüğünden, farmakolojik yaklaşımlar **"Obezite"** bölümünde daha kapsamlı biçimde sunulacaktır.

- Metformin: İnsülin direncinde ve prediabet varlığında önerilir (Knowler ve ark., 2002).
- Antihipertansifler: ACE inhibitörleri ve ARB'ler tercih edilir.
- Statinler: LDL yüksekliği veya yüksek ASCVD riski olanlarda başlanır (Grundy ve ark., 2016).
- GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri: kilo kaybı ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle uygun olgularda değerlidir (Davies ve ark., 2022).

2. Obezite

Obezite, dünya genelinde prevalansı giderek artan, kronik, multifaktöriyel bir hastalıktır. Yalnızca aşırı vücut ağırlığı ile değil, aynı zamanda visseral yağ birikimi ve buna bağlı metabolik bozukluklarla da karakterizedir. Tanı ve tedavi yaklaşımları, bireyin klinik özelliklerine, komorbiditelere ve yaşam tarzına göre özelleştirilmelidir.

2.1 Tanım ve Tanı Kriterleri

Obezite tanısında vücut kitle indeksi (VKİ) temel kriterdir. VKİ ≥25 kg/m² fazla kilolu, ≥30 kg/m² obezite olarak tanımlanır. Ancak VKİ tek başına metabolik riski belirlemede yetersizdir. Bu nedenle bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ve yağ dağılımı gibi ek ölçütler de

değerlendirilmelidir. Bel çevresi ≥102 cm (erkek) ve ≥88 cm (kadın) metabolik risk artışı ile ilişkilidir (Grundy, 2016; Blüher, 2019).

2.2.Epidemiyoloji

Obezite, 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir salgın (pandemi) olarak tanımlanmaktadır. 1975 yılından bu yana dünya genelinde obezite prevalansı üç kattan fazla artmıştır. 2022 verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %13'ü obez, %39'u ise fazla kiloludur (Blüher, 2019). Türkiye'de de benzer bir eğilim görülmektedir. Obezite prevalansı yaşla birlikte artmakta, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Şehirleşme, sedanter yaşam biçimi, yüksek kalorili beslenme, uyku bozuklukları ve sosyoekonomik faktörler obezitenin başlıca belirleyicileridir.

2.3. Patofizyoloji

Obezitenin patofizyolojisi, enerji alımı ile harcanması arasındaki kronik dengesizlik sonucunda gelişen kompleks bir süreçtir. Bu süreçte genetik yatkınlık, çevresel faktörler, hormonal sinyaller ve nöroendokrin regülasyon bozuklukları etkilidir. Hipotalamik arcuat çekirdek, leptin, insülin, ghrelin ve peptid YY gibi periferik sinyallerle enerji dengesini düzenler. Leptin direnci, hiperinsülinemi ve kronik düşük dereceli inflamasyon, obeziteye eşlik eden metabolik disfonksiyonun temel bileşenleridir. Adipoz dokunun yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-6) ve adipokinler (adiponektin, rezistin) salgılayan aktif bir endokrin organ olması, insülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz gibi komplikasyonların gelişiminde kilit rol oynar (Grundy, 2016; Blüher, 2019). Ayrıca bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve mitokondriyal disfonksiyon da enerji homeostazının bozulmasına katkıda bulunur.

2.4. Klinik Sonuçlar ve Komorbiditeler

Obezite, sistemik etkileri nedeniyle çok sayıda metabolik, kardiyovasküler ve endokrin hastalığın temel belirleyicisidir. En sık görülen metabolik komplikasyonlar arasında insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon yer alır; bu durumlar birlikte metabolik sendromu oluşturur (Grundy, 2016). Kardiyovasküler sistemde koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon riski artar. Ayrıca non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (MASLD), safra taşları, uyku apnesi, osteoartrit ve gastroözofageal reflü obeziteyle güçlü ilişkilidir. Endokrin düzeyde hipogonadizm, infertilite ve polikistik over sendromu sık görülür. Psikososyal etkiler de önemlidir;

depresyon, düşük benlik algısı ve sosyal izolasyon, obeziteyle sıklıkla birlikte seyreder. Obezite aynı zamanda meme, kolon, endometriyum ve pankreas gibi çeşitli kanser türleriyle ilişkili bulunmuştur (Blüher, 2019; Heymsfield & Wadden, 2017). Bu nedenle obezite, sadece estetik bir sorun değil, çok sistemli bir hastalık zemini olarak değerlendirilmelidir.

2.5. Tedavi ve Yönetim İlkeleri

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, metabolik sendrom yönetiminde olduğu gibi tedavinin temel bileşenini oluşturur. Sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, davranışsal terapi ve kilo takibini içeren bu yaklaşımlar, farmakolojik veya cerrahi tedavilerin etkinliğini artırır. Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz önerileri, metabolik sendrom bölümünde ayrıntılı olarak açıklandığı şekliyle benzer prensipler doğrultusunda uygulanmalıdır.

2.5.1. Farmakolojik Tedavi

Obezitenin farmakolojik tedavisinde amaç; kilo kaybı sağlamak, kilo kaybını sürdürmek ve obeziteye bağlı komplikasyonları azaltmaktır. Tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ile kombine edilmelidir. İlaç tedavisi genellikle VKİ ≥30 kg/m² veya VKİ ≥27 kg/m² olup ek komorbiditesi bulunan hastalarda endikedir (Wilding, 2021; Jastreboff ve ark., 2022). Obezite tedavinde FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylı farmakolojik tedavi ajanları etki mekanizması, uygulama dozu, yüzde olarak kilo kaybına etkileri, sık görülen yan etkiler ve mzel uyarılarla birlikte Tablo 3. te verilmiştir (Apovian & Aronne, 2015; Wadden ve ark., 2020; Khera ve ark., 2016; Garvey ve ark., 2016).

Tablo 3. FDA tarafında onaylı obezitede kullanılabilen farmakolojik ajanlar

İlaç Adı	Etki Mekanizması	Doz ve Uygulama	Ortalama Kilo Kaybı (%)	Yaygın Yan Etkiler	Özel Uyarılar / Notlar
Tirzepatid	GLP-1 ve GIP reseptör agonisti	2.5 mg'dan başlanır, haftalık 15 mg'a kadar	15–21	Bulantı, kusma, diyare	Pankreatit öyküsünde dikkat
Semaglutid	GLP-1 reseptör agonisti	0.25 mg başlanır, haftalık 2.4 mg'a kadar	12–16	Bulantı, kabızlık, reflü	Tiroid C-hücreli tümör öyküsünde kontrendike

Liraglutid	GLP-1 reseptör agonisti	0.6 mg başlanır, günlük 3 mg'a kadar	8–10	Bulantı, baş ağrısı, iştahsızlık	GI yan etkiler sık
Fentermin-Topiramat	Noradrenerjik + GABA modülasyonu	3.75/23 mg başlanır, 15/92 mg'a kadar	8–10	Ağız kuruluğu, parestezi, uykusuzluk	Teratojenik; gebelikte kontrendike
Naltrekson-Bupropion	POMC aktivasyonu, dopamin reuptake inhibisyonu	8/90 mg başlanır, günde iki kez	5–6	Bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk	Hipertansiyon ve nöbet öyküsünde dikkat
Orlistat	Pankreatik lipaz inhibitörü	120 mg, yemeklerle birlikte	3–5	Gaz, yağlı dışkı	Yağda çözünen vitamin eksikliği riski
Fentermin	Noradrenerjik ajan (iştah baskılayıcı)	15–37.5 mg/gün	4–5	Taşikardi, uykusuzluk	Kısa süreli kullanım (≤12 hafta) önerilir

Obezite tedavisinde ilaç seçimi bireyselleştirilmelidir. Etkinlik, kontraendikasyon, maliyet, erişilebilirlik ve hastanın tercihi dikkate alınmalıdır. Farmakolojik ajanlar kullanılırken tedavi yanıtı yakından izlenmelidir. İlk üç ayda vücut ağırlığının en az %5'inin kaybı hedeflenmeli, bu orana ulaşılamazsa ilaç değişikliği veya tedavi stratejisinde revizyon düşünülmelidir. Tedavi süresince kan basıncı, nabız, glukoz ve elektrolit düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Özellikle GLP-1 temelli ajanlar kullanan hastalarda mide bulantısı sık görülebileceğinden, küçük porsiyonlu ve düşük yağ içerikli diyet önerilir. Bu ajanlar mide boşalmasını geciktirebildiği için safra taşı gelişimi ve gastrointestinal intolerans açısından da dikkatli olunmalıdır. Yan etkiler yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı kalmayıp, psikiyatrik durum ve kardiyovasküler parametreler yönünden de düzenli olarak değerlendirilmelidir. Tedavi kesildiğinde kilo geri alımı genellikle beklenir; bu nedenle antiobezite ilaçlarının kronik kullanımının gerekli olduğu kabul edilmektedir (Eckel ve ark., 2023).

Farmakolojik tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamayan, VKİ ≥40 kg/m² olan veya VKİ ≥35 kg/m² olup ciddi obeziteye bağlı komorbiditesi bulunan hastalarda bariatrik cerrahi etkili bir seçenektir. Bu kapsamda laparoskopik sleeve gastrektomi ve Roux-en-Y gastrik bypass başta olmak üzere çeşitli cerrahi yöntemler uygulanabilir. Cerrahi tedavi, dikkatli hasta

seçimi ve multidisipliner değerlendirme sonrasında, uzun dönem kilo kontrolü ve metabolik düzelme açısından kalıcı yarar sağlayabilir.

SONUÇ

Obezite ve metabolik sendrom, modern çağın en yaygın ve karmaşık metabolik hastalıkları arasında yer almakta olup, birbirleriyle yakından ilişkili iki klinik tablodur. Artan yağ dokusu, özellikle viseral adipozite, insülin direncinin merkezinde yer alarak kardiyometabolik riskin temel belirleyicisi hâline gelmiştir. Günümüzde obezite ve metabolik sendrom yönetimi, yalnızca kilo kaybına değil, metabolik bütünlüğün yeniden sağlanmasına odaklanmaktadır. Bu nedenle tanı, risk değerlendirmesi ve tedavi süreci multidisipliner yaklaşımı gerektirir.

Yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite hâlen tedavinin temelini oluştursa da, GLP-1 reseptör agonistleri ve ikili inkretin tedavileri gibi yeni farmakolojik ajanlar kilo kaybı ve metabolik iyileşmede devrim niteliğinde gelişmeler sunmuştur. İleri olgularda bariatrik/metabolik cerrahi, uzun dönem remisyon olasılığı sağlayan etkili bir seçenektir.

Sonuç olarak, obezite ve metabolik sendromun yönetiminde hedef, yalnızca kilo vermek değil; insülin duyarlılığını artırmak, kardiyovasküler riski azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi planı ve sürdürülebilir yaşam tarzı değişiklikleri, bu kronik hastalıklarla mücadelede en güçlü silahlardır.

KAYNAKLAR

Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation, 120(16),1640–1645.

Apovian, C. M., & Aronne, L. J. (2015). Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(2), 342–362.

Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology, 15(5), 288–298.

Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., Andreasen, A. H., Jensen, C. B., & DeFronzo, R. A. (2022). Efficacy of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in type 2 diabetes (SUSTAIN 8). Diabetes, Obesity and Metabolism, 24(1), 25–35.

Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2023). The metabolic syndrome. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 11(4), 252–266.

Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., de Jesus, J. M., Miller, N. H., Hubbard, V. S., Lee, I. M., Lichtenstein, A. H., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Sacks, F. M., Smith, S. C., Svetkey, L. P., Wadden, T. A., & Yanovski, S. Z. (2023). 2023 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of obesity in adults: A report of the American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Obesity Society. Circulation, 147(10), e395–e492.

Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M. A., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrinelli, R., Brandi, L., & Bevilacqua, S. (1991). Insulin resistance in essential hypertension. New England Journal of Medicine,317(6),350–357.

Ford, E. S. (2005). Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care, 28(7), 1769–1778.

Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., et al. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocrine Practice, 22(Suppl 3), 1–203.

Grundy, S. M. (2005). Metabolic syndrome scientific statement. Circulation, 112(17),2735–2752.

Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. Trends in Cardiovascular Medicine,26(4),364–373.

Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. The New England Journal of Medicine, 376(3), 254–266.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. Nature, 444(7121),60–867.

Jastreboff, A. M., Aronne, L. J., Ahmad, N. N., & Kaplan, L. M. (2022). Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine, 387(3), 205–216.

Khera, R., Murad, M. H., Chandar, A. K., et al. (2016). Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. JAMA, 315(22), 2424–2434.

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence

of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New England Journal of Medicine, 346(6), 393–403.

Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37(12), 1595–1607.

Onat, A., Hergenç, G., Yüksel, H., Can, G., & Kaya, Z. (2016). Prevalence and predictors of metabolic syndrome in Turkish adults. Turkish Journal of Medical Sciences, 46(3), 649–656.

Saklayen, M. G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. Current Hypertension Reports, 20(2), 12.

Satman, İ., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J., & TURDEP-II Study Group. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology, 28(2), 169–180.

Wadden, T. A., Tronieri, J. S., & Sugimoto, D. (2020). Pharmacologic therapy for obesity. Medical Clinics of North America, 104(1), 85–100.

Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., et al. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. The New England Journal of Medicine, 384(11), 989–1002.

Yaffe, K., Weston, A. L., Blackwell, T., & Krueger, K. A. (2011). The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. Archives of Neurology, 66(3), 324–328.

MİKROBİYOTA GELİŞMİ VE MİKROBİYAL METABOLİTLER

Gülşah ALYAR

- Kurum Bilgisi: Eczane Hizmetleri, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Atatürk Üniversitesi, Erzurum/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3628-6664
- Mail: gulsah.kiymik@atauni.edu.tr

GİRİŞ

İnsan, vücut hücresi ve bu hücrelerin yaklaşık on katı kadar mikrobiyal hücrenin birleşiminden oluşan "süper organizma" olarak tanımlanır. Mikrobiyal hücreler konakçı ile kommensal ve mutualist bir ilişki içerisinde yaşayan ağız ve bağırsak mikrobiyotası gibi belirli bir ortamda yaşayan mikroorganizmalar topluluğudur (Gasbarrini & Mele, 2019). Mikrobiyotadan daha geniş bir spektrumu kapsayan mikrobiyom ise mikroorganizmalar dahil mikrobiyal yapısal elementleri, metabolitleri de içeren tüm mikroorganizma genomlarının toplanmasını ifade eder (Bakker & Nieuwdorp, 2017). Mikrobiyal topluluklar epitel hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu, bağırsak hücrelerinin beslenmesi, sindirim ve absorbsiyona yardım, sindirilemeyen besinleri ayrıştırma ve fermantasyon gibi enerji homeostazını sürmesinde önemlidir. Ayrıca vitamin, amino asit ve lipit gibi biyomoleküller de mikrobiyota tarafından sentezlenir (Hou ve ark., 2022). Bağışıklık sistemi ile ilgili olarak, antimikrobiyal maddeler üreterek konağı dış patojenlerden korumakla birlikte bağırsak mukozası ve bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli bir bileşen olarak hizmet eder.

Dengeli bir mikrobiyota sağlığın korunması ve sürdürülmesinde önemli iken, mikrobiyo kompozisyonundaki bozulma (disbiyoz) kardiyovasküler hastalıklar kanserler, solunum yolu hastalıkları gibi bazı hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (Malard ark., 2021). Bu kitap bölümünde öncelikle mikrobiyota oluşumu ve kompozisyonunu etkileyen faktörleri, mikrobiyal metabolitleri ve konak sağlığı üzerindeki etkisini daha sonra mikrobiyol disbiyozunun metabolik bozulmalara nasıl yol açabileceğini ve bunun sonucunda bazı hastalıkların nasıl gelişebileceğini ilişkin mevcut anlayışımızı gözden geçiriyoruz.

1.Mikrobiyota

Mikrobiyota bakteriler, virüsler ve mayalar dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizmadan oluşan dinamik bir varlıktır. İnsan vücudunun çeşitli yerlerinde bulunan mikroorganizmalar başta gastrointestinal sistem olmak üzere ağız boşluğu, akciğer, genitoüriner sistem, cilt ve mukozal yüzeylerde de kolonize olmuş toplam 1014 farklı türden oluşmaktadır (Deo & Deshmukh, 2019). Biyoteknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde konakçıdaki mikroorganizma türü ve sayı tespiti daha olanaklı hale gelmiş ve özellikle konakçı ve mikroorganizma etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Mikrobiyotanın bileşimi bölgeden bölgeye farklı olmakla birlikte

gastrointestinal sistem 200m^2 yüzey alanı ve zengin besin öğeleri içermesi sebebiyle kolonizasyon için en uygun ortamdır (Gurung ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotası sağlığımızı korumada en önemli mikrobiyota olarak kabul edilmekte ve özellikle gıdaların fermantasyonu, immun yanıt oluşturma vitamin üretimi gibi bir dizi işlevde görev almaktadır (Sanders ve ark., 2021). Gastrointestinal sisteme kıyasla daha az yerleşik olan ağız mikrobiyotası, insanlardaki ikinci en büyük mikrobiyal topluluk olarak kabul edilir. Bu kısımda tükürük, dil, diş yüzeyleri, diş etleri, yanak mukozası, damak ve pH değişiklikleri, gen mutasyonları ve bakteriler arasındaki etkileşimler gibi faktörler nedeniyle kompozisyonunda ve aktivitesinde önemli ve hızlı değişiklikler olur (Deo & Deshmukh, 2019). Bunun yanı sıra sağlıklı insan akciğerleri uzun süre steril kabul edilse de mikrobiyal göç, mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ve mikroorganizmaların üreme oranları gibi sebeplerden mikroorganizmalar akciğer dokularında da yerleşim gösterir (Hou ve ark., 2022).

2.Mikrobiyota Kompozisyonunu Etkileyen Faktörler

Sağlıklı bir mikrobiyota topluluğu genellikle yüksek taksonomik çeşitlilik, yüksek mikrobiyal gen zenginlik ve stabil bir çekirdek mikrobiyota gösterir. Doğumdan itibaren endojen ve ekzojen birçok faktör aracılığıyla çeşitlenen mikrobiyal hücreler dinamik bir mikrop popülasyonuna sahiptir (Wang ve ark., 2017). Parmak izi gibi her bireye özgü olan mikrobiyota çeşitliliği, doğum şekli, genetik faktörler, yaş, coğrafik köken, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, ilaç kullanımı ve hastalık gibi birçok faktörden etkilenir. Bu faktörler hem mikrobiyal çeşitliliği hem de belirli türlerin baskınlığını değiştirebilir. Anne karnında oluşmaya başlayan mikrobiyota kompozisyonu, gelişimin erken evrelerinde genellikle düşüktür (Wilkins & Reimer, 2021). Bireyin genetik yapısı bağırsak mikrobiyotası üzerindeki bağışıklık tepkilerini ve mikrobiyal kolonizasyonu, konakçı genlerinin mukus üretimini, bağırsak pH'ını ve epitel geçirgenliğini düzenleyerek belirli mikrobiyal türlerin büyümesini teşvik ederek etkileyebilir (Pascale ve ark., 2018). Doğumda steril ve bakterilerden arınmış olan bağırsakta, doğumdan sonra annenin derisinden, vajinal ve dışkı mikrobiyotasından ve çevre mikrobiyota temaslarından zengin ve dinamik bir ekosistem gelişir (Rinninella ve ark., 2019). Mikrobiyota kolonizasyonu öncelikle doğum türüne göre değişir. Vajinal yolla doğan bebekler annelerinin vajinal mikrobiyotasına benzeyen bir mikrobiyota bileşimi edinirken, sezaryenle

doğan bebekler hastane ortamı kaynaklı ve annelerinin derisinden türetilen mikroorganizmalar kolonizasyonu edinirler (Malard ve ark., 2021). Mikrobiyal çeşitlilik yaşla birlikte artar ve çevre, diyet, yaşam tarzı ve bağırsak fizyolojisinin etkisiyle olgunlaşır. Üç yaşına gelindiğinde ise mikrobiyota bileşimi, çeşitliliği ve işlevsel yetenekleri yetişkin mikrobiyotasına benzer. Yetişkinlikte, sağlıklı bir bireyin mikrobiyomu nispeten stabil olsa da etnik köken, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve bağışıklık aktivitesindeki zayıflıktan etkilenir (Kobyliak ve ark., 2015). Beslenme alışkanlıklarına göre yoğun olarak şekillenen mikrobiyota bileşimi akdeniz tarzı diyetle sağlıklı bir mikrobiyota gösterirken batı tarzı diyet olarak adlanrılan yüksek enerji yoğunluğu, yüksek yağ/et (ve işlenmiş et), yüksek şeker, tuz, alkol düşük lif içeriğine sahip gıdalardan zengin beslenme mikrobiyotayı olumsuz etkiler (Caballero-Flores ve ark., 2023). Düzenli fiziksel aktivite, bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini ve antiinflamatuvar bakterilerin oranını artırır (Allen ve ark., 2018). Stres ve uyku bozuklukları mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseni üzerinden mikrobiyal dengeyi bozabilir. Dahası doğayla temas eden bireylerde mikrobiyal çeşitlilik genellikle daha yüksek iken hijyen hipotezine göre aşırı hijyen, mikrobiyal çeşitliliği azaltabilir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotası bileşimi antibiyotik çeşidi ve kullanım süresine bağlı olarak az veya çok etkilenebilir (Bokulich ve ark., 2016).

3. Mikrobiyal Metabolitler

Bağırsaklardaki mikroorganizmalar konakçı ile karşılıklı etkileşim içinde olan bir dizi biyolojik aktif metabolit üretir. Mikrobiyal metabolitler, diyet bileşenlerinin mikrobiyal dönüşümü veya mikrobiyal enerji metabolizmasının yan ürünleri olarak ortaya çıkar. Bu biyomoleküller; enerji metabolizmasından bağışıklık sistemine, nörolojik süreçlerden hormonal dengeye kadar birçok biyolojik görevi üstlenir.

3.1.Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Mikrobiyal fermantasyonun temel metaboliti kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağırsaktaki redoks durumunu dengelemek için bakteriler tarafından üretilir. Yoğun olarak substrat seviyesi yüksek olan proksimal kolonda üretilen KZYA'lerinin en bol bulunan türleri asetat, propionat ve bütirattır (Bakker & Nieuwdorp, 2017). Bu gruptan asetat ve propionat çoğunlukla Bacteroidetes filumu tarafından üretilirken, bütirat Firmicutes filumu tarafından üretilir. Asetat intestinal emilim sonrası portal ven aracılığı ile karaciğerde kolesterol sentezi için substrat olarak görev alır. Propiyonat ise

intestinal emilimin ardından karaciğerde glukoneogenezin birincil subsratı olarak kullanılır. Bütiratın fizyolojik etkileri oldukça dikkate değerdir. KZYA sinyal molekülleri olarak karaciğer ve kas dokularındaki AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu gibi çeşitli yolları aktive edip kolesterol ve lipid metabolizmasında yer alan temel faktörlerin aktivasyonunu tetikler (Morrison & Preston, 2016). Bağırsak epitel kolonositleri enerji ihtiyacının %70'inin bütirat tarafından karşılanmakla birlikte epitel hücre büyüme ve farklılaşmasında düzenleyici olarak görev alır. Aynı zamanda konakçının günlük enerji gereksiniminin ~% 10'unu bütirat tarafından sağlanır. Özellikle bütiratın histon deasetilaz inhibitörüne benzer şekilde beta hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu ve beta hücre apoptozunu önlenme gibi etkileri vardır. Tüm bunlara ek olarak bütirat doğrudan veya dolaylı yollarla sinyal yolaklarının indükleyerek insülin transkripsiyon ve translasyonunu artırır, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder. KZYA'ları intestinal L hücrelerinde glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptit YY (PYY) hormonlarını aktive ederek iştahın düzenlenmesini destekler.

Tablo 1. Mikrobiyal Metabolitler ve Fonksiyonları

Metabolit Grubu	**Örnekler**	**Ana Kaynaklar**	**Etkileri**
SCFA'lar	Asetat, bütirat, propiyonat	Diyet liflerinin fermantasyonu	Enerji üretimi, epigenetik düzenleme
Safra asidi türevleri	Deoksikolat, litokolat	Primer safra asitlerinin dönüşümü	Lipid ve glukoz metabolizması, FXR aktivasyonu
Triptofan metabolitleri	İndol türevleri, kinurenin, skatol	Triptofan yıkımı	Bağışıklık ve sinir sistemi düzenlemesi
Vitaminler	B1, B2, B6, B7, B9, B12, K1, K2	Mikrobiyal sentez	Koenzim işlevleri, hematolojik ve nörolojik etkiler
Aminler ve amin türevleri	TMA, histamin	Kolin, histidin	Kardiyovasküler risk, inflamasyon
Gazlar	H_2, CH_4, CO_2	Fermantasyon	Barsak motilitesi, distansiyon etkileri

3.2.Safra Asidi Türevleri

Karaciğerde kolesterolden üretilen koleik asit ve kenodeoksikolik asit iki ana primer safra asididir. Safra tuzları ile konjuge edilen bu asitler safra hâlinde ince bağırsağa salınır ve ince bağırsakta yağların sindirimine yardımcı olduktan sonra bir kısmı kalın bağırsağa geçer. Kolonda bulunan anaerobik bakteriler bu asitleri dekonjugasyon ve 7α-dehidroksilasyon gibi mikrobiyal modifikasyonlar ile sekonder safra asitlerine dönüştürür. Sekonder safra asitleri, hem yararlı hem de zararlı etkiler gösterebilen, mikrobiyotanın karaciğer-safra bağırsak ekseni üzerindeki etkisinin en belirgin örneklerinden biridir. Bu biyomoleküller sindirim, metabolik, immünolojik ve nörolojik sistemleri de etkileyecek kadar güçlü sinyaller taşır. FXR/TGR5 reseptörleri aracılığıyla glukoz metabolizmasını düzenleme, enerji harcamasını artırma ve insülin duyarlılığını etkileme gibi metabolik etkileri vardır. Kenodeoksikolik asitin 7α-dehidroksilasyonu sonucunda oluşan litokolikasit bazı durumlarda proinflamatuvar etki gösterir (Jiang ve ark., 2015). Bununla birlikte litokolik asitin yüksek konsantrasyonları hücre zarına zarar verip DNA hasarına yol açabilir. Ayrıca sekonder safra asitleri bazı bakterilere karşı antibakteriyel özellik göstererek mikrobiyota kompozisyonunu etkilemekle birlikte safra asidi dengesizliği mikrobiyota bileşimi bozarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarına yol açabilir (Ramírez-Pérez ve ark., 2018).

3.3.Triptofan Metabolitleri

Triptofan (Trp) esansiyel bir amino asittir. Triptofanın bağırsakta yaşayan anaerobik bakteriler tarafından metabolize edilmesi sonucunda indikan, indol veya indol asit türevleri, skatol ve triptamine gibi çeşitli metabolitler açığa çıkar. Bu metabolitler sadece bağırsakta etkili olmakla kalmayıp, kan dolaşımına geçerek sistemik etkiler oluşturur (Krishnan ve ark., 2018). İndol, epitel hücrelerinde tight junction proteinlerini artırarak intestinal bariyeri güçlendirir. İndol türevleri (IAA, IAld, ILA) ayrıca bağırsak hücrelerinde aril hidrokarbon reseptörünü (AhR) aktive ederek mukozal bağışıklık yanıtını düzenler, bariyer bütünlüğünü destekler ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarır. Triptofan türevi aminler (triptamin) serotonin benzeri etki göstererek enterokromaffin hücrelerden serotonin salımını uyarıp intestinal motiliteyi artırır. Skatol ve p-kresol gibi bazı triptofan türevi biyolojik ürünler ise hücre zarlarına zarar vererek böbrek ve karaciğer üzerinde toksik etkiler oluşturur. Sonuç olarak triptofanın bakteriyel metabolizması ile oluşan biyomoleküller, konakçının bağırsak sağlığı, bağışıklık sistemi, sinir sistemi ve metabolizması üzerinde çok katmanlı

etkiler oluşturur. Bu etkiler hem koruyucu hem de potansiyel olarak zararlı olabilir. Dolayısıyla bu metabolitler, hem sağlık hem de hastalık süreçleri açısından önemli biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak araştırılabilir.

3.4.Vitaminler

Vitaminler metabolik aktivite ve optimal sağlığı korumak için gerekli olan bağırsak mikrobiyotasının konakçıya sağladığı önemli biyokimyasal ürünlerden biridir. Bazı vitaminler bağırsakta yaşayan bakteriler tarafından doğrudan sentezlenebilir veya diyetle alınan öncül maddeler mikrobiyal enzimlerle aktif forma dönüştürülebilir. Bu sentez ve biyoyararlanım kapasitesi, mikrobiyal tür çeşitliliği ve bağırsak segmentine göre değişir (Gentile ve ark., 2016). Mikrobiyotanın vitamin üretim kapasitesi; bireyin diyetine, mikrobiyal çeşitliliğine ve intestinal geçirgenliğe göre değişir. Probiyotik takviyeleri bazı B vitaminleri ve K vitamini sentezinde katkı sağlarken antibiyotik kullanımı mikrobiyal vitamin sentezini ciddi şekilde azaltabilir (Bokulich ve ark., 2016). Mikrobiyal sentezde en önemli vitaminlerden biri olan K vitamini özellikle kolonda sentezlenir ve kemik metabolizması ve damar elastikiyeti açısından önemli bir vitamindir. İnsan vücudu için esansiyel olan B12 (Kobalamin) vitaminin sentezi, yalnızca mikroorganizmalar tarafından gerçekleşir. Ancak sentez yeri olan kolon, B12'nin absorbsiyonunun yapıldığı ileumdan uzakta olduğundan sistemik katkısı sınırlıdır (Rogero & Calder 2018). Özellikle probiyotik bakteriler tarafından sentezlenen Folik Asit (B9) hücre yenilenmesi ve DNA sentezi açısından kritik bir vitamindir. İntestinal mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen biyotin glukoneogenez, lipogenez ve amino asit katabolizmasında görev alır. Mikrobiyota tarafından sentezlenen vitaminler, konakçının metabolizmasına doğrudan ya da dolaylı olarak katkı sağlar. Bu vitaminlerin üretimi ve biyoyararlanımı, mikrobiyom sağlığı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle vitamin eksikliklerinin değerlendirilmesinde mikrobiyota faktörü de göz önüne alınmalı, özellikle disbiyozis durumlarında destekleyici stratejiler (probiyotik, diyet düzeni) uygulanmalıdır (Moszak ve ark., 2020).

3.5. Aminler ve Amin türevleri

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen önemli mikrobiyal metabolitler arasında aminler ve amin türevleri amino asitlerin mikrobiyal fermentasyonu, dekarboksilasyonu veya redüksiyonu ile oluşur. Bazı aminler fizyolojik dozlarda faydalı etkiler sağlarken, bazıları toksik veya inflamatuvar etkileri ile konakçı sağlığını ciddi şekilde etkiler (Dodd ve ark., 2017).

Trimethylamine (TMA) diyetle alınan bazı bileşiklerin (örn. kolin, fosfatidilkolin, l- karnitin ve betain) bağırsakta bulunan bakteriler tarafından fermente edilmesiyle oluşan uçucu bir amindir. TMA üretimi mikrobiyota kompozisyonuna bağlı olarak değişir. TMA'nın karaciğerde flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) enzimi tarafından okside edilmesi sonucunda trimethylamine N-oxide (TMAO) oluşur. TMAO kolesterol dengesi ve safra asidi seviyeleri düzenler (Gao ve ark., 2018). Bununla birlikte yüksek TMAO düzeyi endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve nüklear faktör-κB (NF-κB) sinyal yollarını aktive ederek büyüme faktörleri, patojen ilişkili moleküller ve inflamatuar sitokinleri uyarır. Bu durum inflamatuar sitokinler (IL-6, IL-8) ve tümor nekroz faktörü (TNF-α) ekspresyonu ile sonuçlanır. İnflamatuar bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu düzenleyen NF-κB'nin düzensizliği, monosit toplanmasını teşvik ederek lipid metabolizması ve inflamasyonla ilgili mekanizmalar yoluyla ateroskleroz patogenezine katkıda bulunur (Bennett ve ark., 2013).

Histamin, histidin'in aminoasidinin hem insan hücreleri (özellikle mast hücreleri), hem de bazı bağırsak bakterileri aracılığıyla gerçekleşen dekarboksilasyonu sonucunda oluşan aminoasittir. Histamin, vücutta immün sistem ve sinir sistemi üzerinde etkili olan biyojenik bir amindir (Dodd ve ark., 2017). Bazı bağırsak bakterileri, histidin dekarboksilaz (HDC) enzimini sentezleyebilir. Bu bakteriler bağırsaklarda fermente gıdalardan aşırı histamin üretimine neden olabilir. Aşırı histamin oluşumu sonucunda ortaya çıkan histamin intoleransı, gastrointesitnal semptomlar, baş ağrısı, kızarıklığa yol açar. Putresin, kadaverin ve poliaminler hücresel büyüme, DNA/RNA stabilizasyonu ve immün yanıt üzerinde etkili olan bileşiklerdir. Disbiyotik mikrobiyota durumunda aşırı üretimleri mukozal toksisiteye neden olur (Gao ve ark., 2018).

4.Bağırsak Mikrobiyotası ve Metabolik Bozukluklar

Bağırsak mikrobiyotası gastrointestinal sistemde kolonize olmuş bakteri, virüs, arke, mantar gibi mikroorganizmalar topluluğudur. Mikrobiyotayı oluşturan farklı türleri arasındaki denge durumu öbiyozis olarak ifade edilir. Mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler enerji homeostazı, glikoz ve lipid metabolizması dahil olmak üzere çeşitli metabolik yolları düzenleyerek konakçı sağlığının sürdürülmesini sağlar (Schoeler & Caesar, 2019). Bununla birlikte çeşitli nedenlerle mikrobiyota bileşimindeki faydalı ve zararlı mikroorganizmalar ile metabolitleri arasındaki dengesizlik

dysbiosis ile sonuçlanır. Disbiyoziste fizyolojik işlevlerin yerine getirilmesi için gerekli metabolit ve maddelerin yanlış üretimi ile birlikte zararlı metabolitlerin üretiminde artış görülür. Bu durum başta metabolik bozukluklar olmak üzere kalp damar hastalıları, bazı kanser türleri, solunum ve üriner sistem hastalıklarının gelişimine zemin hazırlar (Blaut, 2015).

Enerji dengesi, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki hassas dengeyi ifade eder ve bu denge bozulduğunda obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklar ortaya çıkar. Son yıllarda, insan vücudunun bir ekosistem olarak değerlendirilmesini sağlayan en çarpıcı gelişmelerden biri, bağırsak mikrobiyotasının enerji metabolizması üzerindeki düzenleyici etkilerinin anlaşılmasıdır. Bu bağlamda mikrobiyal metabolitler konakçının enerji homeostazını doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla etkileyen kritik ürünlerdir (Liu & Lou, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının metabolik bozuklara yol açan mekanizmaları arasında fermente edilebilir diyet lifinin KZYA'lerine dönüştürülmesiyle diyetten enerji çıkarımının iyileştirilmesi ve yüksek yağlı besin alımının bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) düzeyini artırarak bağırsak geçirgenliğini bozulması yer alır. KZY'leri karbonhidrat metabolizması ve iştah regülasyonu üzerinde önemli etkileri olan metabolitlerdir. Ayrıca bu metabolitler GLP-1 aracılığıyla pankreas beta hücrelerinde insülin üretimini uyarır ve insülin duyarlılığını destekler. Aşırı enerji alımına yanıt olarak artan sistematik LPS'ler intestinal bariyer bütünlüğünü bozar. Bu durum bakteri ve bakteriyel metabolitleri kan dolaşımına salınması ve endotoksemi olarak tanımlanan bağışıklık sisteminin aktivasyon hem lokal (bağırsak) hem de sistemik düşük dereceli inflamasyona yol açar. Bağırsak bütünlüğünde bozulma ve metabolik endotoksemi insülin direnci ve Tip 2 diyabet gelişiminin önde gelen faktörlerden biri olduğu gözlemlenmiştir. Bir hayvan modelinde, lipopolisakkaritlerin intravenöz uygulanması tetikleyici bir faktör olup kilo alımı ve insülin direncine yol açmıştır (Liu & Lou, 2020). Mikrobiyota metabolizma ve insan sağlığı arasındaki bağlantıların derinlemesine anlaşılması gelecekte metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yeni stratejilerin gelişmesine olanak tanıyacaktır. Mikrobiyota disbiyozunu hedef alan tedavi programları, metabolizma bozukluklarının tedavisini destekleyen umut verici bir araç olabilir (Muscogiuri ve ark., 2019).

SONUÇ

Mikrobiyota konakçı ile simbiyotik ilişki içerisinde olan mikroorganizmalar topluluğudur. Mikrobiyota bileşimi ve fiziksel işlevi

multifaktöryel olarak şekillenir. Bağırsak mikrobiyal ekosistemindeki değişiklikler yaygın görülün kronik hastalıklarla ilişkilendirilir. Mikrobiyota kaynaklı metabolit ve yolakların manipülasyonu hastalıkların kişiye özel ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde faydalı olabilir (Gholizadeh ve ark., 2019).

KAYNAKLAR

Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemiro, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., ... & Woods, J. A. (2018). Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. Med Sci Sports Exerc, 50(4), 747-757.

Bakker, G. J., & Nieuwdorp, M. (2017). Relationship between gut microbiota, energy metabolism, and obesity. In The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology (pp. 255-258). Academic Press.

Bennett, B. J., de Aguiar Vallim, T. Q., Wang, Z., Shih, D. M., Meng, Y., Gregory, J., ... & Lusis, A. J. (2013). Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. Cell metabolism, 17(1), 49-60.

Blaut, M. (2015). Gut microbiota and energy balance: role in obesity. Proceedings of the Nutrition Society, 74(3), 227-234.

Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., ... & Blaser, M. J. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Science translational medicine, 8(343), 343ra82-343ra82.

Caballero-Flores, G., Pickard, J. M., & Núñez, G. (2023). Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. Nature Reviews Microbiology, 21(6), 347-360.

Deo, P. N., & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. Journal of oral and maxillofacial pathology, 23(1), 122-128.

Dodd, D., Spitzer, M. H., Van Treuren, W., Merrill, B. D., Hryckowian, A. J., Higginbottom, S. K., ... & Sonnenburg, J. L. (2017). A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. Nature, 551(7682), 648-652.

Gao, J., Xu, K., Liu, H., Liu, G., Bai, M., Peng, C., ... & Yin, Y. (2018). Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. Frontiers in cellular and infection microbiology, 8, 13.

Gentile, C. L., & Weir, T. L. (2018). The gut microbiota at the intersection of diet and human health. Science, 362(6416), 776-780.

Gholizadeh, P., Mahallei, M., Pormohammad, A., Varshochi, M., Ganbarov, K., Zeinalzadeh, E., ... & Kafil, H. S. (2019). Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. Microbial pathogenesis, 127, 48-55.

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine, 51.

Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. Signal transduction and targeted therapy, 7(1), 135.

Jiang, C., Xie, C., Lv, Y., Li, J., Krausz, K. W., Shi, J., ... & Gonzalez, F. J. (2015). Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. Nature communications, 6(1), 10166.

Kobyliak, N., Virchenko, O., & Falalyeyeva, T. (2015). Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. Nutrition journal, 15(1), 43.

Krishnan, S., Ding, Y., Saedi, N., Choi, M., Sridharan, G. V., Sherr, D. H., ... & Lee, K. (2018). Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. Cell reports, 23(4), 1099-1111.

Liu, Y., & Lou, X. (2020). Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. Clinics, 75, e1277.

Malard, F., Dore, J., Gaugler, B., & Mohty, M. (2021). Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. Mucosal Immunology, 14(3), 547-554.

Moszak, M., Szulińska, M., & Bogdański, P. (2020). You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—a review. Nutrients, 12(4), 1096.

Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. Gut microbes, 7(3), 189-200.

Muscogiuri, G., Cantone, E., Cassarano, S., Tuccinardi, D., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2019). Gut microbiota: a new path to treat obesity. International journal of obesity supplements, 9(1), 10-19.

Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzi, L., Govoni, S., ... & Gazzaruso, C. (2018). Microbiota and metabolic diseases. Endocrine, 61(3), 357-371.

Ramírez-Pérez, O., Cruz-Ramón, V., Chinchilla-López, P., & Méndez-Sánchez, N. (2018). The role of the gut microbiota in bile acid metabolism. Annals of hepatology, 16(1), 21-26.

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. Microorganisms, 7(1), 14.

Rogero, M.M., Calder, P.C. (2018). Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. Nutrients, 10(4), 432-451.

Sanders, D. J., Inniss, S., Sebepos-Rogers, G., Rahman, F. Z., & Smith, A. M. (2021). The role of the microbiome in gastrointestinal inflammation. Bioscience reports, 41(6), BSR20203850.

Schoeler, M., & Caesar, R. (2019). Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Reviews in endocrine and metabolic disorders, 20(4), 461-472.

Wilkins, A. T., & Reimer, R. A. (2021). Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. Microorganisms, 9(2), 413.

Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. Engineering, 3(1), 71-82.

MİKROBİYOTA VE KANSER

Gülsüm KAYA

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yalova Üniversitesi, Yalova/TÜRKİYE
- 0000-0003-2517-5512
- gulsum.kaya@yalova.edu.tr

Aslı YILDIRIM

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yalova Üniversitesi, Yalova/TÜRKİYE
- 0000-0002-2511-478X
- asli.yildirim@yalova.edu.tr

GİRİŞ

Kanser, küresel açıdan insan sağlığı açısından önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Karsinogenez, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşimiyle şekillenen, çok aşamalı ve çok faktörlü bir süreçtir. 1990 yılından bu yana yapılan tahminlere göre, tüm kanser vakalarının yaklaşık %15,4 ila %17,8'inin enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu oran, gelişmekte olan ülkelerde %21,0 ila %26,3 arasında değişirken, gelişmiş ülkelerde %5,0 ila %9,0 oranları arasında değiştiği bilinmektedir (Pisani, Parkin, Muñoz & Ferlay, 1997; de Martel, ve ark., 2012; Plummer, ve ark., 2016). Bununla birlikte, dünya genelinde tahminen $3,7 \times 10^{30}$ mikroorganizma bulunmasına rağmen, bunlardan yalnızca sınırlı sayıda tür Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından kanserojen ajan olarak tanımlanmıştır. Bu mikroorganizmalar arasında *Helicobacter pylori*, Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Tip 1 (HIV-1), İnsan Papilloma Virüsü (HPV), Epstein-Barr Virüsü (EBV), İnsan Herpes Virüsü tip 8 (HHV-8), İnsan T-hücreli Lenfotropik Virüs tip 1 (HTLV-1), *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* ve *Schistosoma haematobium* yer almaktadır (Plummer, ve ark., 2016). İnsanlar genel olarak trilyonlarca mikroorganizma tarafından kolonize edilse de, yalnızca belirli bireylerde kanser gelişimi gözlenmektedir. Bu durum, karsinogenez sürecinin tek bir etmenden ziyade, konakçı özellikleri, mikrobiyota bileşimi ve çeşitli çevresel etkenler ile genetik risk faktörlerinin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir. Dolayısıyla, kanser gelişiminden konakçı, mikrobiyota ve diğer çok sayıda risk faktörünün birlikte sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

1. Kanser epidemiyolojisi, dünyada kanser oranları ve kanserin önemi

Dünya genelinde 2022 yılı verilerine göre, her yıl yaklaşık 20 milyon kişi yeni kanser tanısı almakta ve 9,7 milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Başka bir deyişle, her 5 kişiden biri kanser tanısı alırken, her 10 kişiden biri kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. En sık tanı alan ve ölüme en sık neden olan kanser türü, %12,4 oranı ile akciğer kanseridir. Akciğer kanseri, erkeklerde dünya çapında daha sık görülmektedir. Bu durumun temel nedeni olarak, erkeklerde sigara tüketiminin belirgin ölçüde daha fazla olması gösterilmektedir. Erkek cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, en yüksek prevalans oranına sahip ülke Türkiye'dir. Bununla birlikte, kadınlarda da özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da sigara

kullanımındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Akciğer kanserini sırasıyla meme, kolorektal, prostat ve mide kanserleri izlemektedir. 2022 yılına ait yeni kanser tanısı ve kanser nedeniyle ölüm oranlarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir (Bray, ve ark., 2024).

Tablo 1. 2022 yılı verilerine göre dünyada en sık görülen ilk 10 kanser türünde yeni tanı ve kansere bağlı ölüm oranlarının dağılımı

Tümör lokalizasyonu	İnsidans Sırası	Yeni Olgu Sayısı	Tüm Kanserler İçindeki Oranı (%)	Mortalite Sırası	Ölüm Sayısı	Tüm Kanser Ölümleri İçindeki Oranı (%)
Akciğer	1	2,480,301	12.4	1	1,817,172	18.7
Meme (kadın)	2	2,308,897	11.6	4	665,684	6.9
Kolorektal	3	1,926,118	9.6	2	903,859	9.3
Prostat	4	1,466,680	7.3	8	396,792	4.1
Mide	5	968,350	4.9	5	659,853	6.8
Karaciğer	6	865,269	4.3	3	757,948	7.8
Tiroid	7	821,173	4.1	24	47,485	0.5
Serviks uteri	8	661,021	3.3	9	348,189	3.6
Mesane	9	613,791	3.1	13	220,349	2.3
Non-Hodgkin lenfoma	10	553,010	2.8	11	250,475	2.6

Kanser, tüm dünyada ölümün en sık nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, yarattığı sosyoekonomik etkiler nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Artan nüfus ve yaşlanma ile birlikte, kanserin türüne, coğrafi bölgeye ve cinsiyete bağlı olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çok yönlü bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Kansere bağlı ekonomik yükün 2020–2050 yılları arasında 25,2 trilyon ABD doları olabileceği öngörülmektedir. Ekonomik maliyete en sık neden olan kanser türleri arasında ilk üç sırayı trakea ve akciğer kanseri (%15,4), kolorektal kanser (%10,9) ve meme kanseri (%7,7) oluşturmaktadır. Her ne kadar kanser

ölümlerinin %75,1'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülse de, tedavi maliyetleri gelişmiş ülkelerde daha yüksek olmaktadır (Chen, ve ark., 2023). Kansere yakalanan bireylerde yalnızca yaşam beklentisi azalmakla kalmamakta, aynı zamanda hastalığın sosyal etkileri de önemli boyutlara ulaşmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 2020 yılında meme veya serviks kanseri nedeniyle yaşamını yitiren anneler sonucunda yaklaşık 1 milyon çocuğun öksüz kaldığı bildirilmiştir (Guida, ve ark., 2022). Son kanıtlar göstermiştir ki, aile üyelerinden birinin kanser tanısı alması, kimi zaman tanıyı alan bireyden çok diğer aile üyelerini etkileyebilmektedir. Aile bireyleri, çoğu zaman bakım verme sorumluluğunu üstlenme eğiliminde olmakta, ancak ne yapacaklarını tam olarak bilememeleri nedeniyle de yetersizlik hissi yaşayabilmektedirler (Mlaba, Ginindza & Hlongwana, 2021).

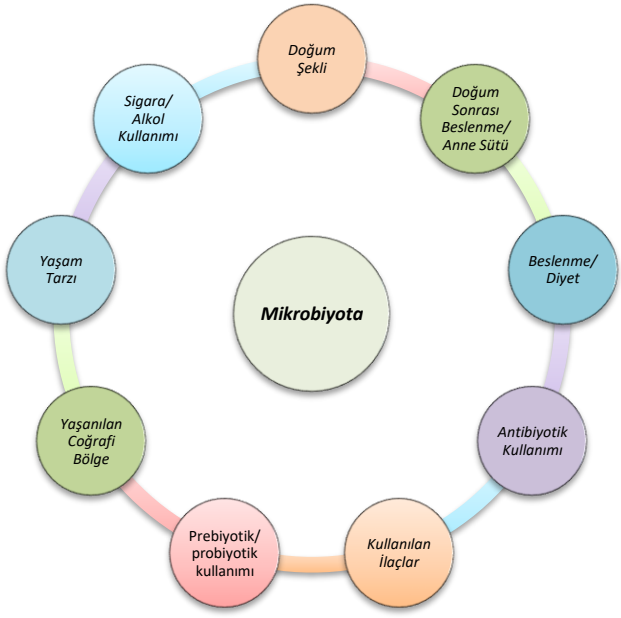
2. Mikrobiyota ve işlevleri

İnsan gastrointestinal sistemi, vücuttaki en karmaşık mikrobiyal ekosistemlerden birini oluşturmaktadır. Bu sistem; bakteriler, arkeler, mantarlar, protistler ve virüsler de dahil olmak üzere trilyonlarca mikroorganizma tarafından kolonize edilmiştir. Bu mikroorganizmalar arasında bakteriler, bağırsak mikrobiyotasının baskın ve en önemli bileşenleri olarak kabul edilmektedir (Gill, ve ark., 2006).

İnsan vücudu, trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan karmaşık bir ekosistemle simbiyotik bir denge içerisindedir. Bu mikroorganizma topluluğu "mikrobiyota" olarak adlandırılırken, söz konusu mikroorganizmaların tüm genetik materyalini kapsayan kavram ise "mikrobiyom" olarak tanımlanmaktadır (Human Microbiome Project Consortium, 2012). İnsan bağırsak mikrobiyotası, sayıları 10^{13} ila 10^{14} arasında değişen mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Bu mikroorganizmaların ortak genomu, yani "mikrobiyom", insan genomundan en az 100 kat daha fazla gen içermektedir (Gill, ve ark., 2006). Vücuttaki en yoğun mikrobiyal yerleşim bölgesi gastrointestinal sistemdir ve bu sistem içerisinde özellikle kolon, toplam mikrobiyota popülasyonunun %90'ından fazlasına ev sahipliği yapmaktadır (Sekirov, ve ark., 2010; Hollister, ve ark., 2014; Jandhyala, ve ark., 2015). Günümüzde, bağırsak mikrobiyotası bir "organ" olarak değerlendirilmekte ve insan sağlığı ile fizyolojisi üzerinde önemli derecede etkili olduğu bilinmektedir (Kalip & Atak, 2018). Sağlıklı bireylerde mikrobiyota çeşitliliği ve homeostazı, immün regülasyon, besin emilimi, metabolik denge ve enfeksiyonlara karşı koruma gibi temel biyolojik

işlevlerin sürdürülmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır (Sekirov, ve ark., 2010).

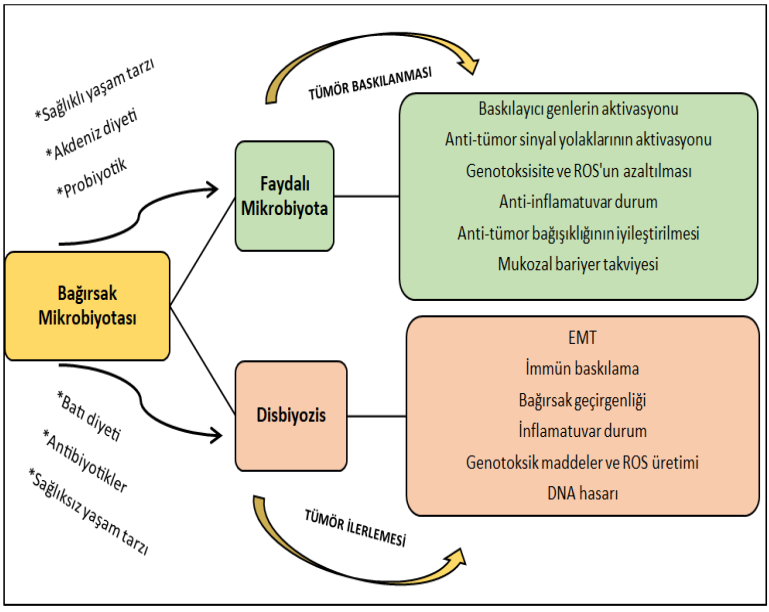
Bağırsak mikrobiyotası, bireyler arasında farklılıklar gösterse de, tıpkı parmak izi gibi her bireye özgü karakteristik özellikler taşımaktadır. Bu topluluk, yaşam boyunca endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle dinamik olarak değişim göstermektedir. Mikrobiyota oluşumu doğumla başlamakta ve yaşamın ilk üç yılı içinde bireye özgü, nispeten stabil bir yapı kazanarak uzun dönemli homeostazın temelini oluşturmaktadır (Wolf & Lorenz, 2012; Ding & Schloss, 2014). Bağırsak mikrobiyotası oluşumu ve olgunlaşması, doğum şekli (sezaryen veya normal doğum), beslenme şekli, yaş, genetik faktörler, yaşam tarzı, coğrafi konum, antibiyotik ve diğer ilaç kullanımları, prebiyotik ve probiyotik alımı ile geçirilmiş hastalıklar gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Jandhyala, ve ark., 2015; Tuddenham & Sears, 2015; Odamaki, ve ark., 2016; Nagpal, ve ark., 2017; Gomaa, 2020). Bununla birlikte yaşam boyunca maruz kalınan enfeksiyonlar, stres, diyet değişiklikleri ve ilaç kullanımı, mikrobiyal ekosistemde bozulmalara yol açabilmektedir. Özellikle antibiyotik kullanımı, mikrobiyal çeşitliliği hızla azaltarak potansiyel patojenlerin aşırı çoğalması için uygun bir ortam yaratabilmektedir (Pu, ve ark., 2019).



Şekil 1. Mikrobiyotanın oluşması ve şekillenmesinde etkili olan faktörler

Bağırsak mikrobiyotası, normal konakçı fizyolojisinin sürdürülmesinde merkezi bir rol oynamakla birlikte, beslenmeden davranışa, stres yanıtından metabolik dengeye kadar geniş bir yelpazede etkiler göstermektedir. Mikrobiyal topluluğun bileşimindeki denge ve belirli türlerin varlığı, bağırsak mukozasında ve sistemik homeostazın korunmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle mikrobiyota, hem sağlık durumunun sürdürülmesinde hem de çeşitli hastalıkların ortaya çıkışında belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Sekirov, ve ark., 2010). Son yıllarda bilim camiasında bağırsak mikrobiyotası üzerine önemli bir ilgi gelişmiş olup, mikrobiyota çeşitli insan hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi bağırsak hastalıkları, obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar, alerjik hastalıklar ve nörogelişimsel bozukluklar yer almaktadır (Bisgaard, ve ark., 2011; Karlsson, ve ark., 2013; Ferreira, ve ark., 2014; Kennedy, ve ark., 2014).

3. Mikrobiyota ve kanserler



Şekil 2. Karsinogenezde mikrobiyotanın rol aldığı modülasyon mekanizmaları (Bagheri, ve ark., 2022 kaynaktan modifiye edilmiştir)

Karsinogenezin mikrobiyota tarafından modüle edilmesinde başlıca mekanizmalar arasında, sedanter yaşam tarzı, tekrarlayan antibiyotik maruziyeti ve genellikle batı tarzı beslenmeye bağlı olarak gelişen disbiyoz öne çıkmaktadır (Şekil 2) (Bagheri, Moeinzadeh & Razmkhah, 2022).

Disbiyoz, epitel-mezenkimal geçişin indüksiyonu, antitümör immünitenin baskılanması ve bağırsak geçirgenliğinin artması yoluyla protümör bir ortam oluşturur. Bu durum, patojenlerin kan dolaşımına geçme olasılığını artırır, inflamasyonu tetikler ve DNA'ya zarar veren reaktif oksijen türleri (ROS) ile genotoksik maddelerin seviyesini yükselterek tümör gelişimini destekler. Sonuç olarak, bireyler belirli kanser türlerine daha yatkın hâle gelir. Öte yandan, yüksek lif ve probiyotiklerle zenginleştirilmiş sağlıklı bir yaşam tarzı ve diyet, faydalı mikrobiyota seviyesini artırarak mukus bariyerinin güçlenmesini sağlar. Bu durum; tümör baskılanmasını destekler, antitümör bağışıklığı iyileştirir, inflamasyonu azaltır, genotoksik madde miktarını düşürür ve antitümör sinyal aktivasyonunu tetikler. Ayrıca genetik ve epigenetik mekanizmalar yoluyla tümör baskılayıcı aktiviteleri destekleyerek kansere karşı koruyucu etkiler sergiler (Hawrelak & Myers, 2004).

Kanser ile mikrobiyom arasındaki ilişki karmaşıktır; mikroorganizmalar, özellikle gastrointestinal (GI) sistemde, birçok kanser türünde tümörlerin başlatılmasında veya ilerlemesinde rol oynamaktadır (Sheflin, Whitney & Weir, 2014). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından kanserojen olarak sınıflandırılan etkenler arasında *Helicobacter pylori*, Hepatit B ve C virüsleri ile Human Papilloma Virüsleri (HPV) yer almakla birlikte, bu etkenler tüm kanserlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu bilinmektedir (de Martel, ve ark., 2012).

Kanser ve mikroplar arasındaki ilişkiye dair güncel araştırmalar büyük ölçüde bağırsak mikrobiyotasına odaklanmış olup, araştırmalar bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi arasında karmaşık bir etkileşim bulunduğunu göstermektedir; bu etkileşim, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin belirlenmesi yoluyla incelenmiştir (Fernandes, ve ark., 2022). Germsiz (GF) farelerde gözlemlenen gelişimsel kusurlar, bağırsak mikrobiyotasının yokluğunda sistemik bağışıklık fonksiyonunun bozulabileceğini düşündürmektedir (Ignacio, ve ark., 2022). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası ve metabolitlerinin, kanser immünoterapisinin etkinliği ve toksisitesinin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı öne sürülmüştür. Sivan ve arkadaşları bağırsak mikrobiyotası ile programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1) / PD-1 ligandı 1 (PD-L1) blokajı arasındaki karmaşık etkileşimi ilk kez raporlamışlardır (Sivan, ve ark., 2015). Bu çalışmada araştırmacılar, bir modülatör olarak bağırsak mikrobiyotasının öne çıktığını, farklı komensal mikrobiyotaya sahip farelerde melanom büyümesini karşılaştırdıklarında, birlikte yaşam veya dışkı transferi sonrası spontan antitümör bağışıklıkta farklılıklar gözlemlemişlerdir. Araştırmada, 16S ribozomal RNA dizilimi,

Bifidobacterium'un antitümör etkilerle ilişkili olduğu ortaya koyulmuş, tek başına oral yoldan uygulanan *Bifidobacterium*, tümör kontrolünü PD-L1 spesifik antikor tedavisi ile eşdeğer düzeyde iyileştirdiği ve kombinasyon tedavisinin tümör büyümesini neredeyse tamamen engellediği belirlemiştir. Bu etkinin tümör mikro çevresinde CD8 (+) T hücrelerinin astarlanmasını ve birikimini artıran dendritik hücre fonksiyonu aracılığıyla gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, elde ettikleri verilerin mikrobiyom manipülasyonunun kanser immünoterapisini modüle edebileceğini düşündürdüğünü bildirmişlerdir (Sivan, ve ark., 2015).

Karşılaştırmalı mikrobiyota çalışmaları, belirli kanser türlerine sahip hastalar ile sağlıklı kontrollerin bakteri popülasyonları ve tümörlü dokular ile sağlıklı dokular arasında belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir (Sobhani, ve ark., 2011; Kostic, ve ark., 2012; Castellarin, ve ark., 2012; Weir, ve ark., 2013; Xuan, ve ark., 2014). Bu durum, onkolojik potansiyele sahip daha fazla mikroorganizma olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu çalışmalar mikropların kanser üzerindeki rolüne destek sağlamasına rağmen, tümörle ilişkili mikropların doğrudan karsinogenezi başlatıp başlatmadığı, karsinojenik metabolit üretimini artırarak tümör oluşumunu destekleyip desteklemediği veya yalnızca kanser hücrelerinin sağladığı uygun çevresel nişten yararlanıp yararlanmadığı konusunda sınırlı bilgi sunmaktadır. GF ve diğer hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar ise bu sorulara ışık tutmaya başlamaktadır. Konak genetiği ve çevresel faktörler (örneğin diyet ve toksinlere maruziyet), mikrobiyal etkinin kanser gelişimi üzerindeki önemli belirleyicileridir ve konak-mikrobiyota etkileşiminin karsinogenezdeki etkilerinin açığa çıkarılmasını zorlaştırmaktadır.

Mikrobiyota, sağlığın sürdürülmesinde kritik rol oynar; bozulması disbiyoz ile sonuçlanarak kolon, mide, yemek borusu, pankreas, laringeal, meme ve safra kesesi karsinomlarının patogenezine katkıda bulunabilir. Bu etki, mikrobiyal metabolitlerin üretimi, inflamatuar yanıtların tetiklenmesi ve bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir (Sheflin, ve ark., 2014).

Araştırmacılar, onlarca yıldır insan mikrobiyotası ile çeşitli hastalıklar arasındaki karmaşık ilişkileri anlamaya yönelik çalışmalar yürütmektedir. Giderek artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının farklı kanser türleriyle ilişkili olabileceğini ortaya koymakta ve bağırsak mikrobiyomunu hedefleyen tedavi yaklaşımlarının kanser tedavisinde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir (Garrett, 2015; Hamm & Weir,

2015). Weir ve arkadaşlarının kolorektal kanser (CRC) hastaları ile sağlıklı yetişkinler arasındaki dışkı mikrobiyomu ve metabolom farklılıklarını araştırdıkları çalışmada, 10 sağlıklı yetişkin ve 11 kolorektal kanser hastasının dışkı örnekleri analizi incelenmiştir. Çalışmada, hastalık durumu ile ilişkili genel mikrobiyal topluluk yapısında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, özellikle bütirat üreten bakteriler başta olmak üzere bazı bakteri cinslerinin CRC örneklerinde yetersiz temsil edildiği, mukus parçalayıcı bir tür olan *Akkermansia muciniphila*'nın ise CRC grubunda yaklaşık dört kat daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Sağlıklı bireylerin dışkı örneklerinde bütirat düzeyleri daha yüksek iken, CRC hastalarında asetatın göreceli konsantrasyonları artış göstermiştir. GC-MS analizleri, CRC hastalarına ait dışkı örneklerinde daha yüksek amino asit konsantrasyonları, sağlıklı bireylerde ise çoklu ve tekli doymamış yağ asitleri ile konjuge safra asidi olan ursodeoksikolik asidin daha yüksek düzeylerde bulunduğunu ortaya koymuştur ($p<0,01$). Ayrıca, birleştirilmiş veri kümeleriyle yapılan korelasyon analizleri, dışkı metabolitleri ile belirli bakteri türleri arasında potansiyel ilişkiler olduğunu göstermiştir (Weir, ve ark., 2013). Bu bulgular, kanserle ilişkili mikrobiyal işlevlerin aydınlatılmasına katkı sağlamakta ve gelecekteki terapötik yaklaşımlar için potansiyel hedefler sunmaktadır.

4. Mikrobiyota ve kanser ilişkisi

Kanser ve mikrobiyota arasındaki ilişkiye dair kayıtlar M.Ö. 1550'li yıllara kadar uzanmaktadır. Ancak, nispeten yakın döneme ait örneklere bakıldığında, enfeksiyöz hastalıkların kanserle ilişkili olabileceğine dair ilk gözlemlerden biri 1868 yılında William Busch tarafından yapılmıştır. Busch, *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonu geçiren bazı hastalarda spontan tümör regresyonu geliştiğini bildirmiştir. Bunu izleyen yıllarda, Rous sarkom virüsünün evcil kümes hayvanlarında benign dokuları malign forma dönüştürebildiği gösterilmiş ve bu bulgu, viral onkogenez kavramının temellerini oluşturmuştur (Sepich-Poore, ve ark., 2021). William Coley, 19. yüzyılın sonlarında, *Streptococcus* spp. ve *Serratia* spp. türlerinden elde ettiği canlı veya inaktive bakteriyel aşıları ileri evre (terminal dönem) kanser hastalarına uygulamıştır. Bu uygulama sonucunda, 210 hastanın 60'ında 10 yıldan uzun süren sağ kalım bildirilmiştir. Bu bulgular, günümüzde "Coley toksinleri" olarak bilinen immünoterapötik yaklaşımın temelini oluşturmuş ve kanser immünoterapisinin öncül çalışmaları arasında yer almıştır (Starnes, 1992). Bunun aksine, bazı virüslerin malign tümör gelişimi ile güçlü bağlantıları olduğu iyi bilinmektedir. Özellikle Epstein–Barr virüsü (EBV), Human papilloma virüsü (HPV) ve hepatit virüsleri, çeşitli kanser türlerinin

etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır (White, Pagano & Khalili, 2014). Kansere doğrudan neden olduğu kesin olarak belirlenmiş yalnızca az sayıda virüs ve bakteri bulunmaktadır. Bununla birlikte, birçok mikroorganizmanın tümör gelişiminde rol oynadığı saptanmış ve bazı türlerin kanser regresyonunda potansiyel fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür.

Çevremizde bulunan yaklaşık 4×10^3 mikrobiyal hücreden, yaklaşık 3×10^3 türü insan vücudunda yer alabilmektedir. Bu mikroorganizmaların yaklaşık %97'si bağırsak bakterilerinden, kalan %2–3'lük kısmı ise bağırsak dışı bakterilerden oluşmaktadır (Sender, Fuchs & Milo, 2016). Onkomikroba bağlı olarak her yıl yaklaşık 2,2 milyon yeni kanser tanısı konulmakta ve bu rakam tüm kanser vakalarının yaklaşık %13'üne karşılık gelmektedir (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012). Güncel çalışmalar, mikroorganizmaların genotoksin aracılı mutajenik mekanizmalar yoluyla kanser başlatabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle bazı mikrobiyal toksinler, DNA hasarına doğrudan etki ederek tümör gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Örneğin, colibaktin DNA'yı alkile ederek mutasyonlara yol açarken, cytolethal distending toksin (CDT) doğrudan DNAaz aktivitesi ile genom bütünlüğünü bozabilmektedir. Ayrıca, *Bacteroides fragilis* toksini (BFT) baş-boyun, kolorektal ve ürotelyal kanserlerde önemli bir etiyolojik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu bulgular, belirli mikrobiyal toksinlerin tümör başlatıcı ve ilerletici süreçlerde mekanistik olarak rol oynayabileceğini göstermektedir (Pleguezuelos-Manzano, ve ark., 2020). Deneysel çalışmalar ayrıca göstermektedir ki, bazı virulans faktörlerine sahip mikroorganizmalar, tümör gelişimini doğrudan destekleyebilmektedir. Örneğin, *Fusobacterium nucleatum*'daki FadA ve bazı Salmonella türlerindeki AvrA proteinleri, E-cadherin/Wnt/β-katenin sinyal yolaklarını aktive ederek hücre proliferasyonunu ve tümör ilerlemesini artırabilmektedir. Bu bulgular, belirli mikrobiyal faktörlerin tümör mikroçevresini manipüle ederek kanser gelişiminde mekanistik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Rubinstein, ve ark., 2013; Silva-García, Valdez-Alarcón & Baizabal-Aguirre, 2019). Diğer bir mekanizma ise mikrobiyom-fonksiyonel genom etkileşimleri üzerinden gerçekleşmektedir. Örneğin, yaygın p53 mutasyonları, yalnızca mikrobiyal ajanlar tarafından üretilen gallik asit varlığında karsinogenez sürecini tetikleyebilmektedir. Benzer şekilde, mikrobiyal ajanlarca üretilen sekonder safra asitleri, CXCR6'nın tek ligandı olan hepatik sinüzoidal CXCL16 ekspresyonunu azaltarak, CXCR6-pozitif doğal killer hücrelerinin agregasyonunu engelleyebilmekte ve böylece tümör immün gözetimini zayıflatabilmektedir

(Ma, ve ark., 2018). Mikrobiyal organizmalar, bağırsak bariyerinde primer ve sekonder lenfoid dokuları ve tümör mikro çevresindeki immün sistemi düzenleyerek aktive edebilmektedir. Bu yolaklar arasında en dikkat çekeni Toll-like reseptör (TLR) aracılı sitokin sinyalleri olmakla birlikte, diğer olası mekanizmalar mikrobiyal metabolik etkilerin kısa zincirli yağ asit üretimine katkıda bulunması ve mikroorganizmaların kanser hücreleri gibi antijenik davranmasıdır. Buna ek olarak, yapılan bir çalışmada allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda, yaygın çeşitlilikte bağırsak mikrobiyotasına sahip bireylerde mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, mikrobiyom çeşitliliğinin immün yanıtı düzenleyerek klinik sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Peled, ve ark., 2020). Bu noktada, mikrobiyom kaynaklı metabolitler üzerinden sağlanan etkiler ön plana çıkmaktadır. Özellikle propiyonat ve triptofan metabolitleri, intestinal bariyerden koruyucu tip interferon-I salgısını tetikleyerek immün yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizma, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü desteklerken, tümör mikro çevresindeki immün gözetimi de güçlendirebilmektedir (Sepich-Poore, ve ark., 2021). Bağırsak mikrobiyotası kişiden kişiye önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) özellikle *Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi belirli mikroorganizmalar aracılığıyla iyileştirici etkiler gösterebilmektedir. Bu süreçte, çok sayıda CD8 (+) T hücre alt grubunun rol oynadığı öne sürülmektedir. Özellikle, TCF7 tarafından kodlanan transkripsiyon faktörü T cell factor 1 (TCF-1) ile karakterize edilen progenitör tükenmiş CD8 (+) T hücreleri (Tpex) bu mekanizmalarda daha belirgin bir rol oynamaktadır (Jia, ve ark., 2024). Mikroorganizmaların kanseri indükleyen veya inhibe eden mekanizmaları oldukça karmaşık olup, günümüzde hâlen tam olarak anlaşılmış değildir. Bununla birlikte, bu konuyla ilgili yapılan araştırmalar arttıkça, mikroorganizmaların kanser patogenezindeki rolleri ve tümör gelişimini önlemedeki potansiyel etkileri daha net bir şekilde ortaya konabilecektir.

5. Probiyotikler

Probiyotikler, tanım olarak ölü veya canlı, patojenik olmayan ve yeterli miktarda alındığında yaşamsal faydalar sağlayan mikroorganizmalardır. Çeşitli biyolojik aktivitelerde, ölü mikropların ve onların metabolitlerinin, canlı mikroplara kıyasla aynı veya hatta daha fazla fayda sağladığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar, probiyotiklerin immün stimülasyon,

anti-mutajenik ve anti-kanserojenik etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur (Mattila-Sandholm, ve ark., 2002). Probiyotikler, genel olarak bakteriler (laktik asit ve non-laktik asit üreten) ve mantarlar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir. Bakteriyel probiyotikler arasında en çok öne çıkanlar *Lactobacillus, Lactococcus, Bifidobacterium, Enterococcus, Clostridiales, Bacteroidales, Bacillus* spp., *Escherichia coli, Weissella* spp. olarak sayılabilir. Mantar temelli probiyotikler arasında ise *Saccharomyces cerevisiae, S. boulardii, Candida, Kluyveromyces, Pichia, Debaryomyces, Hanseniaspora* ve *Metschnikowia* türleridir. Bu mikroorganizmalar, farklı biyolojik aktivitelerle bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek konak sağlığını desteklemektedir (Legesse Bedada ve ark., 2020). Probiyotikler, bağırsak mikro çevresini düzenleyerek kanser riskini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Bu etki, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkar; probiyotikler öncelikle patojenik veya zararlı mikroorganizmaların bağlanmasını ve kolonizasyonunu engelleyerek bağırsak sağlığını destekler. Ayrıca, mutajenlerin degradasyonu ve inhibisyonu ile prokarsinojen oluşumunun önlenmesi, potansiyel kanserojen etkilerin azaltılmasına katkıda bulunur. Probiyotikler aynı zamanda toksik ve zararlı maddelerin nötralize edilmesi veya dönüştürülmesini sağlayarak, bağırsak ortamını koruyucu bir hale getirir. Bunun yanı sıra, sindirilemeyen karbonhidratların parçalanması sırasında oluşan kısa zincirli yağ asitleri, mide-barsak pH'sının düşürülmesine yardımcı olarak tümör gelişimine elverişli ortamların oluşmasını engeller. Bu çok yönlü etkiler, probiyotiklerin bağırsak mikro çevresi ve tümör önleyici mekanizmalardaki önemini ortaya koymaktadır (Raman ve ark., 2013).

Yakın zamanda gerçekleştirilen vaka-kontrol çalışmaları, fermente süt ve süt ürünlerinin, fermente olmayan ürünlere kıyasla meme kanseri gelişimini azaltabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, polifenolik bileşiklerce zengin gıdalar, örneğin nar suyu, yaban mersini ve epigallokateşin gallat içeren yeşil çay, antioksidan ve antiinflamatuar etkiler yoluyla kanser hücrelerinin gelişimini engelleyebilmektedir. Ayrıca, laktik asit bakteri fermentasyonu, ortam asiditesini artırarak mantar kaynaklı toksinlerin parçalanmasını sağlayabilmektedir. Probiyotiklerin kemoterapi, radyoterapi ve hedefleyici tedavilerle etkileşime girmeden, kanser tedavisi ve sekonder koruma sağlamada etkili olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm bu bulgular, laktik asit bakterilerini, kanser gelişimini önlemede en önemli biyolojik mekanizmalardan biri olarak ön plana çıkarmaktadır (van't Veer ve ark., 1989; Raman ve ark., 2013).

Lactobacillus casei, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-22 (IL-22) ekspresyonunun düşürülmesi, ilişkili apoptozun indüksiyonu ve tümör gelişiminin inhibisyonu üzerinden kanser üzerindeki etkilerini göstermektedir. Bu etkiler, kaspaz-7 ve kaspaz-9 artışı, Wnt/β-katenin yolaklarının modülasyonu, ayrıca doğal killer ve yardımcı T lenfosit 1 (Th1) aktivasyonu ile desteklenmektedir ve başta kolon kanseri olmak üzere çeşitli kanser türlerinde inhibe edici roller üstlenmektedir. Benzer şekilde, *Lactobacillus acidophilus* diğer laktobasillere göre daha güçlü antikanserojenik özellikler sergileyebilmektedir. Probiyotiklerin etkisiyle artan interlökin-17 (IL-17), özellikle HPV kaynaklı kanserler ve akciğer kanserinde koruyucu rol oynayabileceği düşünülmekte ve IL-17'nin kanser gelişimindeki mekanistik rolü araştırılmaktadır. Klinik örneklere bakıldığında, 306 meme kanserli ve 662 kontrol bireyden oluşan 698 kişilik bir çalışmada, düzenli probiyotik kullanımının meme kanseri gelişimini belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, kolorektal kanser cerrahisi geçiren hastalarda düzenli probiyotik kullanımı, pro-inflamatuar sitokinlerin azalmasına, morbiditenin düşmesine ve antibiyotik gereksiniminin azalmasına katkı sağlamaktadır. Bu bulgular, probiyotiklerin hem kanser önleyici hem de tedavi sonrası destekleyici rolünü ortaya koymaktadır (Li, ve ark., 2013).

Her ne kadar probiyotiklerin kanser gelişimini önleyici etkilerini ortaya koyan çalışmaların çoğu preklinik ve deneysel modeller üzerine yapılsa da, klinik önemlerinin giderek artmasıyla birlikte, probiyotiklerin klinik kullanımını değerlendiren geniş ölçekli çalışmaların başlatılacağı öngörülmektedir. Kanser gelişimini önleyici dozaj ve uygulama süreleri netleştirildikçe, probiyotikler kemoterapi, radyoterapi ve hedefleyici tedavilerin tamamlayıcı bir parçası olma potansiyeline sahip olacaktır. Mevcut veriler probiyotiklerin kanser tedavileri ile birlikte kullanımında istenmeyen yan etkilerin gözlenmediğini göstermektedir.

6. Prebiyotikler

Son yıllarda, yiyeceklerde, ilaçlarda ve genel olarak insan sağlığında, doğal kaynaklardan elde edilen bileşikler, kimyasallardan elde edilen sentetik ürünlere göre giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu eğilim, biyolojik açıdan güvenli ve etkili yeni ürünlerin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Bu bağlamda, prebiotikler, genel olarak insan sindirim sistemindeki probiyotik mikroorganizmaların büyümesini destekleyen ve immün sistemi güçlendiren yiyecek içerikleri olarak tanımlanmaktadır. Daha sonraki çalışmalarla, bu tanım konak mikroorganizmalar tarafından kullanılarak sağlığa fayda

sağlayan içerikler şeklinde genişletilmiştir (Ahlawat, ve ark., 2021). Prebiotik içerikler, sindirilemeyen yapıları sayesinde üst gastrointestinal sistemdeki probiyotiklerin büyümesini destekleyen kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Prebiotik açısından zengin besinlere örnek olarak, laktik asit bakterilerinin çoğalmasını teşvik eden kakaodan elde edilen flavanoller, ayrıca soğan, sarımsak ve buğday gösterilebilir. Bu bileşikler, bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesine ve probiyotiklerin sağlığa faydalı etkilerinin artmasına yardımcı olmaktadır (Tzounis, ve ark., 2011). Sindirim sisteminde büyük ölçüde hidrolize olamayan ve genellikle glukoz, galaktoz, fruktoz ve ksiloz monomerlerinden oluşan prebiotikler, fermantasyon süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Son yayınlarda, özellikle xylan adlı polisakkarit içeren prebiotikler, probiotikleri destekleyici kapasitesi, biyouyumu ve yalnızca alt gastrointestinal sistemde degrade olması nedeniyle biyomedikal uygulamalarda ön plana çıkmaya başlamıştır. Bununla birlikte, bu alandaki verilerin hâlen sınırlı olduğu vurgulanmaktadır (Bretin ve ark., 2019). CRC tedavisi, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota tarafından sıklıkla önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Tianqun Lang ve arkadaşlarının CRC'li hastalar üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, prebiotik özellik gösteren xylan-stearik asit konjugat (SCXN) nanopartikül yüklü kapesitabin uygulamasının, kanda ilaç atılımını azalttığı ve tümörde ilaç tutulumunu artırdığı gösterilmiştir. SCXN ayrıca, probiotik gelişimini ve kısa zincirli yağ asit üretimini destekleyerek tümöre karşı immün yanıtı güçlendirmiştir. Fare modellerinde yapılan deneylerde, SCXN kullanımı tümör inhibisyon oranını %5,3'ten %71,8'e yükseltmiş ve bu etkinin, ortalama survival süresini 14 günden 33,5 güne çıkardığı gözlemlenmiştir (Lang ve ark., 2023). Rong Wang ve arkadaşları, kastrasyon dirençli prostat kanserli fareler üzerinde, biyoyararlanımı düşük olan Stachyose (STA) isimli prebiotik ile bir çalışma gerçekleştirmiştir. Oral alım sonrası STA birikiminin, prostat kanser dokusunda kontrol grubundaki farelere göre yaklaşık 10 kat daha fazla ve yan etkisiz olarak gözlendiği bildirilmiştir. Bu etkinin mekanizmasının, peroksiredoksin enzim aktivitesinin inhibisyonu ve bu enzim ile nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) arasındaki etkileşimin bozulması sonucu, NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NQO1) seviyesinin azalmasıyla gerçekleştiği öne sürülmektedir. Sonuç olarak, bu mekanizmalar apoptoz yolunu uyararak prostat kanserinin ilerlemesini yavaşlatmaktadır (Wang ve ark., 2024). Prebiotiklerin immün modülasyon etkisi, vücutta bir dizi faydaya yol açmaktadır. Özellikle, mikrobiyota bütünlüğünde belirgin değişimler ve fekal *Bifidobacterium* düzeylerinde artış, gastroenterit, irritabl barsak sendromu, inflamatuar bağırsak hastalıkları, atopik egzema ve benzeri alerjik

reaksiyonlar gibi istenmeyen durumların sıklığını azaltmaktadır. Bu etkiler ayrıca genel iyilik hâlinde artış ile de ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, prebiotiklerin bu etkileri sayesinde malign tümör oluşumunu azaltabileceğini düşündürmektedir (Roberfroid ve ark., 2010).

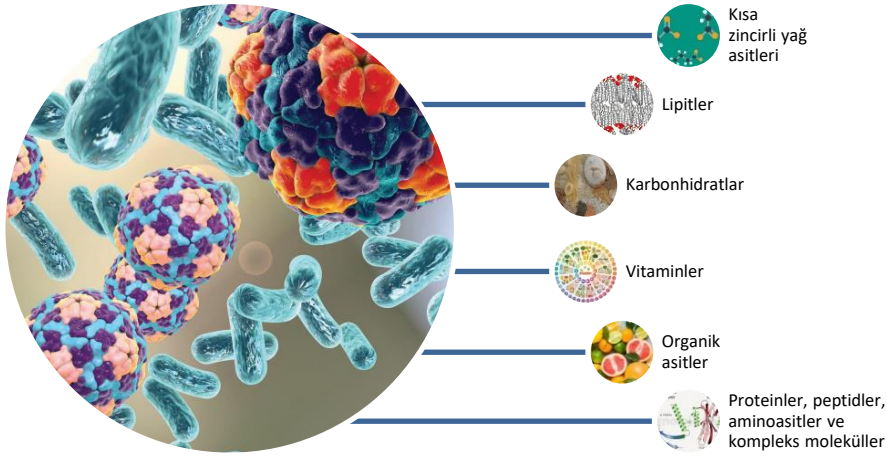
Barsak mikrobiyotasının, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi kanser tedavilerinin etkinliğini değiştirebilme potansiyeli göz önüne alındığında, özellikle CRC gibi mikrobiyota ile ilişkisi nispeten daha net belirlenmiş kanser türlerinde, barsak mikrobiyotasının düzenlenmesi büyük önem kazanmaktadır. Bu durum, tedavi etkinliğinin artırılması ve yan etkilerin azaltılması açısından kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır (McQuade ve ark., 2019). Bununla birlikte, Rong Wang ve arkadaşlarının prostat kanseri üzerine yaptığı çalışma, prebiyotiklerin sadece barsaktaki probiyotikleri destekleyici etkilerinin ötesinde, doğrudan tümör gelişimini engelleyici potansiyellere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde, gastrointestinal mikrobiyota düzenlemesi açısından fekal mikrobiyota transplantasyonu ana yöntem olarak önemini korumakla birlikte, bu alanda daha detaylı ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Kanser ve mikrobiyota arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, gelecekte güvenilir, yan etkisi az ve biyoyararlanımı yüksek yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak sağlayacak gibi görünmektedir.

7. Postbiyotikler

Postbiyotik, Yunanca'da "sonra" anlamına gelen post ve "yaşam" anlamına gelen bios kelimelerinden türetilmiş bir terim olup, "biyotik" terimler ailesinin (probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler) en yeni üyesi olarak kabul edilmektedir Postbiyotik terimi, fermantasyon sürecinde probiyotik mikroorganizmalar tarafından doğal olarak üretilen hücresel metabolitler ve hücre fraksiyonlarının bir karışımını ifade etmektedir (Şekil 3) (Kim, Kim, & Cho, 2021). Bu bileşenler arasında kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler, bakteriyosinler ve enzimler gibi metabolitler ile muropeptitler, teikoik asitler, endo ve ekzosakkaritler ve yüzey katmanı proteinleri gibi hücresel fraksiyonlar yer almaktadır (Vinderola ve ark., 2022).

Postbiyotikler çeşitli mekanizmalar aracılığıyla anti-tümör etkiler göstermektedir. Bu mekanizmalar arasında bağışıklık yanıtlarının modülasyonu, hücre canlılığının azaltılması, mutajenik ve karsinojenik bileşenlerin inhibisyonu, pro-apoptotik sinyal yollarının aktive edilmesi, mikrobiyal translokasyonun azaltılması ve hem apoptoz hem de nekroz süreçlerinin artırılması yer almaktadır. Bu etkiler sonucunda, postbiyotikler

tümör hücre ölümünü teşvik ederek potansiyel bir anti-kanser ajan olarak öne çıkmaktadır.

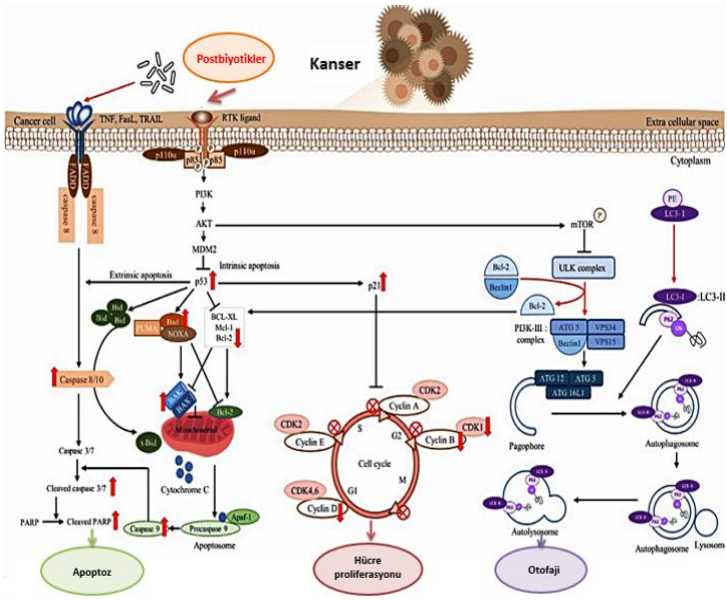


Şekil 3. Probiyotik bakteriler ve ürettikleri biyoaktif bileşikler (Kim, ve ark., 2021 kaynaktan modifiye edilmiştir).

Probiyotiklerin sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebilmeleri için işleme, depolama, dağıtım, hazırlama ve sindirim sistemi gibi ekstrem koşullara karşı hayatta kalabilmeleri gerekmektedir. Buna karşılık, probiyotikler tarafından üretilen metabolitler olarak tanımlanan postbiyotikler, probiyotiklerin temel ve klinik etkilerini taklit edebilmekte ve sahip oldukları benzersiz özellikler sayesinde olumsuz çevresel koşullara karşı direnç gösterebilmektedir. Spesifik kimyasal yapıları, güvenlik profilleri, uzun raf ömürleri ve çeşitli sinyal moleküllerini içermeleri nedeniyle postbiyotikler antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve antihipertansif özellikler sergilemekte; ayrıca anormal hücre proliferasyonunu inhibe edebilmektedirler (Sabahi ve ark., 2023).

Son yıllarda gerçekleştirilen in vitro ve in vivo çalışmalar, postbiyotiklerin önemli anti-kanser etkiler sergilediğini göstermektedir (Salmanzadeh ve ark., 2018; Riaz ve ark., 2019; Kamata ve ark., 2020; Yue ve ark., 2020). Özellikle komşu sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerinde seçici apoptozu indüklemeleri nedeniyle postbiyotikler, bilim insanlarının ilgisini çekmektedir. Bu anti-kanser etkiler, çeşitli sinyal

yolaklarının düzenlenmesi aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (Şekil 4) (Kim ve ark., 2021).



Şekil 4. Anti-proliferatif ve apoptotik yolakların postbiyotikler tarafından indüksiyonu (Kim ve ark., 2021 kaynaktan modifiye edilmiştir).

Çalışmalar postbiyotiklerin apoptozu indüklediğini; mitokondriyal transmembran potansiyelinde kayıp, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, kaspaz-3 aktivasyonu, onkoprotein Bcl-2'nin düzenlenmesi ve nükleer kromatin yoğunlaşması gibi mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, postbiyotiklerin hücre döngüsünü modüle ederek hücre proliferasyonunu baskıladığı da bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, *Bifidobacterium bifidum* BGN4 suşundan elde edilen ve kiroinositol, ramnoz, glikoz, galaktoz ve ribozdan oluşan zengin bir polisakkarit fraksiyonu (BB-pol), üç farklı insan kolon kanseri hücre hattı (HT-29, HCT-116 ve Caco-2) üzerinde incelenmiştir. Elde edilen veriler, BB-pol'ün HT-29 ve HCT-116 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini, ancak Caco-2 hücreleri üzerinde belirgin bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (You ve ark., 2004). *P. freudenreichii* kaynaklı kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), insan CRC hücrelerinde G1 fazında birikime yol açarken, S ve G2/M fazlarında azalmaya neden olmuştur (Casanova ve ark., 2018). *Lactobacillus plantarum* YW32 suşu tarafından üretilen ekzosakkaritlerin (EPS), hidroksil ve süperoksit radikallerine karşı temizleyici aktivite gösterdiği; çeşitli patojenik bakteriler tarafından biyofilm oluşumunu

engellediği ve kolon kanseri HT-29 hücrelerine karşı inhibitör etkiler sergilediği ortaya konmuştur (Wang ve ark., 2015). *Lactobacillus* spp.'nin hücre içermeyen pentasakkaritinin, insan kolorektal kanseri HT-29 hücrelerinde apoptozu teşvik ettiği ve S fazı hücre döngüsü ilerlemesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Elfahri ve ark., 2016). Bu bulgular postbiyotiklerin kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve hücre döngüsünü modüle ederek inhibe ettiğini göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, mikrobiyota artık yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı bir kavram olarak değil, insan sağlığını çok yönlü biçimde etkileyen dinamik bir "organ" olarak değerlendirilmektedir. Güncel araştırmalar mikrobiyotanın kanser dâhil pek çok hastalığın oluşumunda, ilerlemesinde ve tedaviye yanıt mekanizmalarında kritik roller üstlendiğini göstermektedir. Özellikle karsinojenez süreçlerinde ve antikanser tedavilere verilen yanıtlarda mikrobiyotanın belirleyici etkileri, bu alanı geleceğin potansiyel terapötik hedeflerinden biri hâline getirmiştir. Ayrıca barsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonları, davranış, metabolizma ve immün sistem üzerindeki düzenleyici etkileri, insan biyolojisinin bütüncül bir şekilde ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Mikrobiyota-hastalık etkileşimlerinin daha derinlemesine anlaşılması hem kanser tedavisinde hem de birçok kronik hastalığın yönetiminde yeni ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Ahlawat, S., Asha, & Sharma, K. K. (2021). Gut-organ axis: A microbial outreach and networking. Letters in Applied Microbiology, 72(6), 636–668. https://doi.org/10.1111/lam.13333

Bagheri, Z., Moeinzadeh, L., & Razmkhah, M. (2022). Roles of microbiota in cancer: From tumor development to treatment. Journal of Oncology, 2022, 3845104. https://doi.org/10.1155/2022/3845104

Bisgaard, H., Li, N., Bonnelykke, K., Chawes, B. L., Skov, T., Paludan-Müller, G., Stokholm, J., Smith, B., & Krogfelt, K. A. (2011). Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 128(3), 646–652.e1–e5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN

estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(3), 229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834

Bretin, L., Pinon, A., Bouramtane, S., Ouk, C., Richard, L., Perrin, M. L., Chaunavel, A., Carrion, C., Bregier, F., Sol, V., Chaleix, V., Leger, D. Y., & Liagre, B. (2019). Photodynamic therapy activity of new porphyrin-xylan-coated silica nanoparticles in human colorectal cancer. Cancers, 11(10), 1474. https://doi.org/10.3390/cancers11101474

Casanova, R., Azevedo-Silva, J., Rodrigues, R., & Preto, A. (2018). Colorectal cancer cells increase the production of short chain fatty acids by Propionibacterium freudenreichii impacting on cancer cells survival. Frontiers in Nutrition, 1–12. https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00012

Castellarin, M., Warren, R. L., Freeman, J. D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., Barnes, R., Watson, P., Allen-Vercoe, E., Moore, R. A., & Holt, R. A. (2012). Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome Research, 22(2), 299–306. https://doi.org/10.1101/gr.126516.111

Chen, S., Cao, Z., Prettner, K., Kuhn, M., Yang, J., Jiao, L., Wang, Z., Li, W., Geldsetzer, P., Bärnighausen, T., Bloom, D. E., & Wang, C. (2023). Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050. JAMA Oncology, 9(4), 465–472. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826

de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. Lancet Oncology, 13(6), 607–615. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7

Ding, T., & Schloss, P. D. (2014). Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature, 509(7500), 357–360. https://doi.org/10.1038/nature13178

Elfahri, R., Vasiljevic, T., Yeager, T., & Donkor, N. (2016). Anti-colon cancer and antioxidant activities of bovine skim milk fermented by selected Lactobacillus helveticus strains. Journal of Dairy Science, 99(1), 31–40. https://doi.org/10.3168/jds.2015-9763

Fernandes, M. R., Aggarwal, P., Costa, R. G. F., Cole, A. M., & Trinchieri, G. (2022). Targeting the gut microbiota for cancer therapy. Nature Reviews Cancer, 22(12), 703–722. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00513-x

Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A., Oliveira, F. A., Curi, R., & Martins, F. dos S. (2014). The central role of the gut microbiota in

chronic inflammatory diseases. Journal of Immunology Research, 2014, 689492. https://doi.org/10.1155/2014/689492

Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. Science, 348(6230), 80–86. https://doi.org/10.1126/science.aaa4972

Gill, S. R., Pop, M., Deboy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., Gordon, J. I., Relman, D. A., Fraser-Liggett, C. M., & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science, 312(5778), 1355–1359. https://doi.org/10.1126/science.1124234

Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: A review. Antonie Van Leeuwenhoek, 113(12), 2019–2040. https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7

Guida, F., Kidman, R., Ferlay, J., Schüz, J., Soerjomataram, I., Kithaka, B., Ginsburg, O., Mailhot Vega, R. B., Galukande, M., Parham, G., Vaccarella, S., Canfell, K., Ilbawi, A. M., Anderson, B. O., Bray, F., Dos-Santos-Silva, I., & McCormack, V. (2022). Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. Nature Medicine, 28(12), 2563–2572. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02109-2

Hamm, A. K., & Weir, T. L. (2015). Editorial on "Cancer and the microbiota" published in Science. Annals of Translational Medicine, 3(13), 175. https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.16

Hawrelak, J. A., & Myers, S. P. (2004). The causes of intestinal dysbiosis: A review. Alternative Medicine Review, 9(2), 180–197.

Hollister, E. B., Gao, C., & Versalovic, J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. Gastroenterology, 146(6), 1449–1458. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052

Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature, 486(7402), 207–214. https://doi.org/10.1038/nature11234

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012). A review of human carcinogens: Part B: Biological agents (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100B). Lyon, France: World Health Organization. https://www.who.int/publications/m/item/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-volume-100d

Ignacio, A., Shah, K., Bernier-Latmani, J., Köller, Y., Coakley, G., Moyat, M., Hamelin, R., Armand, F., Wong, N. C., Ramay, H., Thomson, C. A., Burkhard, R., Wang, H., Dufour, A., Geuking, M. B., McDonald,

B., Petrova, T. V., Harris, N. L., & McCoy, K. D. (2022). Small intestinal resident eosinophils maintain gut homeostasis following microbial colonization. Immunity, 55(7), 1250–1267.e12. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.05.014

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. World Journal of Gastroenterology, 21(29), 8787–8803. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787

Jia, D., Wang, Q., Qi, Y., Jiang, Y., He, J., Lin, Y., Sun, Y., Xu, J., Chen, W., Fan, L., Yan, R., Zhang, W., Ren, G., Xu, C., Ge, Q., Wang, L., Liu, W., Xu, F., Wu, P., Wang, Y., Chen, S., & Wang, L. (2024). Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer. Cell, 187(7), 1651–1665.e21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.022

Kalip, K., & Atak, N. (2018). Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. Intestinal Microbiota and Health, 16(1).

Kamata, K., Watanabe, T., Minaga, K., Hara, A., Sekai, I., Otsuka, Y., Yoshikawa, T., Park, A. M., & Kudo, M. (2020). Gut microbiome alterations in type 1 autoimmune pancreatitis after induction of remission by prednisolone. Clinical & Experimental Immunology, 202(3), 308–320. https://doi.org/10.1111/cei.13509

Karlsson, F., Tremaroli, V., Nielsen, J., & Bäckhed, F. (2013). Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. Diabetes, 62(10), 3341–3349. https://doi.org/10.2337/db13-0844

Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? World Journal of Gastroenterology, 20(39), 14105–14125. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14105

Kim, J., Kim, H., & Cho, H. (2021). Postbiotics for cancer prevention and treatment. Korean Journal of Microbiology, 57(3), 142–153.

Kostic, A. D., Gevers, D., Pedamallu, C. S., Michaud, M., Duke, F., Earl, A. M., Ojesina, A. I., Jung, J., Bass, A. J., Tabernero, J., Baselga, J., Liu, C., Shivdasani, R. A., Ogino, S., Birren, B. W., Huttenhower, C., Garrett, W. S., & Meyerson, M. (2012). Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. Genome Research, 22(2), 292–298. https://doi.org/10.1101/gr.126573.111

Lang, T., Zhu, R., Zhu, X., Yan, W., Li, Y., Zhai, Y., Wu, T., Huang, X., Yin, Q., & Li, Y. (2023). Combining gut microbiota modulation and chemotherapy by capecitabine-loaded prebiotic nanoparticle improves

colorectal cancer therapy. Nature Communications, 14(1), 4746. https://doi.org/10.1038/s41467-023-40439-y

Legesse Bedada, T., Feto, T. K., Awoke, K. S., Garedew, A. D., Yifat, F. T., & Birri, D. J. (2020). Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. Biomedicine & Pharmacotherapy, 129, 110409. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110409

Li, F., Li, S., Li, H. B., Deng, G. F., Ling, W. H., & Xu, X. R. (2013). Antiproliferative activities of tea and herbal infusions. Food & Function, 4(4), 530–538. https://doi.org/10.1039/c2fo30252g

Ma, C., Han, M., Heinrich, B., Fu, Q., Zhang, Q., Sandhu, M., Agdashian, D., Terabe, M., Berzofsky, J. A., Fako, V., Ritz, T., Longerich, T., Theriot, C. M., McCulloch, J. A., Roy, S., Yuan, W., Thovarai, V., Sen, S. K., Ruchirawat, M., Korangy, F., Wang, X. W., Trinchieri, G., & Greten, T. F. (2018). Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. Science, 360(6391), eaan5931. https://doi.org/10.1126/science.aan5931

Mattila-Sandholm, T., Myllärinen, P., Crittenden, R., Mogensen, G., Fonden, R., & Saarela, M. (2002). Technological challenges for future probiotic foods. International Dairy Journal, 12(2–3), 173–182. https://doi.org/10.1016/S0958-6946(01)00099-1

McQuade, J. L., Daniel, C. R., Helmink, B. A., & Wargo, J. A. (2019). Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. Lancet Oncology, 20(2), e77–e91. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30952-5

Mlaba, P. C., Ginindza, T. G., & Hlongwana, K. W. (2021). The social burden experienced by families caring for members living with cancer in KwaZulu-Natal, South Africa. African Journal of Primary Health Care & Family Medicine, 13(1), e1–e10. https://doi.org/10.4102/phcfm.v13i1.2955

Nagpal, R., Tsuji, H., Takahashi, T., Nomoto, K., Kawashima, K., Nagata, S., & Yamashiro, Y. (2017). Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view. Frontiers in Microbiology, 8, 1388. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01388

Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., Abe, F., & Osawa, R. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. BMC Microbiology, 16, 90. https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5

Peled, J. U., Gomes, A. L. C., Devlin, S. M., Littmann, E. R., Taur, Y., Sung, A. D., Weber, D., Hashimoto, D., Slingerland, A. E., Slingerland, J. B., Maloy, M., Clurman, A. G., Stein-Thoeringer, C. K., Markey, K. A., Docampo, M. D., Burgos da Silva, M., Khan, N., Gessner, A., Messina, J. A., Romero, K., Lew, M. V., Bush, A., Bohannon, L., Brereton, D. G., Fontana, E., Amoretti, L. A., Wright, R. J., Armijo, G. K., Shono, Y., Sanchez-Escamilla, M., Castillo Flores, N., Alarcon Tomas, A., Lin, R. J., Yáñez San Segundo, L., Shah, G. L., Cho, C., Scordo, M., Politikos, I., Hayasaka, K., Hasegawa, Y., Gyurkocza, B., Ponce, D. M., Barker, J. N., Perales, M. A., Giralt, S. A., Jenq, R. R., Teshima, T., Chao, N. J., Holler, E., Xavier, J. B., Pamer, E. G., & van den Brink, M. R. M. (2020). Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation. The New England Journal of Medicine, 382(9), 822–834.* https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900623

Pisani, P., Parkin, D. M., Muñoz, N., & Ferlay, J. (1997). Cancer and infection: Estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 6(6), 387–400. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9184771

Pleguezuelos-Manzano, C., Puschhof, J., Rosendahl Huber, A., van Hoeck, A., Wood, H. M., Nomburg, J., Gurjao, C., Manders, F., Dalmasso, G., Stege, P. B., Paganelli, F. L., Geurts, M. H., Beumer, J., Mizutani, T., Miao, Y., van der Linden, R., van der Elst, S., Genomics England Research Consortium, Garcia, K. C., Top, J., Willems, R. J. L., Giannakis, M., Bonnet, R., Quirke, P., Meyerson, M., Cuppen, E., van Boxtel, R., & Clevers, H. (2020). Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E. coli. Nature, 580(7802), 269–273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2080-8

Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. Lancet Global Health, 4(9), e609–e616. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7

Pu, Y., Chang, L., Qu, Y., Wang, S., Zhang, K., & Hashimoto, K. (2019). Antibiotic-induced microbiome depletion protects against MPTP-induced dopaminergic neurotoxicity in the brain. AGING, 11(17), 7637–7654.

Raman, M., Ambalam, P., Kondepudi, K. K., Pithva, S., Kothari, C., Patel, A. T., Purama, R. K., Dave, J. M., & Vyas, B. R. (2013). Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. Gut Microbes, 4(3), 181–192. https://doi.org/10.4161/gmic.23919

Riaz, S., Zhao, H., Mehwish, M., Li, N., Lu, Y., Lian, Z., Shao, D., Jin, M., Li, Q., Zhao, L., & Shi, J. (2019). Anti-tumor potential of cell free culture supernatant of Lactobacillus rhamnosus strains isolated from human breast milk. Food Research International, 123, 286–297. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.04.044

Roberfroid, M., Gibson, G. R., Hoyles, L., McCartney, A. L., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guarner, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, M. J., Léotoing, L., Wittrant, Y., Delzenne, N. M., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., & Meheust, A. (2010). Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. British Journal of Nutrition, 104(Suppl 2), S1–S63. https://doi.org/10.1017/S0007114510003363

Rubinstein, M. R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G., & Han, Y. W. (2013). Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. Cell Host & Microbe, 14(2), 195–206. https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012

Sabahi, S., Homayouni Rad, A., Aghebati-Maleki, L., Sangtarash, N., Ozma, M. A., Karimi, A., Hosseini, H., & Abbasi, A. (2023). Postbiotics as the new frontier in food and pharmaceutical research. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 63(26), 8375–8402. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2056727

Salmanzadeh, R., Eskandani, M., Mokhtarzadeh, A., Vandghanooni, S., Ilghami, R., Maleki, H., Saeeidi, N., & Omidi, Y. (2018). Propyl gallate (PG) and tert butylhydroquinone (TBHQ) may alter the potential anti-cancer behavior of probiotics. Food Bioscience, 24, 37–45. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.06.002

Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. Physiological Reviews, 90(3), 859–904. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biology, 14(8), e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533

Sepich-Poore, G. D., Zitvogel, L., Straussman, R., Hasty, J., Wargo, J. A., & Knight, R. (2021). The microbiome and human cancer. Science, 371(6536), eabc4552. https://doi.org/10.1126/science.abc4552

Sheflin, A. M., Whitney, A. K., & Weir, T. L. (2014). Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. Current Oncology Reports, 16(10), 406. https://doi.org/10.1007/s11912-014-0406-0

Silva-García, O., Valdez-Alarcón, J. J., & Baizabal-Aguirre, V. M. (2019). Wnt/β-Catenin signaling as a molecular target by pathogenic bacteria. Frontiers in Immunology, 10, 2135. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02135

Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., Benyamin, F. W., Lei, Y. M., Jabri, B., Alegre, M. L., Chang, E. B., & Gajewski, T. F. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science, 350(6264), 1084–1089. https://doi.org/10.1126/science.aac4255

Sobhani, I., Tap, J., Roudot-Thoraval, F., Roperch, J. P., Letulle, S., Langella, P., Corthier, G., & Tran Van Nhieu, J., Furet, J. P. (2011). Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. PLoS One, 6(1), e16393. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016393

Starnes, C. O. (1992). Coley's toxins in perspective. Nature, 357(6373), 11–12. https://doi.org/10.1038/357011a0

Tuddenham, S., & Sears, C. L. (2015). The intestinal microbiome and health. Current Opinion in Infectious Diseases, 28(5), 464–470. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000196

Tzounis, X., Rodriguez-Mateos, A., Vulevic, J., Gibson, G. R., Kwik-Uribe, C., & Spencer, J. P. (2011). Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. The American Journal of Clinical Nutrition, 93(1), 62–72. https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000075

van't Veer, P., Dekker, J. M., Lamers, J. W., Kok, F. J., Schouten, E. G., Brants, H. A., Sturmans, F., & Hermus, R. J. (1989). Consumption of fermented milk products and breast cancer: A case-control study in The Netherlands. Cancer Research, 49(14), 4020–4023.

Vinderola, G., Sanders, M. E., & Salminen, S. (2022). The concept of postbiotics. Foods, 11(8), 1077. https://doi.org/10.3390/foods11081077

Wang, J., Zhao, X., Tian, Z., Yang, Y., & Yang, Z. (2015). Characterization of an exopolysaccharide produced by Lactobacillus plantarum YW11 isolated from Tibet Kefir. Carbohydrate Polymers, 125, 16–25. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.02.039

Wang, R., Pan, Y., Zhang, L., Wang, J., Ni, J., Ding, Y., Wang, S., Yin, J., Ding, L., Ran, X., Fan, S., Sun, Q., Tan, S. Y., Koeffler, H. P., Li, J., Mi, Y., & Chen, Y. Q. (2024). Prebiotic stachyose inhibits PRDX5 activity and castration-resistant prostate cancer development.

International Journal of Biological Macromolecules, 278(Pt 3), 134844. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134844

Weir, T. L., Manter, D. K., Sheflin, A. M., Barnett, B. A., Heuberger, A. L., & Ryan, E. P. (2013). Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. PLoS One, 8(8), e70803. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070803

White, M. K., Pagano, J. S., & Khalili, K. (2014). Viruses and human cancers: A long road of discovery of molecular paradigms. Clinical Microbiology Reviews, 27(3), 463–481. https://doi.org/10.1128/CMR.00124-13

Wolf, K. J., & Lorenz, R. G. (2012). Gut microbiota and obesity. Current Obesity Reports, 1(1), 1–8. https://doi.org/10.1007/s13679-011-0001-8

Xuan, C., Shamonki, J. M., Chung, A., Dinome, M. L., Chung, M., Sieling, P. A., & Lee, D. J. (2014). Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. PLoS One, 9(1), e83744. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083744

You, H. J., Oh, D. K., & Ji, G. E. (2004). Anticancerogenic effect of a novel chiroinositol-containing polysaccharide from Bifidobacterium bifidum BGN4. FEMS Microbiology Letters, 240(2), 131–136. https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.09.043

Yue, Y., Ye, K., Lu, J., Wang, X., Zhang, S., Liu, L., Yang, B., Nassar, K., Xu, X., Pang, X., & Lv, J. (2020). Probiotic strain Lactobacillus plantarum YYC-3 prevents colon cancer in mice by regulating the tumour microenvironment. Biomedicine and Pharmacotherapy, 127, 110159. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110159

SEPSİS YÖNETİMİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Canan AKMAN

- Kurum Bilgisi: Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3427-5649
- Mail: drcananakman@gmail.com

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz yanıt sonucu oluşan ciddi organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (Evans ve ark., 2021). Hastane ölümlerinde, hastaneye yeniden başvurularda, hastane maliyetlerinde sepsis, birinci sırada yer almaktadır (Buchman ve ark., 2012). Sepsis, erken tanısı ile birlikte tedavisine odaklanmak gerekmektedir. Ciddi ve acil tıbbi bir durum olup hastaneye yatış gerektirmektedir. Tedavisinin ilk 1 saat içinde başlanması gerekmektedir. Klinik uygulamada bu durum tanıdan sonra "altın saatler" olarak değerlendirilmektedir. Bu bölümde önemli bir konu olan "sepsis", ilk tanımlandığı zamandan ele alınarak, güncellenmeler ile günümüze kadar gelen süreçte kanıta dayalı olarak sunulan öneriler eşliğinde önemli noktaları ile verilecektir.

Chicago'da 1991 yılı Ağustos ayında, Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji/Yoğun Bakım Tıbbı Derneği Konsensüs Konferansı (An American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference) yapılmış, " sepsis " ile ilişkili organ işlev bozukluklarını içeren, enfeksiyona karşı olan sistemik inflamatuar yanıtın değerlendirilmesi amacı ile kavramsal ve pratik öneriler sunulmuştur. Klinisyenler arasında oluşabilecek karışıklığın ortadan kaldırılması, terminolojinin standart olması amacıyla şiddetli sepsis, septik şok, hipotansiyon ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu için tanımlamalar belirtilmiştir. Bu konferansta " öneri 1 " olarak yaygın kullanımda sepsis teriminin, enfeksiyon kaynaklı bir klinik yanıt olarak tanımlanması ve enfeksiyonun olmadığı çoklu travma doku hasarı, yanık, pankreatit, hemorajik şok, immün aracılı organ hasarı durumlarında da aynı yanıtın ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Nedenden bağımsız olarak açıklamak amaçlı "sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS)" tanımının kullanılması önerilmiştir (Bone ve ark., 1992).

1. Sepsis Kılavuz Güncellemelerine Bir Bakış

1.1. İlk Sepsis Kılavuzu (Sepsis-1) 1991 Yılı (Enfeksiyon ve SIRS)

1991 yılında yayınlanan ilk sepsis kılavuzunda, şüpheli enfeksiyon durumu için ≥ 2 SIRS kriterinin varlığı SIRS olarak belirtilmiştir. Tablo 1'de SIRS kriterleri verilmektedir (Bone ve ark., 1992; Rhodes ve ark., 2016).

Tablo 1. SIRS kriterleri, ≥ 2 kriterin olması SIRS olarak tanımlanmıştır.

SIRS Tanı Kriterleri
1.Vücut sıcaklığı > 38°C veya < 36°C
2.Kalp hızı > 90/dakika
3.Solunum sayısı > 20/dakika veya $PaCO_2$ < 32 mmHg
4.Lökösit sayısı > 12000 veya < 4000 mm^3 veya > 10% immatür nötrofil

SIRS'nun en sık görülen koplikasyonu akut akciğer hasarı, böbrek yetmezliği, şok ve çoklu organ fonksiyon bozukluğudur. Yani " organ disfonksiyonu " dikkati çekmektedir. Aynı konferansta " öneri 2 " olarak, doğrulanmış enfeksiyon süreci, SIRS olduğunda "sepsis" olarak adlandırılmıştır. Konakta belirgin aktif bir enfeksiyon varlığına karşılık sistemik inflamatuar yanıt olması sepsis tanımını almıştır. Sepsis tablosunun özellikle yaşlı hastalarda ve immün sistemi baskılanmış olan ciddi olgularda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sepsis, yoğun bakım ünitesinde olan ölümlerin en sık nedeni olarak belirtilmiştir. Yine aynı konferansta " öneri 3 " olarak, SIRS'ın klinisyenler arasında iletişimi kolaylaştırması amaçlı tanımlamalara yer verilmiş ve bu tanımlamaların benimsenmesi önerilmiştir. Verilen tanımlamalara Tablo 2'de yer verilmektedir (Bone ve ark., 1992).

Tablo 2. Tanımlamalar

Enfeksiyon, steril olan dokuların mikroorganizma ile istilası sonucu oluşan inflamatuar yanıttır.
Bakteriyemi, kanda bakteri, virüs, parazit, mantar ve diğer patojenlerin varlığı ile oluşan durumdur.
Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik yanıt olarak SIRS tanımlaması ile aynı olarak verilmiştir. SIRS kriterlerinin ≥ 1 olmasıdır.
Şiddetli sepsis, organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon (laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik olarak tanımlanmakla birlikte bu durumlarla sınırlı olmadığı) veya hipotansiyon (hipotansiyon yapacak başka bir klinik durum yok ise sistolik kan basıncı (SKB) < 90mmHg olması veya başlangıç değerine göre 40 mmHg düşmesi) ilişkili sepsis tablosudur.
Septik şok, yeterli sıvı replasmanına rağmen görülen hipotansiyon ve laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik gibi perfüzyon bozukluklarının görülmesi olarak tanımlanmıştır.
Çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), akut hastalık durumunda homeostazın sürdürülemeyeceği organ fonksiyonlarının bozulması olarak belirtilmiştir.

1.2. Genişletilmiş Sepsis Kılavuzu (Sepsis-2) 2001 Yılı (Klinik ve Laboratuvar)

Sepsis tanısının koyulmasını kolaylaştırmak amaçlı klinisyenler tarafından 2001 yılında genişletilmiş bir klinik ve laboratuvar göstergeler eklenmiştir. Sepsis hastaları; sepsis, şiddetli sepsis ve hayati önem taşıyan organ fonksiyonlarının bozulması sonucu en şiddetli sepsis tanısı alan septik şok olarak klinik tablonun ciddiyetine göre ayrılmıştır (Dellinger ve ark., 2004). Bu tanımlamalar sonucunda septik şoka ilerlemeden tanının konulması, septik şokun tablosunun önüne geçilmesinin amacı güdülmüştür (Delinger ve ark., 2008). Sepsis tanısal kriterleri Tablo 3'te verilmektedir. Görüş olarak tanının konulmasında kolaylaştırma amacı güdülmüştür (Levy ve ark., 2003).

Tablo 3. Sepsis için tanısal kriterler

Genel Değişkenler
Ateş > 38,3 ºC
Hipotermi < 36 ºC
Kalp hızı > 90/dakika
Taşipne
Mental durumda değişiklik
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte 20 mL/kg)
Diyabetes mellitus yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu > 120 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
Enflamatuar Değişkenler
Lökositoz (beyaz küre sayısı > 12,000 μL)
Lököpeni (beyaz küre sayısı < 4000 μL)
Normal lökosit sayısı ile birlikte > %10 immatür form
C-Reaktif Protein (CRP) / Prokalsitonin değerinin 2 katından fazla artışı
Doku – Perfüzyon Değişikliği
Hiperlaktatemi
Kapiller dolaşım bozukluğu
Hemodinamik Değişkenler
Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) < 70 mmHg veya yetişkinlerde SKB > 40 mmHg azalması
Miks venöz oksijen > %70
Kardiyak indekste artış
Organ Fonksiyon Bozukluğu Değişkenleri
Arteriyel hipoksemi (PaO2 / FIO2 300)
Akut oligüri (idrar çıkışının saatte < 0.5 mL/kg
Kreatinin değerinde > 0.5 mg/dL artış
Paralitik ileus
Trombositopeni (trombosit sayısının < 100.000 μL)
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL)
Koagülasyon bozukluğu (Uluslarası normalleştirilmiş oran, International Normalized Ratio, INR) > 1.5, Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) > 60 saniye)

1.3. Sepsis-3 Kılavuzu 2016 Yılı (Enfeksiyon ve Disfonksiyon)

Sepsis patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte 2016 yılı sepsis-3 kılavuzunda konağın enfeksiyona yanıtının patobiyolojisi ve patofizyolojisine dayanarak belirtilen en önemli değişiklik "SIRS" ve "şiddetli sepsis" terimlerinin kaldırılması olmuştur. Böylece sepsis tanımı artık konağın enfeksiyona uygunsuz yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ yetmezliği olarak ifade edilmiştir (Rhodes ve ark., 2016; Carneiro ve ark, 2017). 2016 yılı sepsis klinik kriterleri, şüpheli veya belgelenmiş bir enfeksiyon yanında sıralı organ yetmezliğinin değerlendirilmesinin (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) dikkate alınmasını önermiştir. Sepsis, klinik olarak şüphe edilen veya kanıtlanmış enfeksiyon ve SOFA artışı ≥ 2 olarak tanımlanmaktadır. SOFA, solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal olmak üzere her biri için birer puan olan altı farklı puana dayanmaktadır. Her puan 0- 4 arasındadır. Artan puanlar organ fonksiyon bozukluğunun kötüleştiğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Tablo 4'de SOFA kriterleri verilmiştir (Vincet ve ark., 1996; Vincet ve ark., 1998; Lambden ve ark., 2019).

Tablo 4. SOFA kriterleri 6 sistemde organ yetmezliğini tanımlamaktadır. Her bir sistem için 0-4 puan almaktadır.

Puan	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
PaO2 / FiO2, mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 solunum desteği ile	< 100 solunum desteği ile
Platelet sayısı × 10^9 /L	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirubin, µmol/L	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Kardiyovasküler durum	OAB ≥ 70 mm Hg	OAB < 70 mm Hg	Dopamin < 5 veya Dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5,1-15 veya Epinefrin veya Norepinefrin ≤ 0,1	Dopamin < 5 veya Epinefrin veya Norepinefrin > 0,1
Glaskow Koma Skalası (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Kreatinin µmol/L İdar Çıkışı	110	110-170	171-221	300-440 < 500	> 440 < 200

Sepsis-3 kılavuzunda, sepsis tanısını geliştirmek amaçlı enfeksiyonu olan ayaktan ve acil servis başvurularda hızlı tanı için 'Quick SOFA' (q-SOFA) adı verilen yatak başı puanlama sistemini tanıtılmıştır (Vincet ve ark., 1996; Vincet ve ark., 1998; Lambden ve ark., 2019). qSOFA puanlama

sistemi ile prognoz riskinin saptanması amaçlanmıştır (Carneiro ve ark., 2017). qSOFA kolay, laboratuvar test ihtiyacı gereksinimi olmadan, tekrarlama olanağının sunulduğu bir puanlama sistemi olarak belirtilmiştir (Srzić ve ark., 2016). qSOFA puanlama sistemi Tablo 5'de verilmiştir (Carneiro ve ark., 2017). Ayrıca kılavuzda, ağır sepsis tanımlaması kaldırılmıştır. Septik şok, hipovoleminin yeterli müdahalesine rağmen OAB > 65 mmHg olması, vazopressör tedavi gerektiren hipotansiyon olduğu ve serum laktat seviyesinin > 2 mmol/L olarak yeniden tanımlanmıştır (Singer ve ark., 2016). Sepsis-3 kılavuzunda halen sepsis, ağır sepsis ve septik şok kavramının mevcut olduğu görülmektedir (Desposito & Bascara, 2024). Yıllarca olan ilerlemelere rağmen sepsis ve septik şoktan kaynaklı mortalite halen çok yüksek olup tedaviye rağmen iyileşme gösteren hastalarda bile mortalitenin yüksek olması hastalıkların komplikasyonu ya da organların geri dönüşümsüz olan fonksiyon bozukluğundan kaynaklı olduğu belirtilmiştir. 2016 sepsis-3 önerileri doğrultusunda sepsis ve septik şok tablosunun acil klinik durum olduğu ve en erken dönemde tedavinin başlanması gerektiği belirtilmiştir (Rhodes ve ark., 2016).

Tablo 5. qSOFA ≥2 olması sepsisi tanımlamaktadır.

Puan	**0**	**1**
Solunum sayısı >22/dakika		
Evet		
Hayır		
Mental durum değişikliği (Glasgow koma skalası, GKS< 15)		
Evet		
Hayır		
Sistolik Kan Basıncı (SKB) ≤ 100mmHg		
Evet		
Hayır		

1.4. Sepsis-4 Güncellemesi 2021 Yılı

Sepsis dördüncü güncellemesi 2021 yılında yayınlanmıştır. Sepsis taraması, kaynak tanısı ve tedavi protokolleri için güncellenmiş öneriler sunulmuştur. Mevcut olan ilkeler bir araya getirilmiş böylece tanının doğruluğunun arttırılması, tedavinin zamanında yapılarak iyileşmenin sağlanması hedeflenmiştir. Antimikrobiyal tedavi ve mevcut olan tedavilerin yan etkileri gözden geçirilmiştir. Ayrıca 2021 kılavuzunda, yoğun bakım sonrası ve taburculuk öncesinde kapsamlı bakım üzerinde durulmuş, sosyoekonomik, bilişsel ve duyusal yönden hastalar ele alınmıştır (Evans ve ark., 2021). Sepsis, akut dönemi ve septik şok için tarama aracı ve erken tedavisinde; qSOFA'nın SIRS, Uluslararası erken uyarı puanı (National Early Warning Score, NEWS) (Tablo 6) veya modifiye erken uyarı puanı

(Modified Early Warning Score, MEWS) (Tablo 7) olmadan sepsis ve septik şokun tanısının tek yöntemi olarak kullanılmaması önerilmiştir. Sepsis-4 kılavuzunda tanı ile ilgili güncelleme de olmuştur. Standartize edilmiş sepsis, erken sepsis tarama araçlarının, sepsis tanısı ve bakımını iyileştirdiği ancak bunu sağlayabilecek etkinliği kanıtlanmış bir araç ve stratejinin henüz mevcut olmadığı belirtilmiştir (Evans ve ark., 2021).

Tablo 6. NEWS skoru görülmektedir. Erken uyarı skorlama sistemleri riskli hastaların klinik tablosu kötüleşmesinin erken saptanmasını sağlayan skorlama sistemleridir. NEWS 2017 yılında SpO_2 skala 2 eklenerek NEWS 2 olarak revize edilmiştir (Evans ve ark., 2021; Desposito & Bascara, 2024).

Skor ve Fizyolojik parametre	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**
Solunum sayısı/dk	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO_2 skala 1(%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
SpO2 skala 2(%)	≤ 83	84-85	86-87	≥ 93 Oda havası	93-94 Oksijen +	95-96 Oksijen +	≥ 97 Oksijen +
Oksijen /Oda havası		Oksijen		Oda havası			
SKB (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Kalp hızı atım / dakika	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Bilinç durumu				Uyanık			Sesle ve ağrı ile uyanma, bilinç yok
Vücut ısısı °C	≤ 35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥ 39.1	

Tablo 7. MEWS skoru görülmektedir. Erken uyarı skorlama sistemleri vital bulgulardaki değişikliklerin hızlı ve kantitatif değerlendirilmesine dayanan fizyolojik skorlama sistemleridir (Evans ve ark., 2021; Desposito & Bascara, 2024).

Skor ve Fizyolojik parametre	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**
Solunum sayısı / dakika		≤ 8		9-14	15-20	21-29	≥ 29
Kalp hızı atım / dakika		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 129
SKB (mmHg)	≤	71-80	81-100	101-199		≥ 200	

	70						
İdrar (ml/kg/saat)		< 0.5					
Vücut ısısı °C		≤ 35	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	≥ 38.6	
Bilinç durumu				Uyanık	Sese yanıt	Ağrıya yanıt	Bilinç yok

Sepsis tarama aracı olarak NEWS, qSOFA'dan %13 daha hassasdır. NEWS >3 ise düşük-orta risk olarak değerlendirilir ve klinisyenle yakın servis takibi önerilmektedir. NEWS 5-6 ise orta riskli kabul edilerek sepsis düşünülmeli ve ilk 3 saat içinde acil tedavi başlanılmalıdır. NEWS ≥ 7 ise yüksek risk söz konusudur. Yoğun bakım ünitesine yatırılması ve ilk 1 saat içinde tedavisine başlanılması gerekmektedir (Evans ve ark., 2021).

Klavuz; sepsis hastalarının tespiti için şüpheli enfeksiyonun varlığı, NEWS 2 ve MEWS ≥ 5 olduğunda acil klinik değerlendirme, şüpheli sepsis, sıvı tedavisi, kültür, antimikrobiyal tedavi, laktat seviyesine bakılmasını ve monitörizasyonun yapılmasını önermektedir (Evans ve ark., 2021).

1.5. Sepsis 2024 yılı Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü Sepsis Kılavuzunu (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)

Sepsis, enfeksiyon kaynaklı ve hayatı tehdit bir durumdur. Patofizyolojisi; karmaşık, spesifik semptomları olmayan ve klinik durumun ortaya çıkış şekli çok değişken bir durumdur. Ocak 2024'te NICE kılavuzu, sepsis kaynaklı ağır hastalık veya ölüm riskinin sınıflandırılması için NEWS2'yi (Tablo 7) içerecek şekilde güncellenmiştir. Bu kılavuzda sepsis erken tanı ve tedavisinin ulusal düzeyde standart hale getirilmesinin sağlanması amaçlanmıştır. Enfeksiyon kaynağı araştırılırken, kişinin risk düzeyine göre antibiyotik uygulamasının zamanlamasına ilişkin önerileri içermektedir. Seri laktat ölçümleri, kaynak kontrolü ve antimikrobiyal yönetimin önemi vurgulanmıştır. Bu güncellemede, yetişkinlerde sepsisin ciddi hastalık olduğu veya ölüm riskinin belirlenmesinde NEWS2 puanlarının hesaplanması ve antibiyotiklerin verileceği zaman aralığının belirlenmesi amacı ile kişinin risk düzeyinin belirlenerek, kullanılmasının altı çizilmiştir (Hird & Parker, 2025; Gildea ve ark.; 2024).

2. Sepsisde Sağkalım Kampanyası Sepsis Demetleri

Sepsis, medikal acil bir durumdur. Acil durum planı yapılması gerekliliği söz konusudur. Sepsisde ilk saatlerde yapılan tedavi; aynen çoklu

travma, miyokard enfarktüsü ve inme tablosunda olduğu gibi diğer acil tıbbi durumlara benzer şekilde iyileşmeyi sağlamakla kalmaz hayat kurtarıcıdır. Tedavinin zamanlaması önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda hastane mortalitesi %20-60 olarak verilmektedir. İlk 1 saat içinde yapılan tedavi ile mortalite oranı %20 verilirken, 6. saatten sonra tedavi başlanıldığında bu oran %70'e çıkmaktadır (Kumar ve ark., 2006; Angus ve ark.,2001; Engel ve ark., 2007; Angus, 2010). İnvaziv ve noninvaziv görüntüleme, erken tanı ve farkındalığın artması ile 2000-2012 yıllarında gelişmiş ülkelerde mortalitenin zamanla azaldığı %18-20'ye indiği belirtilmiştir (Kaukanen ve ark., 2014). Sepsis sağ kalım kampanyaları doğrultusunda sepsis demetleri olarak öneriler ile klinisyenler, sepsis hastalarının tedavisine rehberlik etmiştir. Öneriler Barselona'da düzenlenen toplantılarla başlamıştır (Dellinger ve ark., 2013). İlk orijinal öneriler 2004 yılında yayınlanmış (Timsit & Perner, 2016) ve bugüne kadar 2008, 2012, 2016, 2018 ve en son 2021 yılında düzeltmeler yapılmıştır. Bu yenilenmeler kanıta dayalı olarak yapılmıştır (Srzić ve ark., 2016). Sepsisten kurtulma kampanyasının (Surviving Sepsis Campaign, SSC), belli aralıklarla yayınladığı güncellemeler tedavi rehberleri ve tedavi demetlerinin amacı sepsis ve septik şoka bağlı ölümlerin azaltılmasıdır. Tablo 8'de sepsis tedavi kılavuzu olarak bugüne kadar toplamda 5 rehber görülmektedir. İlki 2004 olmak üzere, 2008- 2012- 2016- 2018 yılı sepsiste sağ kalım güncellemeleri verilmiştir (Timsit & Perner, 2016; Jones & Puskarich, 2014; Levy ve ark., 2018). En son olarak 2021 yılının sonunda güncel bilgiler ışığında yeni öneriler sunulmuştur. Bu kılavuzda 93 öneri yer almaktadır. Kanıt düzeyine göre güçlü öneri, zayıf öneri, en iyi uygulama ve tavsiye edilmeyen öneriler olarak belirtilmiştir (Evans ve ark., 2021).

Tablo 8. Sepsisde sağ kalım sepsis demetleri görülmektedir (Timsit & Perner, 2016; Jones & Puskarich, 2014; Levy ve ark., 2018)

2004 yılı için; 6-24 saat içinde hastaların bakımının tamamlanması gerektiği, 2 paket öne sürülmüştür. "Sepsis resüsitasyon paketi" ve "Sepsis yönetim paketi" dir. 6 saatte; hastaneye yatıştan sonra 3 saat içinde geniş spektrumlu antimikrobiyallerin verilmesi, hipotansiyon veya serum laktat > 4 mmol/L ise 20 ml/kg sıvı replasmanı, sıvı replasmanına rağmen OAB < 65 mmHg'de vazopressör tedavi başlanılması, sıvı replasmanına rağmen ve / veya (>4 mmol/L), devam eden hipotansiyonda (septik şok), santral venöz basınç > 8 mmHg olarak korunması önerilmiştir. 24 saatte; glisemik kontrol < 8,3 mmol/L, mekanik ventilasyon hastalarında pik basıncı < 30 cm H2O, vazopressör tedavi devamlı alan hastalarda steroid ve ve rekombinant insan aktive proteinC verilmesi önerilmişti (Timsit & Perner, 2016).
2008 yılında;

2004 yılında önerilen 2 pakete devam edildi. Ek olarak klinisyenler için önerilerde bulunuldu. Klinik araştırmalar ve güncel uygulamalar arasında kanıt gücüne göre önerilerin düzeyi açıklandı (Jones ve Puskarich, 2014).
2012 yılında; Tekrar güncellemeler ile düzenlendi. Paketler 3-6 saat olarak değiştirildi. Amaç daha kısa sürede müdahale idi. 24 saatlik paket artık önerilmiyordu, kaldırılmıştı. 3 saatte; geniş spekturumlu antimikrobiyallerin kullanılması, 3 saat içinde hipotansiyon veya serum laktat > 4mmol/L ise 30 ml/kg kristaloid replasmanı, 6 saatte; ilk sıvı resüsitasyona cevap yok ise hipotansiyon veya laktat > 4mmol/L vazopressör tedavi, santral venöz basınç ve venöz kan oksijen satürasyonu ölçülmesi önerilmişti (Levy ve ark., 2018).
2016 yılında; 32 güçlü öneri, 39 zayıf öneri ve 18 en iyi uygulama söz konusu idi. 3-6 saatlik paketler revizyon almış ve yukarıda verilen 2016 önerileri geçerli olmuştur.
2018 yılında; 3-6 saat birleştirilerek, 1 saat paketi olarak belirtilmiştir 1 saatte; serum laktat > 2 mmol/L (2-4 saat içinde tekrar ölçüm), geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması, hipotansiyon durumunda veya laktat > 4 mmol / L ise 30 ml/kg sıvı resüsitasyonu, OAB > 65 mmHg sıvı replasmanı sonrası vazopressör uygulanması (Levy ve ark., 2018).

Sepsis dördüncü güncelleme; 2021 yılında yayınlananlar;

Tarama ve erken tedavi; qSOFA'nın SIRS, NEWS veya MEWS olmadan sepsis ve septik şokun tanısında tek yöntem olarak kullanılmaması önerilmiştir. Sepsis olduğundan şüphelenilen yetişkinler için kan laktat ölçülmesi, zayıf öneri ve düşük kalitede kanıt düzeyi olarak belirtilmiştir.

Başlangıç resüsitasyonu; sepsis ve septik şok, tıbbi acil durumlar olup, tedavi ve resüsitasyonun hemen başlanmasının önerisi, en iyi uygulama bildirimi olarak kabul edilmiştir. İlk 3 saat içinde 30 mL/kg intravenöz (IV) kristaloid sıvı verilmesi zayıf öneri, düşük kalitede kanıt düzeyi olarak önerilmiştir.

Enfeksiyon tanısı; sepsis veya septik şok şüphesi olan ancak enfeksiyonu teyit edilmemiş yetişkinler için, yeniden değerlendirme alternatif tanıların araştırılması, tanı varsa ampirik antibiyotiklerin kesilmesi en iyi uygulama bildirimi olarak verilmiştir. Septik şok şüphesinde, antimikrobiyal tedavinin, derhal veya tanı konulduktan sonraki 1 saat içinde verilmesi zayıf öneri olarak kabul edilmiştir. Şok düşünülmeden sepsis şüphesi varsa, zaman sınırlı bir hızlı araştırma süreci ve enfeksiyon endişesi devam ederse, sepsisin ilk tanındığı zamandan itibaren 3 saat içinde antimikrobiyallerin verilmesi zayıf öneri, çok düşük kalitede kanıt düzeyi olarak verilmiştir.

Hemodinami yönetimi; salin yerine dengeli kristaloidlerin kullanılması önerilmektedir. Eski kılavuzlar dengeli kristaloidler veya salin önermektedir.

Vazoaktif ajanlar; norepinefrin hala ilk tercih vazopresördür (yüksek düzey kanıt)**,** norepinefrin beklenen terapotik etkiyi göstermediğinde, doz azaltılması ile vazopressin eklenebilir (orta düzey)**.** Alternatif adrenalin eklenebilir (zayıf öneri). Kardiyak disfonksiyon ve yeterli hacim durumuna rağmen devam eden hipoperfüzyon bulguları ile görülen şokta, norepinefrine dobutamin eklenmesi zayıf öneridir. Levosimendan kullanılmasının uygunluğu zayıf öneri, düşük kalitede kanıt düzeyi olarak verilmiştir.

Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi; yeni kılavuz, sepsis ilişkili solunum yetmezliği olan erişkinlerde, non-invaziv ventilasyon yerine yüksek akımlı nazal oksijen tedavisinin kullanılmasını zayıf öneri, düşük kalitede kanıt düzeyi olarak vermiştir.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO); sepsis kaynaklı şiddetli akut respiratuar distres sendromu (ARDS)'li yetişkinler için, mekanik ventilasyon başarısız olduğunda veno-venöz (VV) ECMO kullanılması zayıf öneri, düşük kalitede kanıt düzeyi olarak verilmiştir.

Ek olarak; kılavuzlar, C vitamininin sepsis veya septik şok tedavisinde kullanılmamasını zayıf öneri olarak kabul etmekte, polimiksin B ile hemoperfüzyon kullanımı zayıf öneridir. Kan temizleme teknikleri için yeterli kanıt yoktur. Septik şokta ve vazopresör tedavi ihtiyacı olanlara hidrokortizon 200 mg/gün, 6 saatte bir 50 mg veya sürekli infüzyon olarak uygulanması zayıf öneri olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal tedaviye ne zaman başlanacağına karar vermede, tek başına klinik değerlendirmeye kıyasla, prokalsitonin klinik değerlendirme kullanımında zayıf öneri, çok düşük kalitede kanıt düzeyi olarak verilmiştir. Hastaneden taburcu olduktan sonra hastaların bilişsel, fiziksel ve duyusal değerlendirilmelerinin beraberinde takiplerinin yapılmasına yer verilmiştir (Evans ve ark., 2021).

3. Günümüzde Sepsis İçin Öneriler

Günümüzde sepsis kaynaklı ölümler tüm dünyada halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Rudd ve ark., 2020). Yukarıda belirtildiği gibi 1991 yılından beri resmi olarak tanımlanmış, yapılmış birçok kanıta dayalı çalışmalar eşliğinde sepsis ve septik şok konusunda farkındalığımız ile birlikte uygulanan tanı ve tedavi kriterleri önemli derece

geliştirilmiştir (Carvey & Glauser, 2025). Şu anda önemli güncel bilgiler aşağıda özet bir şekilde toparlanmıştır.

3.1. Sepsis patofizyolojisi

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan düzensiz konak yanıtının sonucu, ortaya çıkan hayatı tehdit eden bir organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Singer ve ark., 2016). Patogenez halen tam olarak net olmamakla birlikte klinik tedavi enfeksiyonu kontrol altına alarak, organ fonksiyonlarının korunmasını kapsamaktadır. Bu durum daha uzun süreli hastane yatışı ile prognozun olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. İmmün sistemdeki mekanizmalar mekanizmaların anlaşılması hastalığın önlenmesi ve tedavisi açısından önem taşımaktadır. Sepsiste, konakçı doğuştan ve sonradan bağışıklık sisteminde rol oynayan patojen ilişkili moleküler modeller (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler modeller (DAMP), tanındığında bağışıklık tepkimesi başlamış olur. İnflamatuvar hücreler artarak, sitokinler salınır ve komplemanlar aktive olur. Pro-inflamatuvar tepkilerin artması, anti-inflamatuar tepkileri şiddetlendirebilir. Sepsis başlangıcından sonra hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar yanıtlar hızla tetiklenir. Pro-inflamatuar yanıtın baskınlığı ile erken evrede hiperinflamasyon görülür. Bu dönem aşırı "sitokin fırtınası" olarak belirtilir. Bu dönemde erken ölümler görülür. Çoklu organ fonksiyon bozukluğu oluşur. Ters olarak anti-inflamatuar yanıtın baskınlığı sonucunda sekonder enfeksiyonlar görülür. Bu durum kötü prognoza zemin hazırlar. Sepsiste immünsüpresyon altında yatan mekanizmalar, hücrelerin işlev bozukluğu, anti-inflamatuvar mediatörlerin salgılanması, öncelikli olarak nötrofiller, T lenfositleri, B lenfositleri, makrofajlar ve dendritik hücreler ile ilgili immün kontrol noktalarının ekspresyonudur (Gao ve ark., 2025). Sepsis, ileri yaş, bağışıklığın baskılanması (örneğin kanser, böbrek veya karaciğer yetmezliği, asplenizm, otoimmün hastalıklar), diyabetes mellitus, obezite ve daha önce hastaneye yatış öyküsü ile artan morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Long ve Gottlieb, 2025).

3.2. Sepsis Tarama Araçları

SIRS, NEWS ve MEWS gibi geleneksel sepsis tarama araçları sepsis erken teşhisi için pratik olmaya devam etmekte fakat qSOFA ve sepsis tahmin modellerinin kullanımı devam eden bir tartışma konusu olmaktadır (Carvey & Glauser, 2025).

3.3. Laktat Klirenci ve Kapiller Dolum Zamanı

Amerikan Acil Tıp Uzmanları Koleji (American College of Emergency Phycsicians, ACEP), sepsis için devam eden IV sıvı tedavisinin resüsitasyona rehberlik amacı ile serum laktat düzeylerinin kullanılmaması gerektiğini, kanıtların yetersiz olduğunu gösteren klinik bir politikası yayınlamıştır (Spiegel ve ark., 2019). Septik şok için resüsitasyon amaçlı kesin bir ölçütün olmadığı, fakat laktat klirensi ve kapiller dolum zamanı ancak potansiyel yaklaşımlar olabilmektedir (Carvey & Glauser, 2025)

3.4. Antibiyotik Tedavisi

Ferrer ve ark. yaptıkları çalışmada ciddi sepsis ve septik şok tablosunda antibiyotik tedavisinin her 1 saatlik gecikmesinin mortalite de artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Sepsis tarama araçları kullanılarak, akut bir bakteriyel süreç şüphesi varlığı durumunda sepsis ve / veya septik şok klinik tablosunda, 3 saat içinde " geniş " bir antimikrobiyal tedaviye başlanılmalıdır (Carvey & Glauser, 2025; Ferrer ve ark. 2014).

3.5. Sepsis ve Septik Şokta Resüsitasyonda Tercih Edilen İntravenöz Sıvı Tedavisi

İlk 3 saati içinde 30 mL/kg kristaloid (normal salin yerine laktatlı ringer tercih) uygulanmalı, sıvı yüklenmesini önlemek için erken vazopressör kullanılabilir.

3.6. Vazopressör Tedavisi

OAB > 65 mmHg'ye ulaşması için 30 ml/kg kristaloid sıvı bolusu erken vazopressör kullanımı; norepinefrin , vazopressin ve altta yatan kalp fonksiyon bozukluğu şüphesi yoksa epinefrin ile devam edilen bir algoritma (dobutamin düşünülmeli) uygulanabilir.

3.6. Steroid Tedavisi

HYPRESS (The Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock) randomize klinik çalışmada, septik şokun önlenmesinde, hidrokortizonun plaseboya göre 14 gün içinde septik şok tablosuna ilerleme riskini azaltmadığını göstermiştir (Keh ve ark., 2016). Vazopressör tedavi devamı düşünülen sepsis hastalarında, hemodinamik stabiliteyi iyileştirmek için kortikosteroid uygulanması önerilmekle birlikte, septik şoku önlemede net bir faydası gösterilememiştir (Carvey & Glauser, 2025).

3.7. Vitamin-C Tedavisi

C vitamininin sepsis hastalarında, mortaliteyi artırabileceği ek tedavi uygulamaları açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmasının gerektiği vurgulanmaktadır (Evans ve ark., 2021; Carvey & Glauser, 2025).

3.8. Albümin Tedavisi

Sepsis hastalarında yüksek miktarda kristaloid sıvının gerektiği veya hipoalbuminemi mevcut ise albümin tedavisi verilebileceği önerilmektedir (Carvey & Glauser, 2025).

3.9. Protein C Tedavisi

Septik şok hastalarında rekombinant insan aktive protein C tedavisine yönelik bir öneri bulunmamaktadır (Carvey & Glauser, 2025).

3.10. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

Sıvı resüsitasyonu, vazopressörler tedaviye rağmen, tedavinin yetersiz kaldığı durumda hayat kurtarıcı olarak devam eden hipotansiyon ve kalpte fonksiyonda bozukluk olan septik şok hastalarında venoarteriyel (VA-ECMO) kullanılması önerilmektedir (Carvey & Glauser, 2025).

SONUÇ

Sonuç olarak, sepsis resüsitasyonunun amacı oksijen dağıtımının arttırılması, kanın oksijen içeriğinin korunması, ortalama arter basıncının arttırılması ile doku perfüzyonunun hızla sağlanmasıdır. Sıvı tedavisi, vazopressör tedavi, kan transfüzyonu ile resüsitasyonun hedeflerine ulaşılmaya çalışılır.

Öneriler

- Sepsis, hayatı tehdit eden, medikal acil durumdur.
- Antimikrobiyal tedavi mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Çünkü zaman geçtikçe, artan mortalite söz konusudur.
- Resüsitasyon hedefleri arasında OAB $\geq$ 65 mmHg olmalıdır.
- İntravenöz sıvı tedavisi resüsitasyonda önemli bir yere sahiptir. Salin ve dengeli kristaloidler iyi bir seçim olabilmektedir.
- Norepinefrin ilk seçenek vazopressördür. Hipotansiyon devam ediyor ise vasopressin, eğer gerekiyorsa ardından epinefrin düşünülebilir.
- Refrakter septik şok tablosu mevcut ise hidrokortizon ve fludrokortizon gibi steroidler tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

Angus, D. C. (2010). The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? Jama, 304(16), 1833-1834. https://doi.org/ 10.1001/ jama.2010.1546

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med, 29(7), 1303-1310.

Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A.,Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest, 101(6), 1644-1655. https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644

Buchman, T. G., Simpson, S. Q., Sciarretta, K. L., Finne, K. P., Sowers, N., Collier, M.,…Kelman, J. A. (2020). Sepsis Among Medicare Beneficiaries: 1. The Burdens of Sepsis, 2012-2018. Crit Care Med, 48(3), 276-288. https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004224

Carneiro, A. H., Póvoa, P., & Gomes, J. A. (2017). Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. Rev Bras Ter Intensiva, 29(1), 4-8. https://doi.org/10.5935/0103-507x.20170002 (Original work published Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you.)

Carvey, M., & Glauser, J. (2025). The Management of Severe Sepsis and Septic Shock: A Novel Update and Bedside Reference Guide. Current Emergency and Hospital Medicine Reports, 13. https://doi.org/ 10.1007/s40138-025-00310-4

Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J.,Levy, M. M. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 32(3), 858-873. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R.,Vincent, J. L. (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med, 34(1), 17-60. https://doi.org/10.1007/s00134-007-0934-2

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M.,Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med, 41(2), 580-637.

Desposito, L., & Bascara, C. (2024). Review: sepsis guidelines and core measure bundles. Postgrad Med, 136(7), 702-711. https://doi.org/ 10.1080/00325481.2024.2388021

Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S.,Reinhart, K. (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med, 33(4), 606-618. https://doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7

Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C.,Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med, 47(11), 1181-1247. https://doi.org/ 10.1007/s00134-021-06506-y

Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P.,…Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med, 42(8), 1749-1755. https://doi.org/10.1097/ccm. 0000000000000330

Gao, X., Cai, S., Li, X., & Wu, G. (2025). Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, biomarkers and immunotherapy. Front Immunol, 16, 1577105. https://doi.org/10.3389/ fimmu. 2025. 1577105

Gildea, A., Mulvihill, C., McFarlane, E., Gray, A., & Singer, M. (2024). Recognition, diagnosis, and early management of suspected sepsis: summary of updated NICE guidance. Bmj, 385, q1173. https://doi.org/10.1136/bmj.q1173

Hird, C., & Parker, M. (2025). Suspected sepsis: patient assessment and management in the emergency department. Emerg Nurse, 33(3), 34-41. https://doi.org/10.7748/en.2025.e2221

Jones, A. E., & Puskarich, M. A. (2014). The Surviving Sepsis Campaign guidelines 2012: update for emergency physicians. Ann Emerg Med, 63(1), 35-47. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.08.004

Kaukonen, K. M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. Jama, 311(13), 1308-1316. https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637

Keh, D., Trips, E., Marx, G., Wirtz, S. P., Abduljawwad, E., Bercker, S.,…Brunkhorst, F. M. (2016). Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The

HYPRESS Randomized Clinical Trial. Jama, 316(17), 1775-1785. https://doi.org/10.1001/jama.2016.14799

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S.Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med, 34(6), 1589-1596. https://doi.org/10.1097/01.Ccm.0000217961.75225.E9

Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., & Francois, B. (2019). The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care, 23(1), 374. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7

Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med, 44(6), 925-928. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D.,…Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 31(4), 1250-1256. https://doi.org/10.1097/01.Ccm.0000050454.01978.3b

Long, B., & Gottlieb, M. (2025). Emergency medicine updates: Management of sepsis and septic shock. Am J Emerg Med, 90, 179-191. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2025.01.054

Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R.,Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med, 43(3), 304-377. https://doi.org/ 10.1007/ s00134-017-4683-6

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R.Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet, 395(10219), 200-211. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M,Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama, 315(8), 801-810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

Spiegel, R., Farkas, J. D., Rola, P., Kenny, J. E., Olusanya, S., Marik, P. E., & Weingart, S. D. (2019). The 2018 Surviving Sepsis Campaign's Treatment Bundle: When Guidelines Outpace the Evidence Supporting Their Use. Ann Emerg Med, 73(4), 356-358. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.06.046

Srzić, I., Nesek Adam, V., & Tunjić Pejak, D. (2022). Sepsis Definition: What's New In The Treatment GuidelineS. Acta Clin Croat, 61(Suppl 1), 67-72. https://doi.org/ 10.20471/acc .2022.61. s1.11

Timsit, J. F., & Perner, A. (2016). Sepsis: find me, manage me, and stop me! Intensive Care Med, 42(12), 1851-1853. https://doi.org/10.1007 /s00134-016-4603-1

Vincent, J. L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M.,…Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med, 26(11), 1793-1800. https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016

Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H.,hijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med, 22(7), 707-710. https://doi.org/10.1007/bf01709751

SİFİLİS YÖNETİMİNDE LABORATUVARIN ROLÜ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Selçuk TÜRKEL

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Aksaray Üniversitesi, Aksaray/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5392-8679
- Mail: selcukturkel@gmail.com

GİRİŞ

Treponema pallidum subsp. *pallidum* tarafından oluşturulan sifilis, hem klinik seyir hem de tanı izlem zorlukları olan sistemik bir enfeksiyondur. İnsanlar dışında bir rezervuarı olmaması, organizmanın kültürde üretilmesinin oldukça zor olması ve immun sistem etkileşiminin karmaşıklığı, laboratuvar açısından önemli sınırlar doğurmaktadır (Talhari ve ark., 2025). Tarihsel olarak 15. yüzyılda etkenin bulaşmasında frenklerin yani Fransız askerlerinin rol oynadığı saptandığından dolayı hastalık frengi olarak adlandırılmıştır (Forrestel ve ark., 2020). Son yıllarda sifilis olgularında artış gözlenmekte; özellikle primer-sekonder sifilis ve konjenital sifilis insidansında yükselişler bildirilmekte, bu da erken tanı, uygun tedavi ve etkili izlem stratejilerinin önemini artırmaktadır (Xiong ve ark., 2023). Bu bağlamda laboratuvar testleri, yalnızca tanıda değil, tedavi yanıtının izlenmesinde, relapsların erken tespitinde, epidemiyolojik izlemede ve halk sağlığı müdahalelerinin yönlendirilmesinde kilit rol oynar.

Bu bölümde sifilis tanısında ve tedavi takibinde, laboratuvar yöntemlerinin prensipleri ve sınırlılıkları, ardından tanı algoritmaları ve güncel gelişmeler ve son olarak ileri yaklaşımlar ele alınacaktır.

1. Genel Bilgiler

1.1 Morfolojik özellikler

Treponema pallidum subsp. *pallidum,* sifilis etkeni olan ince, sarmal (spiroket) biçimli bir bakteri olup uzunluğu yaklaşık 6–15 μm, çapı ise yaklaşık 0,1–0,2 μm arasındadır. Işık mikroskopisinde normal boyama ile görünmeyip koyu alan mikroskopisi ile gözlenebilir. Hücre yapısı iki membran (sitoplazmik ve dış membran) içerir ve aralarında ince bir peptidoglikan tabakası bulunur. Dış membran, tipik Gram-negatif bakterilerin dış zarlarında bulunan lipopolisakkarit içermez ve protein yoğunluğu oldukça düşüktür. Bu durum bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olur. Hareketi, hücrenin içine yerleşmiş periplazmik flagella ile sağlanır. Bu flagellalar, uzunlamasına eksen etrafında dönüş, bükülme ve esneme hareketleriyle bakterinin "tornavida" benzeri hareket etmesine olanak sağlar (LaFond and Lukehart, 2006). Bakterinin metabolik kapasitesi çok sınırlıdır. TCA döngüsü ve elektron taşıma zinciri genellikle yoktur. Yalnız glikoliz yolu çalışır ve amino asit, yağ asidi, nükleotid ve birçok koenzim sentezi için gerekli yollar eksiktir, bu yüzden konakçıya bağımlıdır (Radolf ve ark., 2006). Laboratuvar şartlarında çoğu zaman tavşan testis dokusu gibi özel sistemlerde

çoğaltılır ve üretilmesi çok zordur. Jenerasyon süresi uzun olup yaklaşık 30-33 saattir. Bu özellikler, *T. pallidum'*un gizli patojen olarak tanımlanmasına neden olur ve düşük yüzey antijen ekspresyonu ile bağışıklık sistemi tarafından kolayca tanınmadan saklanabilir (Edmondson&Norris, 2021). *T.pallidum* subsp. *pallidum* diğer patojenik aile üyeleri olan *T.pallidum* subsp. *pertenue, T.pallidum* subsp. *carateum* ve *T.pallidum* subsp. *endemicum* ile %90 oranında DNA benzerliği gösterir. Bu bakterilerin sebep olduğu yaws, pinta, endemik sifilis ya da bejel gibi klinik tablolarda, serolojik testlerde çapraz reaksiyonlar görülebilir (Radolf ve ark., 2006).

1.2 Bulaş Yolları ve Diğer Enfeksiyonlarla Birliktelik

Sifilis, birincil olarak enfekte kişinin açık mukokutanöz lezyonlarıyla (ülser, şankr) doğrudan vajinal, anal veya oral cinsel temas yoluyla bulaşır. Ayrıca vertikal yolla anneden fetüse veya doğum esnasında aktif lezyonla temas sonrası bebeğe geçebilir. Konjenital sifilis önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kan yolu ile bulaş (kan transfüzyonu, nadiren organ transplantasyonu) günümüzde tarama ile çok nadir hale gelmiştir (Salomè, ve ark., 2024). Dünya çapında her yıl bir milyondan fazla gebe kadının etkenle karşılaştığı ve yaklaşık üçte birinde de erken doğum veya istenmeyen yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir. Sifilisin geri kalmış ve az gelişmiş coğrafyalarda sıklıkla heteroseksüel ilişki yoluyla, gelişmiş ülkelerde ise homoseksüel erkekler arasında bulaştığı bildirilmektedir.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, sifilis ile diğer cinsel yollarla bulaşan bakteriyel veya viral etkenlerin birlikteliğinin sık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle sifilis tarama testlerinde sistematik olarak diğer etkenlere de bakıldığında yüksek oranlarda ikincil enfeksiyonlar da saptanmıştır. Örneğin bir merkez çalışmasında sifilis tanılı hastaların yaklaşık %30'unda eş zamanlı başka bir cinsel yolla bulaşan hastalık etkeni tespit edilmiştir. Sifilis ile klamidya, gonore ve insan immun yetmezliği virüsünün [human immunodeficiency virus (HIV)] birlikteliğinin anlamlı olduğu bildirilmektedir (Ford ve ark., 2024; Sforza ve ark., 2025). Ayrıca, sifilise ait mukozal lezyonların ve inflamasyonun HIV bulaş riskini artırdığı bu nedenle hem bireysel hasta tedavisinde hem de halk sağlığı temelli tarama algoritmalarında eş zamanlı HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan etkenlerin taranması ve erken tedavinin önemi vurgulanmaktadır. Şüpheli veya doğrulanmış sifilis vakalarında kapsamlı enfeksiyon etkenlerinin taranması ve eş zamanlı yönetim önerilmektedir. Hamilelerde ise erken ve yineleyen antenatal taramalar ve erken tedavi ile konjenital geçişin önlenmesi

amaçlanmış ve konjenital sifilis vakaları belirgin oranda azalmıştır (Hufstetler ve ark., 2024; Salomè, ve ark., 2024).

1.3 Hastalığın Epidemiyolojisi

Sifilis, dünya genelinde yeniden artış eğilimi gösteren önemli bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2022 yılında 15–49 yaş aralığındaki erişkinlerde yaklaşık 8 milyon yeni sifilis vakası bildirilmiş olup, küresel aktif prevalans %0,6 civarındadır (WHO, 2025). Homoseksüel bireylerde yapılan son meta-analizlerde prevalansın ortalama %10,4, insidansın ise yılda 76,4 vaka/1000 kişi düzeyinde olduğu bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2024). Avrupa Birliği ve Avrupa Ekonomik Alanı ülkelerinde 2023 yılında toplam 41051 doğrulanmış sifilis vakası kaydedilmiş ve bu durum 100000 kişide yaklaşık 9,9 vaka oranına karşılık gelmiştir (ECDC, 2024). Vakaların büyük çoğunluğu özellikle homoseksüel erkek grubunda görülmektedir. Dünya genelinde her yıl bir milyondan fazla gebe kadının enfekte olduğu, bunların yaklaşık üçte birinde erken doğum eylemi veya istenmeyen yan etkilerin yaşandığı rapor edilmiştir. Sifilisin az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla heteroseksüel ilişki, gelişmiş ülkelerde erkek erkeğe ilişki sonucu bulaştığı bildirilmektedir.

Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı'nın 2023 verilerine göre 3646 doğrulanmış sifilis vakası bildirilmiştir. COVID-19 pandemisi döneminde bildirilen vaka sayılarında geçici bir düşüş yaşansa da 2021 sonrası yeniden artış gözlenmiştir. Türkiye için bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer alan sifilisin insidansı 2020'den 2023'e kadar sırasıyla 100000'de 2,58; 3,29; 4,15 ve 4,27 olarak giderek artan oranlarda raporlanmıştır (HSGM, 2024). Ayrıca Türkiye'de HIV pozitif bireylerde sifilis seroprevalansı %7,6–19,5 arasında değişmektedir ve olguların çoğu asemptomatik olarak seyretmektedir (Kömür ve ark., 2024). Tüm bu verilere dayanarak hem dünya genelinde hem de Türkiye'de sifilisin kontrolü için risk gruplarına odaklanmış tarama programlarının ve erken tanı stratejilerinin güçlendirilmesi gerekliliği açıktır.

1.4 Klinik Bulgular ve Tedavi

Sifilis, *T. pallidum* subsp. *pallidum* tarafından oluşturulan kronik sistemik bir enfeksiyondur ve klasik olarak primer, sekonder, latent ve tersiyer olmak üzere dört klinik dönemde seyreder. Primer dönem, enfeksiyondan yaklaşık 10-90 gün (ortalama 3 hafta) sonra, genellikle genital bölgede tek, ağrısız, sert kenarlı bir ülser (şankr) ve bölgesel lenfadenopati ile karakterizedir. Ülser genelde temiz tabanlı ve 1-2 cm boyutlarındadır. Ülser,

genellikle genital bölgede görülür ancak temasa göre farinks, anüs gibi farklı bölgelerde de saptanabilir. Lezyonlar genellikle birkaç hafta içinde spontan olarak iz bırakmadan iyileşir, ancak bakteriyemi gelişmesiyle hastalık sekonder döneme ilerler. Sekonder sifilis, sistemik yayılımın göstergesi olup, özellikle gövde, el içi ve ayak tabanında simetrik makülopapüler döküntü, mukozal plaklar, kondiloma lata, genel lenfadenopati, ateş, boğaz ağrısı ve saç dökülmesi (alopesi sifilitika) gibi çok sayıda bulguyla seyreder (Talhari ve ark., 2025). Tedavi edilmezse enfeksiyon latent döneme girer ve bu dönemde serolojik testler pozitif kalırken klinik bulgu görülmez. Latent dönem, erken latent (<1 yıl) ve geç latent (>1 yıl) olarak sınıflandırılır (CDC, 2021). Hastalığın bulaştırıcı olduğu süreçler; primer, sekonder ve erken latent evrelerdir (Hook, 2017). Hastaların yaklaşık üçte birinde, tedavisiz kalan olgularda yıllar sonra tersiyer sifilis gelişebilir. Bu evrede kardiyovasküler (özellikle sifilitik aortit), nörolojik (nörosifiliz, tabes dorsalis, genel paralizi) ve granülomatöz lezyonlar görülebilir (6). Nörosifilis her dönemde ortaya çıkabilen, santral sinir sistemini tutan formdur ve menenjit, optik nörit, kraniyal sinir tutulumu gibi klinik tablolarla seyredebilir (Talhari ve ark., 2025; CDC, 2021; French, 2007).

Konjenital sifilis, anneden fetusa transplasental yolla ya da doğum sırasında bulaş ile meydana gelen bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun fetusa geçme riski, annenin sifilis evresine göre değişir: primer/sekonder evrede geçiş oranı daha yüksek iken, latent evrelerde bu risk azalır. Klinik yelpaze oldukça geniştir. Bazı yenidoğanlar asemptomatik doğarken, diğerleri intrauterin büyüme kısıtlılığı, prematürite, hepatosplenomegali, anemi, kemik lezyonları, sifilitik rinit, cilt döküntüleri, merkezi sinir sistemi tutulumu gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Eğer teşhis ve tedavi gecikirse, geç konjenital sifilise ait Hutchinson dişleri, interstisyel keratit ve işitme kaybı gelişebilir (Aguero-Sena, 2019).

Hastalığın tedavisinde penisilin kullanılır. Erken dönem sifiliste tek doz, geç dönem sifiliste üç doz (haftada 1) benzatin penisilin G uygulanır. Geç dönemde 18-20 milyon ünite kristalize penisilin G, günde dört kez bölünmüş dozlarda iki hafta süre ile kullanılmalıdır. Gebelikte de tedavide penisilin G kullanılır. Allerji durumunda desensitizasyon yapılmalıdır. Tedavi başarısı serolojik olarak nontreponemal testlerle titre düşüşü olarak mutlaka takip edilmelidir (CDC, 2021).

2. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

2.1 Direkt Tanı Yöntemleri

Direkt tanı yöntemleri, serolojik testlerden farklı olarak organizmayı, antijenini veya genetik materyalini doğrudan saptamaya yönelik testleri kapsar ve özellikle primer/konjenital vakalarda seroloji negatif iken kesin tanı koymak için hayati önemdedir. Klasik olarak karanlık alan mikroskopisi primer lezyon sıvısından canlı spiroketlerin morfolojisini ve motilitesini göstererek hızlı ve özgül bir tanı sağlar. Yapılan çalışmalarda primer lezyonlardan direkt mikroskopi ile yapılan incelemenin duyarlılığın yüksek (çoğu çalışmada %73–100 aralığında) olduğu, ancak örnekleme, karanlık alan mikroskobu/tecrübeli uzman bağımlılığı nedeniyle uygulama kısıtlılığı bulunduğu bildirilmiştir (Theel ve ark., 2020). Doğrudan floresan antikor testi (DFA-TP), sabitlenmiş klinik örneklerde karanlık alan ile benzer veya daha iyi duyarlılık gösterebilir ancak onaylı ticari kit piyasada olmayışı ve laboratuvar validasyonu gerekliliği nedeniyle kullanım nerdeyse terk edilmiştir.

Primer ülser, kondiloma lata veya yeni doğan kan örnekleri gibi numunelerde etkenin genetik materyalinin gösterilebildiği moleküler teknikler, 1990'ların başından itibaren kullanıma girmiştir. Mikroskobik yöntemler kadar duyarlı olmasına rağmen diğer cinsel yolla bulaşan etkenlerde kullanıldığı kadar yaygın kullanıma girmemiştir. Özellikle serolojinin negatif olabileceği erken enfeksiyon, konjenital veya nörosifilis ayırımlarında teşhis doğrulayıcı rol oynar. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration =FDA) tarafından onaylı bir test günümüzde mevcut değildir (Papp ve ark., 2024). Bu nedenle laboratuvar uygulamalarında testin laboratuvar validasyonu ve kalite kontrol uygulamaları dikkatle yapılmalıdır.

Son olarak, *T. pallidum'*un uzun süre kültürde üretilememesi klasik tıbbi öğretinin bir parçası iken, 2018'den sonra yayımlanan protokoller ve 2020–2025 dönemi yöntem geliştirme çalışmalarında hücre-kültürü ile in vitro çoğaltma yöntemleri tanımlanmıştır. Bu gelişme hem yeni test geliştirme hem de moleküler araştırmalar açısından yeni fırsatlar sunabilir (Edmondson ve ark., 2025).

2.2 Serolojik Tanı Yöntemleri

Treponema pallidum'un Schaudinn ve Hoffmann tarafından 1905'te tanımlanması ve hemen ardından 1906'da Wassermann tarafından ilk serolojik testin yapılması ile serolojik tanı süreci başlamıştır. Wassermann

reaksiyonunda kullanılan antijenlerin daha sonra "kardiyolipin" (lipoid) olarak tanımlanması güncel nontreponemal testlerin biyokimyasal temelini oluşturmuştur (Tampa ve ark., 2014).

Klinik rutinde kültüre edilememesi ve lezyon materyalinden direkt tanının her durumda uygulanamaması nedeniyle seroloji hem tarama hem de tedavi takibi için temel laboratuvar aracı olmaktadır. Özellikle asemptomatik olgular ve antenatal tarama için seroloji vazgeçilmezdir. Ayrıca nontreponemal test titrasyonları tedaviye yanıtın izlenmesinde klinik pratikte çok yaygın kullanılır. Ancak treponemal testlerin çoğu ömür boyu pozitif kalabildiğinden tek başına aktif enfeksiyonun gösterilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılamazlar (Cao ve ark., 2023). Serolojik test sonuçları hastanın direkt olarak humoral bağışıklık durumuyla ilişkili olduğundan, humoral bağışık yanıtın gelişmediği erken evrelerde veya bağıklığın baskılandığı durumlarda negatif olabilir. Şankr geliştiği dönemde (temastan 2-4 hafta sonra) nontreponemal testler pozitifleşmeyebilir, ilerleyen süreçte reaktif hale gelmesi beklenir. Etkene spesifik IgM yanıtı ikinci hafta, IgG ise dördüncü haftanın sonunda yani nontreponemal antikorlardan daha erken oluşmaktadır (Satyaputra ve ark., 2021). Serolojik testler, nontreponemal ve treponemal olmak üzere iki grupta incelenir.

2.2.1 Nontreponemal Testler

Nontreponemal testler; hedef olarak kardiyolipin-lesitin-kolesterol içeren lipoid antijenine karşı oluşan ve hastalık etkenine özgül olmayan anti-lipoid antikorları flokülasyon aglütinasyon yöntemiyle tespit eder. Kullanım sıklığına göre sırasıyla Rapid plasma reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), Unheated serum reagin (USR), ve Toluidine red unheated serum test (TRUST) nontreponemal testlerdir. Bu testler genelde tarama amaçlı kullanılır, ulaşımı kolay ve düşük maliyetlidir. Konak hücrelerinin hasar gördüğü durumlarda ortaya çıkan lipoidal antijenler, hücresel hasara neden olan diğer enfeksiyon hastalıkları, aşılama, otoimmün hastalıklar, gebelik, damar içi ilaç kullanımı ve ileri yaş gibi birçok durumda da oluşacağından, nontreponemal testler pozitif olabilir. Hastalık prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranı artabilir. Hastalığın primer döneminde veya prozon fenomeni nedeniyle yalancı negatiflik te mümkündür (CDC, 2021).

Bu testler hastalık aktivitesini ve tedavi etkinliğini kantitatif olarak izlemeye uygundur. Duyarlılıkları klinik evreye göre değişir. Erken aşamada negatif olabilir ancak sekonder aşamada duyarlılık en yüksek düzeydedir

(Satyaputra ve ark., 2021). Tedavi takibinde klinikte kabul edilen kriter genellikle dört kat (iki dilüsyon) titre düşüşüdür. Titre artışı akut enfeksiyon veya tedavi yetersizliğini düşündürür ancak takipte aynı laboratuvarda ve aynı tip testin kullanılması önemlidir. Farklı nontreponemal testlerin titreleri birbirleri ile karşılaştırılmamalıdır (CDC, 2021). Başarıyla tedavi edilmesine rağmen hastaların %15-25 kadarında serolojik titre düşüşü görülememektedir ve bu durum serofast reaksiyon olarak adlandırılır (Hook, 2017). Nörosifilis şüpheli olgularda beyin omurilik sıvısından treponemal olmayan testlerden sadece VDRL çalışılabilir. Pozitif sonuç anlamlı olmakla birlikte negatif test sonucu nörosifilis tanısını dışlatmaz (CDC, 2021).

2.2.2 Treponemal Testler

Treponemal testler doğrudan *T. pallidum'*e özgü antijenlere karşı oluşan antikorları tespit eder. Saflaştırılmış etkene ait protein antijenleri (Tp15, Tp17, Tp47, vb) kullanılarak IgG ve IgM yapısında etkene özgü sifilis antikorları araştırılır. Test sonuçları kalitatif olarak pozitif/negatif şeklinde raporlanır. Treponemal IgM genellikle daha erken, IgG daha sonra ortaya çıkar ve treponemal IgG genelde tedavi sonrası yıllarca devam edebilir. Bu nedenle treponemal test pozitifliği geçmiş enfeksiyon ile aktif enfeksiyonu ayırt etmez (Park ve ark., 2019; CDC, 2021).

Doğrudan *T. pallidum'*e karşı oluşan treponemal antikorları farklı serolojik yöntemlerle saptayan birçok test bulunmaktadır. Floresan treponemal antikor absorbsiyon testi (FTA-ABS), *T. pallidum* partikül aglütinasyon testi (TPPA), *T.pallidum* hemaglütinasyon testi (TPHA), *T.pallidum* mikroaglütinasyon testi (MHA-TP), *T.pallidum* enzim immünoassay (TP-EIA) ve *T.pallidum* kemolüminesans immünoassay (CLIA) treponemal testlerin başlıca kullanılanlarıdır (İsmail ve ark., 2025). TP-EIA ve CLIA testleri günlük test sayısının çok yüksek olduğu büyük laboratuvarlarda tam otomatize tarama testleri olarak kullanılırlar. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri TPPA ve FTA-ABS ile benzer bulunmuştur (CDC, 2021). TPPA hem uygulama kolaylığı hem de yüksek duyarlığı ile diğer manuel treponemal testlerin (MHA-TP, TPHA ve FTA-ABS) yerini almaya başlamıştır. Erken dönem sifilisde TPPA'nın ve FTA-ABS'nin duyarlılığı sırasıyla %95 ve %78, özgüllükleri ise %100 olarak saptanmıştır (Park ve ark., 2019). FTA-ABS testi için floresan mikroskop gerekliliği, testin pahalı oluşu ve sonuçların subjektif oluşu TPPA'ya göre dezavantajlarıdır. Bu nedenle uyumsuz treponemal ve nontreponemal test sonuçları ile karşılaşıldığında alternatif test olarak TPPA ön plana çıkmaktadır (Hook, 2017).

Treponemal tam otomatize EIA veya CLIA testleri ile yüksek kantitatif pozitiflik saptandığında ilave ikinci bir treponemal test uygulamasına gerek olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Fakile ve ark., 2019). Literatürde yüksek EIA indeks değerlerinin doğrulama gereksinimini azaltabileceği yönünde çalışmalar olsa da bu strateji genellikle rehberlerce önerilmemektedir. Doğrulama adımının atlanması potansiyel hatalı pozitif sonuç riskini artırabilir. Laboratuvarlar hasta popülasyonlarını göz önünde bulundurarak kendi kullandıkları EIA veya CLIA kitlerinin pozitiflik indeksleri ile kendi doğrulama çalışmalarını yapmalıdır (Papp ve ark., 2024).

T.pallidum Anti-treponemal IgM saptayan yöntemler, EIA, CLIA, FTA-ABS ve Immunblot IgM testleridir. Anti-treponemal IgM yetişkin ya da yenidoğanlarda akut enfeksiyonu gösterir ve çoğunlukla konjenital sifilis tanısında talep edilir (Satyaputra ve ark., 2021).

Treponemal testlerde kullanılan rekombinant antijenler, çapraz reaksiyon riskini azaltma potansiyeli taşır ancak her antijen her klinik evre için aynı performansı gösteremez. Bazı antijenlerin (örneğin Tp1016) performansı beklenenin altında bulunmuştur, bu nedenle her antijen tek başına yeterli olmayabilir ve kombinasyon paneli şeklinde kullanımı tercih edilir. Ticari EIA/CLIA kitlerinin çoğu, birkaç rekombinant antijen karışımını (TpN17 + TpN47) kullanır. Bu sayede genel hassasiyet ve özgüllük dengesi sağlanır. Yeni antijen adaylarının (Tp0100, Tp0663, epitop bazlı antijenler) klinikte rutin kullanım için daha geniş doğrulama çalışmaları gerekmektedir (Silva ve ark., 2020).

Nörosifilis, son yıllarda özellikle HIV pozitif popülasyonda artan vaka sayıları bildirilen klinik bir durumdur. Nörosifilis tanısından önce hastanın serumunda serolojik olarak sifilis durumu doğrulanmalıdır. Treponemal testlerin pozitif olması beklenir. CDC, BOS incelemesini sadece nörolojik semptomları olan hastalarda önermektedir. BOS'da VDRL sonucunun pozitif olması anlamlıdır ve nörosifilis için yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak BOS'da VDRL testinin duyarlılığı düşüktür. Nörosifilisi olan hastaların yaklaşık %70'inde BOS'da VDRL negatif saptanabilmektedir. BOS protein ve lökosit sayısı yüksek, nörosifilis kliniği uygun ancak BOS VDRL testi negatif çıkan hastalarda treponemal FTA-ABS veya TPPA testi yapılabilir. BOS TPPA ve FTA-ABS testlerinin duyarlılıkları benzerdir. Bu testlerin BOS'da duyarlılığı VDRL'den daha yüksek olmakla birlikte özgüllüğü daha düşüktür (Satyaputra ve ark., 2021). Nörosifilis için moleküler testlerin duyarlılığı farklı

çalışmalarda farklı gen bölgeleri için %42-%76 aralığında bildirilmiştir (Boog ve ark., 2021).

Konjenital sifilisin laboratuvar tanısı, anne kaynaklı IgG antikorların plasenta yoluyla bebeğe geçmesi nedeniyle önemli güçlükler içerir. Yenidoğanda anneye kıyasla en az 4 kat yüksek nontreponemal titre varlığı konjenital enfeksiyon lehine güçlü kanıt sayılır (Satyaputra ve ark., 2021). Spesifik IgM antikorlarının saptanması yenidoğanda doğrudan enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte, ticari IgM testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü değişkendir (Herremans ve ark., 2010). Plasenta dokusundan, amniyon sıvısından veya kandan PCR çalışılabilir (Satyaputra ve ark., 2021).

2.3 Tanı Algoritmaları

Sifilis tanısında izlenen algoritmalar genellikle geleneksel (klasik) ve ters sıralı test yaklaşımları olmak üzere iki ana modele dayanır. Klasik algoritmada önce bir nontreponemal tarama testi uygulanır ve pozitif çıkan örneklerde daha sonra spesifik bir treponemal test ile doğrulama yapılır. Bu yaklaşım özellikle düşük maliyetli ve klasik laboratuvar ortamlarında yaygın olarak kullanılır. Ancak geleneksel algoritmada tarama nontreponemal bir test ile başladığından, özellikle erken primer sifilis ve ileri latent evrelerde düşük duyarlılık sonucu veya prozone etkisi nedeniyle yanlış negatif sonuçlar saptanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), nontreponemal testlerin tarama amacıyla kullanımını yani klasik algoritmayı sifilis insidansının yüksek olduğu toplumlar için önermektedir (WHO, 2025). Ters algoritmada ise işlem sırası değiştirilir. Önce bir treponemal test ile tarama yapılır, ardından pozitif bulunan örneklerde kantitatif nontreponemal test uygulanarak aktif enfeksiyon saptanmaya çalışılır. Eğer sonuç çelişkili ise daha farklı bir treponemal testle üçüncü bir değerlendirme yapılır. Ters algoritma, yüksek hacimli laboratuvarlarda otomasyona uygun olması ve bazı erken vaka tespiti avantajları nedeniyle tercih edilebilmekle birlikte, sahte pozitif sonuç riski ve maliyet açısından dezavantajlara sahip olabilir. DSÖ, 2009 yılında yayınlanan rehberde kan merkezlerinde sifilis taraması için treponemal testlerin kullanımını önermiştir. Özellikle kan donörleri ve gebeler gibi özellikli grupların taramasında yüksek özgüllükteki testlerin kullanılması önem taşımaktadır. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC)'nin önerdiği algoritmada ise treponemal bir testle yapılan taramada pozitif saptanan sonuçlar başka bir treponemal test ile doğrulanır. Nontreponemal testler sadece aktif enfeksiyon takibinde kullanılır. Ters algoritmanın maliyeti ECDC algoritmasına göre daha düşüktür (Radolf ve ark., 2006).

Algoritmaların hiçbiri altın standart değildir. Bu nedenle hangi algoritmanın seçileceği kararında, popülasyon prevalansı, laboratuvar altyapısı, maliyet-etkinlik analizleri ve laboratuvarın vaka yükü dikkate alınmalıdır (Binder ve Theel, 2016).

SONUÇ

Serolojik testlerin endikasyon halinde kullanımı gereklidir. Sifilise ait klinik bulguları olan hastalara, klinik belirti olmasa da riskli davranışı olan kişilere hem enfeksiyon hem de bulaştırma riski açısından sifilis testleri uygulanabilir. Bunun yanında klinik bulguları olmasa da hamileler, cinsel aktif gençler, cinsel partneri sifilis tanısı alan kişiler, homoseksüel erkekler, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara sahip olanlar, seks çalışanları, cezaevinde bulunanlar ve kan/organ donörleri serolojik olarak taranmalıdır.

Nontreponemal ve treponemal test pozitifliğini aktif sifilis tanısını destekler. Kişinin eskiden sifilis bulgusu yoksa yeni enfeksiyon düşünülür. Hastanın sifilis öyküsü varsa nontreponemal test titresine göre değerlendirme yapılmalıdır. Hastada pozitif nontreponemal test sonucuna rağmen, treponemal testleri negatif negatif ise bu sonuç yalancı pozitiflik olarak değerlendirilir. Yalancı pozitif nontreponemal testlerin düşük titrelerde olması beklenir. Pozitif treponemal test sonucuna rağmen, negatif nontreponemal sonuç saptandı ise kişide yeni bir şüpheli temas yok ise takibe gerek yoktur. Eski enfeksiyon olarak değerlendirilir. Şüpheli temas varsa enfeksiyonun çok erken dönemi veya geç dönemi olabileceği akılda tutulmalıdır (Zarakolu, 2023).

Klinisyen ve laboratuvar hekimi arasında iyi iletişim hastalığın doğası ve tanı testlerinin kısıtlılıkları nedeniyle yaşanan zorlukları azaltacak; doğru algoritmaların maliyet etkin kullanımı sayesinde hem hastaya daha doğru tanı konulması sağlanacak, hem de maddi kayıpların önüne geçilebilecektir.

KAYNAKLAR

Aguero-Sena, A. C., Pillay, A., & Radolf, J. D. (2019). Treponema and Brachyspira: Human host-associated spirochetes (pp. 1083–1108). In K. C. Carroll, M. A. Pfaller, M. L. Landry, A. J. McAdam, R. Patel, S. S. Richter, & D. W. Warnock (Eds.), Manual of clinical microbiology (12th ed.). ASM Press.

Binder SR, Theel ES. Syphilis testing algorithms: A review. World J Immunol 2016; 6: 1-8. https://doi.org/10.5411/wji.v6.i1.1

Boog, G. H. P., Lopes, J. V. Z., Mahler, J. V., Solti, M., Kawahara, L. T., Teng, A. K., Munhoz, J. V. T., & Levin, A. S. (2021). Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. BMC infectious diseases, 21(1), 568. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06264-8

Cao, W., Thorpe, P. G., O'Callaghan, K., & Kersh, E. N. (2023). Advantages and limitations of current diagnostic laboratory approaches in syphilis and congenital syphilis. Expert Review of Anti-infective Therapy, 21(12), 1339–1354. https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2280214

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021: Syphilis. MMWR Recommendations and Reports, 73(1), 1–68. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.htm (Accessed date: October, 2025).

Edmondson, D. G., & Norris, S. J. (2021). In Vitro Cultivation of the Syphilis Spirochete Treponema pallidum. Current protocols, 1(2), e44.

Edmondson, D. G., Norris, S. J., & De Lay, B. D. (2025). Procedures for In Vitro Cultivation of Treponema pallidum, the Syphilis Spirochete. Journal of visualized experiments : JoVE, (215), 10.3791/66880. https://doi.org/10.3791/66880

European Centre for Disease Prevention and Control. (2024). Syphilis: Annual epidemiological report for 2023. ECDC. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2023 (Accessed date: October, 2025).

Fakile YF, Jost H, Hoover KW, Gustafson KJ, Weekley SN, Schapiro JM, et al. Correlation of treponemal im munoassay signal strength values with reactivity of confirmatory treponemal testing. J Clin Microbiol 2018; 56: e01165-17. https://doi.org/10.1128/JCM.01165-17

Ford, J. S., Morrison, J. C., Wagner, J. L., Nangia, D., Voong, S., Matsumoto, C. G., Chechi, T., Tran, N., & May, L. (2024). Sexually transmitted infection co-testing in a large urban emergency department. Western Journal of Emergency Medicine, 25(3), 382–388.

Forrestel, A. K., Kovarik, C. L., & Katz, K. A. (2020). Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. Journal of the American Academy of Dermatology, 82(1), 17–28.

French P. Syphilis. BMJ 2007; 334(7585): 143-7.

Herremans, T., Kortbeek, L., & Notermans, D. W. (2010). A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 29(5), 495–501.

Hook EW, 3rd. Syphilis. Lancet 2017; 389(10078): 1550-7.

Hufstetler, K., Llata, E., Miele, K., & Quilter, L. A. S. (2024). Clinical updates in sexually transmitted infections, 2024. Journal of Women's Health (Larchmt), 33(6), 827–837. https://doi.org/10.1089/jwh.2024.0367.

Ismail, A., Younes, N., Ayoub, H., Nasrallah, D. F., Al-Emadi, J. A., Khalid, H. M., Abouassali, M. N., Elshaikh, M., Karimeh, I. W., Ibrahim, M. A., Ali, M. M., Shaar, I. A., Younes, S., Zein, N., Nizamuddin, P. B., Yassine, H. M., Abu-Raddad, L. J., & Nasrallah, G. K. (2025). Evaluating chemiluminescent immunoassays for syphilis detection: A comparative analysis. Journal of infection and public health, 18(6), 102731. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102731

Kömür, S., Ertürk, D., Sevdimbaş, S., Kuşcu, F., İnal, A. S., Kurtaran, B., Candevir, A., & Taşova, Y. (2024). Evaluation of HIV and Syphilis Co-infected Cases, Data from a University Hospital. Current HIV Research, 22(3), 153–157.

LaFond RE, Lukehart SA (2006).Biological Basis for Syphilis. Clin Microbiol Rev 19: https://doi.org/10.1128/cmr.19.1.29-49.2006

Papp JR, Park IU, Fakile Y, Pereira L, Pillay A, Bolan GA. (2024) CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. MMWR Recomm Rep 2024;73(No. RR-1):1–32.

Park IU, Fakile YF, Jost H, Chow JM, Gustafson KJ, Heather J, et al. Performance of treponemal test for the diagnosis of syphilis. Clin Infect Dis 2019; 68(6): 913-8. https://doi.org/10.1093/cid/ciy558

Radolf, J. D., Hazlett, K. R. O., & Lukehart, S. A. (2006). Treponema pallidum, the syphilis spirochete: Making a living as a stealth pathogen. Clinical Microbiology Reviews, 19(1), 29–49.

Salomè, S., Cambriglia, M. D., Montesano, G., Capasso, L., & Raimondi, F. (2024). Congenital syphilis: A re-emerging but preventable infection. Pathogens, 13(6), 481. https://doi.org/10.3390/pathogens13060481.

Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. (2021) The laboratory diagnosis of syphilis. JCM 2021; 59(10): 1-11.

Sforza, A., Artelli, F., Lovatti, S., Calza, S., Rossi, C., Gulletta, M., Tomasoni, L. R., & Matteelli, A. (2025). Sexually transmitted coinfections in patients with a new episode of syphilis. International Journal of Infectious Diseases. Article 108091.

Silva, Â. A. O., de Oliveira, U. D., Vasconcelos, L. d. C. M., Foti, L., Leony, L. M., Daltro, R. T., … Zanchin, N. I. T. (2020). Performance of Treponema pallidum recombinant proteins in the serological diagnosis of syphilis. PLoS ONE, 15(6), e0234043.

Talhari, C., Arriel, K., Serra, M. S., & Veasey, J. V. (2025). Acquired syphilis: update on clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Anais brasileiros de dermatologia, 100(3), 407–421.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2024). Sifiliz istatistikleri 2023. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Sifiliz_Istatistikleri.pdf (Accessed date: October, 2025).

Tampa, M., Sarbu, I., Matei, C., Benea, V., & Georgescu, S. R. (2014). Brief history of syphilis. Journal of Medicine and Life, 7(1), 4–10.

Theel, E. S., Katz, S. S., & Pillay, A. (2020). Molecular and direct detection tests for Treponema pallidum subspecies pallidum: A review of the literature, 1964–2017. Clinical Infectious Diseases, 71(Suppl 1), S4–S12. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa176.

World Health Organization. (2025). Syphilis (fact sheet). WHO. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis (Accessed date: October, 2025).

Xiong, S., Liu, Z., Zhang, X. et al. (2023). Resurgence of syphilis: focusing on emerging clinical strategies and preclinical models. J Transl Med 21, 917.

Zarakolu P. (2023). Sifilisin Laboratuvar Tanısında Güncel Gelişmeler [Recent Advances in Laboratory Diagnosis of Syphilis]. Mikrobiyoloji bulteni, 57(1), 141–155. https://doi.org/10.5578/mb.20239912

Zhou, Y., Li, D., Han, L., et al. (2024). Prevalence and incidence of syphilis among men who have sex with men: A global systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health, 12(2), e245–e258.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE YENİ MOLEKÜLER HEDEFLER

Aşkın TEKİN

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Veri İşleme Teknikerliği Programı, İstatistik Bölümü, Şebinkarahisar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüsekokulu, Giresun Üniversitesi, Giresun/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-0362-9387
- Mail: askin.tekin@giresun.edu.tr

Adem GÜNER

- Kurum Bilgisi: İş Sağlığı ve Güvenliği, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sinop Üniversitesi, Sinop/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3295-3538
- Mail: ademeguner@gmail.com

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sistemi hücrelerinin ilerleyici kaybı ile karakterize edilen ve dünya genelinde ciddi sağlık sorunlarına yol açan kompleks bozukluklardır. Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıkların hem klinik belirtileri hem de tedavi yaklaşımları büyük çeşitlilik gösterirken, bu hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmalar son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, protein agregasyonu ve epigenetik değişiklikler gibi temel patolojik süreçler daha iyi anlaşılmış ve yeni tedavi stratejileri için potansiyel odak noktaları olmuştur.

Nörodejeneratif Hastalıklarda Moleküler Hedefler Üzerine Genel Bir Değerlendirme

Nörodejeneratif hastalıklar, ilerleyici doğaları ve hastalık seyrini değiştirebilecek tedavi seçeneklerinin sınırlı olması sebebiyle küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Güncel bulgular, ilgili nörodejeneratif hastalıkların patogenezi üzerine bilgi birikimini derinleştirerek, yenilikçi tedavi yaklaşımlarına temel oluşturabilecek moleküler hedeflerin ortaya konmasını sağlamıştır. Bu hastalıklarla ilişkili temel patojenik yolaklar arasında nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş otofaji ve protein agregasyonu gibi mekanizmalar yer almaktadır (Ezgı Eroglu & N Harmanci, 2025; Margarita E. Neganova ve ark., 2020; Ponmalai srinivasan ve ark., 2020). TREM2, NLRP3, mTOR, TFEB, PINK1 ve SIRT3 gibi spesifik moleküler hedefler, nöronal sağkalımı destekleme ve hastalık ilerlemesini yavaşlatma potansiyelleri nedeniyle ön plana çıkmaktadır (Ezgı Eroglu & N Harmanci, 2025). Ek olarak, kodlamayan RNA'ların (özellikle miRNA ve IncRNA'lar) ve histon deasetilazların deregülasyonu ile α-sinüklein ve tau gibi patolojik proteinlerin agregasyonu hem hastalıkların tanısında hem de tedavi hedeflerinde kritik araştırma alanlarıdır (Geir Bjørklund ve ark., 2019; Margarita E. Neganova ve ark., 2020). Amiloid-β–tau etkileşimi, oksidatif stres ve mitokondriyal bozulma ile pekişerek Alzheimer patogenezinde belirleyici bir rol üstlenmektedir (Geir Bjørklund ve ark., 2019; Shampa Ghosh ve ark., 2024). Buna ek olarak, mitokondriyal biyogenez, reaktif oksijen türleri (ROS) dengesi ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan SIRT3, UCP2 ve Drp1 gibi moleküler hedeflere yönelik geliştirilen terapötik stratejiler, klasik patolojik mekanizmalara alternatif giriş noktaları sunmaktadır (Plascencia-Villa &

Perry, 2023). Nanoteknoloji, gen terapisi ve immünoterapiler gibi ileri düzey nörofarmakolojik yaklaşımlar, özellikle kan-beyin bariyerini (KBB) aşarak hedefe yönelik ilaç taşınımını kolaylaştırmakta ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesiyle klinik başarı olasılığını artırmaktadır (Sameer Chaudhary ve ark., 2025). CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri ile epigenetik modülasyon stratejileri, nörodejeneratif hastalıkların temelinde yatan moleküler mekanizmaların düzeltilmesine yönelik yenilikçi ve potansiyel olarak dönüştürücü tedavi yaklaşımları sunmaktadır. (A. V. Ciurea ve ark., 2023; Hueng-Chuen Fan ve ark., 2015; Ilona Nowak ve ark., 2024). Ayrıca, birden fazla moleküler hedefi aynı anda dikkate alan "ağ farmakolojisi" (network pharmacology) yaklaşımları, nörodejenerasyonun çok faktörlü yapısına uygun bütüncül tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Nureye, 2024). Sonuç olarak, bu yeni moleküler hedefler ve tedavi yaklaşımları, yalnızca semptomların kontrolünü değil, hastalığın kökenine müdahaleyi ve hastalık progresyonunun durdurulmasını amaçlamaktadır (Sameer Chaudhary ve ark., 2025; Shampa Ghosh ve ark., 2024).

Moleküler Biyolojide İlerlemeler ve Nörodejeneratif Hastalıklara Yeni Tedavi Yaklaşımları

Moleküler biyoloji alanındaki ilerlemeler, nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlamış; bu durum, tedavi stratejilerinin çeşitlenmesine ve yenilikçi terapötik müdahale yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanımıştır. Özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik düzenleyici mekanizmaların, Alzheimer ve Parkinson'un patofizyolojisinde kritik roller oynadığı gösterilmiştir. APP ve SNCA genlerinde tespit edilen anormal epigenetik izlerin bu hastalıkların patolojik süreçlerini tetiklediği bilinmektedir (Wen Hai, 2025). Bu bulgular, tanı süreçlerinde epigenetik biyobelirteçlerin kullanımını teşvik etmiş ve epigenetik modifikasyonları hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Moleküler nörobilim alanında yürütülen araştırmalar, nöroenflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve bozulmuş otofaji gibi klasik olmayan patojenik süreçlerin de nörodejeneratif hastalıkların progresyonunda önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu alternatif patomekanizmalar, günümüzde doğrudan terapötik hedefler olarak değerlendirilmekte ve yenilikçi müdahale alanları sunmaktadır (Ezgı Eroglu & N Harmanci, 2025). TREM2, NLRP3 ve mTOR gibi moleküler hedeflerin hastalık seyrini modüle etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bu hedeflerin klinik olarak

doğrulanması ve onlara yönelik ilaç geliştirme süreçleri hâlen ciddi teknik ve klinik zorluklar içermektedir (Lysenko ve ark., 2023; Z. Xu ve ark., 2024). Gelişen biyoteknolojik olanaklar doğrultusunda, nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıma sistemleri, CRISPR teknolojisine dayalı gen düzenleme araçları ve kök hücre temelli tedavi stratejileri, nörodejeneratif hastalıkların karmaşık moleküler dinamiklerini hedef alacak biçimde rasyonel olarak tasarlanmaktadır. (Corneliu Toader ve ark., 2024). Söz konusu yaklaşımlar, yalnızca kaybolan nöral hücrelerin yeniden kazanımını değil, aynı zamanda nöroprotektif mikroçevrelerin oluşturulması yoluyla nörodejeneratif süreçlerin ilerleyişinin durdurulmasını veya yavaşlatılmasını hedeflemektedir. Nöroenflamasyon ve oksidatif stresin, mitokondriyal disfonksiyon ve anormal protein agregasyonlarıyla etkileşimi, hastalık patogenezinde sinerjik ve döngüsel bir rol oynamaktadır. Bu patolojik eksen, gen tedavisi yaklaşımları ve antioksidan bileşiklerin rasyonel ve hedefe yönelik kullanımıyla müdahale edilen bir alan hâline gelmiştir (Vivek Gupta ve ark., 2024). Özellikle "hassas enzim hedefleme" (precision enzyme targeting) stratejisi, hastalığa özgü etkinliği artırma potansiyeli taşıyan, biyoyararlanımı yüksek bileşiklerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Stéphane Paul ve ark., 2025). Erken tanı alanında ise genetik analizler, görüntüleme biyobelirteçleri ve nörofizyolojik ölçümler öne çıkmaktadır. Epigenetik belirteçlerle birlikte serumda tespit edilebilen nörofilament ve GFAP gibi proteinler, hastalık başlamadan tanı koymaya olanak sağlayabilir (Corneliu Toader ve ark., 2024; Wen Hai, 2025).

Nörodejeneratif Hastalıklarda Moleküler Hedefler: Alzheimer ve Parkinson

Alzheimer ve Parkinson, en yaygın nörodejeneratif bozukluklardandır ve yapılan son çalışmalar bu hastalıkların tedavisi için birtakım moleküler hedefler ortaya koymuştur. Her iki hastalıkta da nöroenflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve protein agregasyonu gibi ortak patolojik özellikler belirgindir ve tedavi için güçlü hedeflerdir. Alzheimer'da amiloid-beta (Aβ) ve tau proteinleri, Parkinson'da ise alfa-sinüklein (α-sinüklein), hastalıkların patogenezinde anahtar noktalardır. Bu patolojik proteinleri hedef alan tedavi yaklaşımları, hastalıkların ilerleyişini yavaşlatma veya durdurma potansiyeli taşımaktadır (Khalid Bashir Dar ve ark., 2020; Shampa Ghosh ve ark., 2024). Kodlamayan RNA düzensizlikleri ve TREM2/NLRP3 aracılı nöroenflamatuvar yolakların hastalıklardaki etkisi başlıca araştırma konuları arasındadır (Dr. P Perumal & Manimekalai Pichaivel, 2024; Ezgı Eroglu & N

Harmanci, 2025). Alzheimer ve Parkinson'un sinaptik bozukluk ve bağışıklık yanıtı ile ilişkili moleküler yolları paylaştığına dair güçlü kanıtlar vardır. Özellikle NF-κB, NRF2, Wnt/PCP ve JAK-STAT yolları gibi ortak mekanizmaların hedef alınmasının her iki hastalıkta da terapötik faydalar sağlayabileceği öne sürülmektedir (Doroszkiewicz ve ark., 2025; Le Bars & Glaab, 2025; Wang ve ark., 2017). Bu sinyal yolaklarına ek olarak, mitokondriyal biyogenezin ana düzenleyicilerinden biri olan PGC-1α ve sinaptik plastisite üzerinde kritik etkileri bulunan BDNF gibi moleküler hedefler hem Alzheimer hem de Parkinson patofizyolojisinde önemli role sahiptir (Ilona Nowak ve ark., 2024). Ayrıca, protein-protein etkileşim analizleri, yeni terapötik hedefler olarak kullanılabilecek EGFR, JAK2 ve MAPK11 gibi ortak moleküler izleri ortaya çıkarmıştır (Md. Habibur Rahman ve ark., 2020; Nairita Ahsan Faruqui ve ark., 2021). Birden fazla patolojik süreci aynı anda hedefleyen çoklu hedefli tedavi stratejileri giderek önem kazanmaktadır. Bu kapsamda, oksidatif stres, nöroenflamasyon ve protein agregasyonunu aynı anda hedefleyen farmakoforlar geliştirilmektedir (Margarita E. Neganova ve ark., 2020). Son yıllarda mikroglial aktiviteyi modüle eden bağışıklık kontrol noktaları ve bağırsak-mikrobiyota-beyin ekseni de yeni tedavi hedefleri olarak öne çıkmaktadır (Vivek Gupta ve ark., 2024). Ayrıca, YY1 ve hsa-mir-186-5p gibi transkripsiyon faktörleri ve post-transkripsiyonel düzenleyicilerin tanımlanması, müdahale için ek yollar sunmaktadır (Nairita Ahsan Faruqui ve ark., 2021). Bu faktörlere ek olarak, epigenetik regülasyonun bir alt dalı olan long non-coding RNA'lar (IncRNA) da nörodejenerasyonun epigenetik kontrolünde kilit rol oynayabilir. Bu moleküller, hastalığa özgü gen ekspresyonlarını etkileyerek yeni tedavi yolları sunabilir (Wen Hai, 2025). Bu ilerlemelere rağmen, laboratuvar bulgularının klinik uygulamalara dönüştürülmesi hâlâ önemli zorluklar içermektedir. Bu nedenle, bu hedeflerin doğrulanması ve klinik geçerliliğinin test edilmesi için daha fazla araştırma ve titiz bilimsel değerlendirme gerekmektedir (Dennis J. Selkoe, 2005; Shampa Ghosh ve ark., 2024)

Nörodejeneratif Hastalıklarda Protein Agregasyonunun Rolü

Protein agregasyonu, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde merkezi bir rol oynamakta olup, yakın dönemde elde edilen moleküler düzeydeki veriler, bu sürecin altında yatan karmaşık biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Alzheimer, Parkinson, Huntington ve ALS gibi hastalıklar; tau, α-sinüklein, amiloid-β ve

TDP-43 dâhil yanlış katlanmış proteinlerin birikimiyle karakterizedir. Bu birikimler hücresel proteostazı bozarak nöronal ölüme yol açar (Jane E. Johnson ve ark., 2025; Jiannan Wang ve ark., 2025; Phoebe S. Tsoi ve ark., 2023) (Johnson ve ark., 2025). Bu proteinler sıklıkla amiloid fibrilleri oluşturur ve prion-benzeri bir biçimde yayılıp nörodejenerasyonu ağırlaştırırlar (Jiannan Wang ve ark., 2025). Hücre içi makromoleküler kalabalık, protein agregasyon süreçlerini belirgin şekilde etkilemekte, bu kalabalık ortamda yer alan ajanlar, amiloid fibrillerinin oluşum kinetiğini ve yapısal stabilitesini modüle ederek nörodejeneratif hastalıkların patolojik seyrini şekillendirmektedir (Tejas Nikam ve ark., 2024). Tau ve TDP-43 gibi içkin olarak düzensiz proteinler (IDP'ler) yapısal esneklikleri nedeniyle agregasyona yatkınlık göstermektedirler. Mutasyonlar, post-translasyonel modifikasyonlar ve proteolitik truncasyonlar gibi değişiklikler, bu proteinlerin toksik oligomer ve fibril yapılarına dönüşümünü anlamlı ölçüde artırmaktadır (Junyun Wu ve ark., 2024; Phoebe S. Tsoi ve ark., 2023). Alzheimer'da α-sinüklein ile amiloid-β'nin birlikte görülmesi gibi aynı hastalıkta farklı protein agregatlarının etkileşimi patolojik tabloyu daha da karmaşıklaştırır (Fabio Moda ve ark., 2023). Bazı çalışmalar, agregasyonun yalnızca hastalık belirtisi değil, hücrelerin savunma mekanizması olabileceğini de öne sürmektedir. Özellikle büyük agregat yapılarının, daha toksik oligomerik türleri etkisiz hale getirme amacıyla oluştuğu düşünülmektedir. Bu durum, erken agregasyon türlerinin tedavide daha önemli hedefler olduğunu göstermektedir (Ross & Poirier, 2005). Agregasyonun altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, bu patolojik birikimleri hedefleyen terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Küçük moleküller, immünoterapiler ve gen terapisi stratejileri, proteostatik dengeyi yeniden kurmayı ve anormal protein agregasyonunu önlemeyi amaçlamaktadır (Jane E. Johnson ve ark., 2025; Pasderhsh Servushan, 2023). Son dönemde doğal bileşiklerin, özellikle flavonoidler ve polifenollerin, agregasyonu önleme potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar artmıştır. Bu bileşiklerin agregatları destabilize ederek nöronları koruyabildiği gösterilmiştir (Xiang ve ark., 2023). Ayrıca, vücut sıvılarındaki güvenilir moleküler izlerin belirlenmesi, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce erken tanı ve müdahale için umut vadetmektedir (Jane E. Johnson ve ark., 2025). Özellikle tekil agregatları görüntüleyebilen yeni nesil floresan teknikleri, erken tanı açısından önemli olabilir. Bu teknikler, toksik türlerin doğrudan ölçümüne olanak tanımaktadır (De & Klenerman, 2019). Bununla birlikte, protein agregatlarının yapısal dinamiklerini ve hastalık ilerleyişindeki rollerini bütünüyle anlamada zorluklar sürmektedir. Etkili ve

hastalığın seyrini değiştirici tedaviler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Nörodejenerasyonda Nöroinflamasyonu Hedeflemek

Nöroenflamasyon, nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle aktive olmuş mikroglia ve astrositler tarafından aracılık edilen bu süreç, pro-inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türlerinin salınımı yoluyla nöronal hasarı artırmakta ve hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır (Alhamdu Adamu ve ark., 2024; Guillaume Dorothée, 2018; Sachin Kumar ve ark., 2025). Bu süreç nörodejenearatif hastalıklarda progresyonu hızlandıran kronik bir döngü halini alabilir (Gordon & Woodruff, 2017). Gen terapisi alanındaki son çalışmalar inflamatuar yanıtı modüle etmek için NF-κB ve p38 MAPK gibi spesifik moleküler yolaklara odaklanmıştır (Kuldeep Singh ve ark., 2024). İnterlökin temelli immünmodülatörler ve kemokin reseptör sinyalizasyonunu hedefleyen yaklaşımlar nöroenflamatuvar yanıtı azaltır. Fakat bağışıklık sistemi ilişkili yan etkiler, doku özgüllüğü ve doz-optimizasyonu gibi sınırlamalar bulunmaktadır (Lucas Fornari Laurindo ve ark., 2024). Son yıllarda, mezenkimal kök hücrelere dayalı hücresiz tedavi yaklaşımları, mikroglia ve astrosit fonksiyonlarını modüle ederek nöroenflamasyonu baskılamada ön plana çıkmaktadır (H. Xu ve ark., 2023). Bu tedaviler periferik inflamasyonun merkezi sinir sistemine etkisini azaltma ve KBB'yi geçerek hedefe yönelik ilaç iletimi sağlama potansiyeli taşır. Sitokin homeostazını yeniden kurmayı hedefleyen ve preklinik modellerde etkinliği doğrulanan küçük moleküller yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Bu doğrultuda, NF-κB, IL-1β, TNFR1 ve NLRP3 gibi inflamasyonla ilişkili yolakları hedefleyen nanoligomerler, yeni nesil gen terapileri arasında umut verici bir yaklaşımdır (Sharma ve ark., 2022). MW150, MW151 ve MW189, klinik aşamaya geçmiş başlıca adaylardır (Linda J. Van Eldik, 2023). Ayrıca KBB'yi aşmak ve nöroenflamatuvar tedavilerin etkinliğini artırmak amacıyla nanoteknolojik ilaç taşıma sistemleri, aptamer temelli hedefleme stratejileri ve lipid nanoparçacık platformları araştırılmaktadır (Abhijeet Singh ve ark., 2017; Kong ve ark., 2023). Bu taşıma sistemleri, KBB'yi geçme yeteneği sayesinde immünomodülatörlerin hedef bölgelere ulaşmasını sağlayarak sistemik toksisiteyi azaltabilir. Mevcut ilerlemeler umut verici olsa da güvenlik ve etkinliğin kanıtlanması için ek araştırmalar ve klinik çalışmalar gereklidir. Bu nedenle, söz konusu tedavilerin rutine girmesi için zamana ihtiyaç vardır (Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira ve ark., 2015). Gelecek çalışmaların, moleküler hedef doğrulama, biyobelirteçlerin klinik korelasyonu ve

bireyselleştirilmiş tedavi algoritmaları oluşturma üzerine odaklanması beklenmektedir.

Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisinde Gen Terapisi ve CRISPR

CRISPR-Cas9, DNA dizilerinde hedefe yönelik ve yüksek doğrulukta değişiklikler yapılmasını sağlayan bir gen düzenleme aracıdır. Bu sayede nörodejeneratif hastalıkların genetik temellerini hedefleyerek hastalık ilerlemesini durdurma ya da tersine çevirme potansiyeli taşır (Bharat Bhushan, 2024; Bushra Noor ve ark., 2025). Bu teknoloji çeşitli nörodejeneratif hastalıklara uygulanmış ve bu hastalıklarla bağlantılı belirli genetik mutasyonlar hedef alınmıştır (Bharat Bhushan, 2024; Enes Akyuz ve ark., 2024). Parkinson'da CRISPR-Cas9, hastalığın patogenezinde kilit rol oynayan SNCA ve LRRK2 genlerindeki mutasyonları hedeflemiştir (Peng Dai, 2025). Benzer şekilde, Alzheimer'da CRISPR teknolojisi, hastalığın ilerlemesinde kritik bir faktör olan amiloid prekürsör proteinin üretimini bozmak amacıyla kullanılmıştır (Joshua Kuruvilla ve ark., 2018). CRISPR-Cas9 teknolojisinin klinik uygulamaya en yakın örneklerinden biri, Huntington hastalığına yönelik yapılan gen susturma stratejisidir. Bu yaklaşımla mutant huntingtin geninin ekspresyonu azaltılmış ve preklinik modellerde motor iyileşmeler bildirilmiştir (Shin ve ark., 2016). CRISPR teknolojisinin viral vektörler ve ekstrasellüler veziküller gibi taşıma sistemleriyle birlikte kullanılması, gen düzenlemenin doğruluğunu ve güvenliğini artırma açısından umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Enes Akyuz ve ark., 2024; Joshua Kuruvilla ve ark., 2018). Bununla birlikte, off-target etkiler ve etik kaygılar gibi önemli problemler vardır (Bharat Bhushan, 2024; Yuxin Jin, 2024). Araştırmalar ilerledikçe, CRISPR'ın nörodejeneratif hastalık tedavisindeki rolünün genişlemesi ve bu karmaşık bozuklukların yönetiminde önemli ilerlemelere katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Nörodejeneratif Hastalıklar için Yeni İlaç Adayları: Küçük Moleküller ve Biyolojikler

Küçük moleküller, özellikle KBB'yi geçebilme yetenekleri sayesinde merkezi sinir sistemi bozukluklarının tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptir. Kolay sentezlenmeleri, düşük maliyetleri ve hedefe özgü etki gösterebilmeleri, onları nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde cazip adaylar hâline getirmektedir (Jane E. Johnson ve ark., 2025). Ancak, KBB aynı zamanda birçok terapötik ajanın geçişini sınırlayan bir engeldir.

Nanoteknoloji ve ilaç taşıma sistemlerindeki gelişmeler, bu engeli aşmak adına önemli bir ivme kazandırmıştır. Özellikle polimerik nanoparçacıklar ve liposomal sistemler gibi platformlar, küçük moleküllerin biyoyararlanımını ve hedef dokulara ulaşımını artırarak beyin hastalıklarında klinik başarıyı yükseltme potansiyeli taşır (Piera Di Martino ve ark., 2017). Küçük moleküller, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynayan oksidatif stres yollarını hedefleme açısından da umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu bileşikler reaktif oksidanları nötralize edebilir, antioksidan savunmayı güçlendirebilir ve inflamasyonu azaltarak nöroprotektif etki sağlayabilir (Chinmay Pal, 2023). Örneğin, P7C3 ailesi, Parkinson, ALS, travmatik beyin hasarı ve yaşa bağlı bilişsel gerileme modellerinde nöroprotektif etki göstermiştir (Andrew A. Pieper ve ark., 2014). Parkinson ve Huntington hastalıklarının karakteristik özelliği olan protein agregasyonunu azaltma potansiyeline sahip küçük moleküller de araştırılmaktadır. Hem sentetik bileşikler hem de doğal ürünler arasından klinik deneme aşamasına ulaşan çok sayıda aday vardır (Rodrigo Pérez-Arancibia ve ark., 2023). Ayrıca, küçük moleküllerin apoptoz üzerinde düzenleyici rol oynaması sebebiyle, programlanmış hücre ölümünü önleyerek nöronal kayba karşı potansiyel koruma sağladığı bildirilmiştir. Özellikle mitokondriyal yolağın modülasyonu yoluyla nöronların hayatta kalma süresi uzatılabilmektedir (Schiavone & Trabace, 2018). Amiloid-β, tau ve α-sinüklein gibi proteinlerin anormal birikimi, birçok nörodejeneratif hastalığın ortak özelliğidir. Bu nedenle, söz konusu protein agregatlarını bozarak hastalık ilerlemesini yavaşlatmayı veya durdurmayı hedefleyen küçük moleküller geliştirilmektedir (Congcong Cao ve ark., 2023). Küçük moleküller farmakolojik müdahalelerde geniş uygulama alanına sahip olsalar da bazı durumlarda terapötik etkinlik açısından yetersiz kalabilirler. Bu sınırlılıklar, monoklonal antikorlar, enzimler ve büyüme faktörleri gibi biyolojik ajanlarla tamamlanmaktadır. Biyolojikler, yüksek hedef özgüllüğü sayesinde özellikle hücre yüzeyi reseptörleri ve antijenik protein yapıları üzerinde etkili olup, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde giderek artan bir klinik öneme sahiptir. İmmünmodülasyon, nöroinflamasyonun kontrol altına alınması ve spesifik proteinlerin inhibisyonu gibi süreçlerde terapötik fayda sağlamaktadırlar (Makurvet, 2021).

Nörodejeneratif Hastalıkların Hedeflenmesinde Biyobelirteçlerin Önemi

Biyobelirteçler, dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olan nörodejeneratif hastalıkların yönetimi ve tedavisinde kritik bir rol

oynar. Biyobelirteçler, kan ve beyin omurilik sıvısı gibi biyosıvılar ve Alzheimer'da amiloid-β ve tau gibi patolojilerin belirlenmesinde etkili olan görüntüleme teknikleri de dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilebilir (Oskar Hansson, 2021; Sathish Selvam & Velpandi Ayyavoo, 2024). Kandaki biyobelirteçlere dayalı testler, tanı ve izlem için pratik ve uygun maliyetli bir yol sunar. Bu sayede erken müdahale ve hastaya özgü tedavi planlaması kolaylaşır, klinik uygulamanın etkinliği artar (Daria Arslan ve ark., 2024; Oskar Hansson, 2021). Moleküler genetikteki ilerlemeler, hastalık patogenezinde genetik mutasyonlar ve proteinopatilerin rolünü daha da belirginleştirmiş, APP, PSEN1 ve PSEN2 gibi genlerdeki belirli mutasyonların Alzheimer ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Maram Mohammad Ahmad Basaad ve ark., 2024). Ayrıca, miRNA'lar ve uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) gibi yeni nesil RNA bazlı biyobelirteçlerin, nörodejeneratif hastalıklarda gen ekspresyon düzeylerinin ve hastalıkla ilişkili moleküler yolakların izlenmesinde kullanımı araştırılmaktadır (Haque & C, 2022). Omik teknolojilerin klinik araştırmalara entegrasyonu, tanıya yönelik biyobelirteçlerin keşfini hızlandırmakta ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (La Cognata ve ark., 2021).

Nörodejenerasyon için Moleküler Hedef Araştırmalarında Zorluklar ve Gelecek Yönelimler

Yukarıda bahsedildiği gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerine yapılan moleküler hedef araştırmaları hem çok sayıda fırsat hem de önemli zorluklar içermektedir. Bu zorlukların başında, protein yanlış katlanması, nöroenflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres gibi çoklu patojenik yolları içeren bu hastalıkların karmaşık ve heterojen doğasıdır (Amália Cínthia Meneses do Rêgo & Irami Araújo-Filho, 2024; Ezgı Eroglu & N Harmanci, 2025; Margarita E. Neganova ve ark., 2020)(Eroglu & Harmanci, 2025). Her ne kadar TREM2, NLRP3 ve mTOR gibi potansiyel moleküler hedeflerin tanımlanmasında ilerlemeler kaydedilmiş olsa da bu bulguların etkin tedavilere dönüştürülmesi halen zordur. Bunun temel nedenleri arasında hedef doğrulama sürecindeki belirsizlikler ve insan patolojisini doğru şekilde yansıtan güvenilir hayvan modellerinin eksikliğidir (Ezgı Eroglu & N Harmanci, 2025; Masahisa Katsuno ve ark., 2012). Alzheimer'ın çok faktörlü yapısı nedeniyle, tek hedefli tedaviler hastalığın ilerlemesini durdurmakta yetersiz kalmaktadır. Bu durum, birden fazla biyolojik mekanizmayı aynı anda hedefleyen çoklu hedefli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Cheong ve ark., 2022;

Kuca & Nepovimova, 2020; Turgutalp & Kizil, 2024). Yeni bir strateji olarak öne çıkan enzim hedefli hassas tedaviler, nöroenflamasyon ve protein yanlış katlanmasında rol oynayan enzimleri hedeflemektedir. Ancak, enzim ekspresyonundaki bireysel farklılıklar ve hastalık heterojenitesi, bu tedavilerin klinik uygulamalara aktarılmasında zorluklar yaratmaktadır (Stéphane Paul ve ark., 2025). Ayrıca, moleküler heterojeniteyi aşmak için sistem biyolojisi ve ağ temelli analizlerle geliştirilen "ağ farmakolojisi" modelleri, birden çok noktayı aynı anda hedef alarak daha etkili tedavi kombinasyonlarının oluşturulmasına olanak tanımaktadır. Geleceğe yönelik yönelimler, yapay zekâ destekli modelleme gibi gelişmiş ilaç keşif araçlarının entegrasyonunu ve erken tanı ile kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için biyobelirteçlerin geliştirilmesini içermektedir (Corneliu Toader ve ark., 2024; Stéphane Paul ve ark., 2025). Ayrıca, gen düzenleme teknolojileri, kök hücre temelli yaklaşımlar ve nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıma sistemleri, KKB'yi aşarak tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir (Corneliu Toader ve ark., 2024). Sonuç olarak, büyük engeller olsa da, moleküler modellerin ileri düzey terapötik teknolojilerle entegrasyonu, nörodejeneratif hastalık tedavilerinde dönüştürücü bir potansiyele sahiptir (Corneliu Toader ve ark., 2024).

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıkların moleküler temeline yönelik araştırmalar, bu karmaşık hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli ilerleme sağlamaktadır. TREM2, mTOR, SIRT3 gibi moleküler hedefler, epigenetik düzenleyiciler, gen düzenleme teknolojileri ve yenilikçi ilaç taşıma sistemleri gibi alanlardaki ilerlemeler, semptomların ötesine geçerek hastalığın kökenine müdahale etme potansiyeli taşımaktadır. Ancak, laboratuvar bulgularının klinik uygulamalara dönüştürülmesindeki zorluklar devam etmekte olup, multidisipliner araştırmalar ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları bu sürecin başarısı için kritik önemdedir.

KAYNAKLAR

A. V. Ciurea, Aurel Mohan, Razvan-Adrian Covache-Busuioc, H. Costin, Luca-Andrei Glavan, & Vicentiu Saceleanu. (2023). Unraveling Molecular and Genetic Insights into Neurodegenerative Diseases: Advances in Understanding Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases and Amyotrophic Lateral Sclerosis. International Journal of Molecular Sciences, 24(13), 10809-10809.

Abhijeet Singh, Ankit Chokriwal, Madan Mohan Sharma, Devendra Jain, Juhi Saxena, & Bjorn John Stephen. (2017). Therapeutic Role and Drug Delivery Potential of Neuroinflammation as a Target in Neurodegenerative Disorders. ACS Chemical Neuroscience, 8(8), 1645-1655.

Alhamdu Adamu, Shuo Li, Fankai Gao, & Guofang Xue. (2024). The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: Current understanding and future therapeutic targets. Frontiers in Aging Neuroscience. https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1347987

Amália Cínthia Meneses do Rêgo & Irami Araújo-Filho. (2024). Cellular and Molecular Mechanisms in Neurodegenerative Disorders: A Comprehensive Scoping Review. International Journal of Innovative Research in Medical Science, 9(10), 561-569.

Andrew A. Pieper, Steven L. McKnight, & Joseph M. Ready. (2014). P7C3 and an unbiased approach to drug discovery for neurodegenerative diseases. Chemical Society Reviews, 43(19), 6716-6726.

Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira, Eduardo Candelario-Jalil, Bernd L. Fiebich, Magda S. Santos, András Palotás, & Helton José Reis. (2015). Neuroinflammation and Neurodegeneration: Pinpointing Pathological and Pharmacological Targets. BioMed Research International, 2015, 487241-487241. https://doi.org/10.1155/2015/487241

Bharat Bhushan. (2024). Advancements in CRISPR-Based Therapies for Genetic Modulation in Neurodegenerative Disorders. Current Gene Therapy. https://doi.org/10.2174/0115665232292246240426125504

Bushra Noor, Wajeeha Ali, & Hira Tariq. (2025). CRISPR in Neurodegenerative Diseases Treatment: An Alternative Approach to Current Therapies. Genes. https://doi.org/10.3390/genes16080850

Cheong, S. L., Tiew, J. K., Fong, Y. H., Leong, H. W., Chan, Y. M., Chan, Z. L., & Kong, E. W. (2022). Current Pharmacotherapy and Multi-Target Approaches for Alzheimer's Disease. Pharmaceuticals, 15(12).

Chinmay Pal. (2023). Small-molecules against Oxidative stress mediated Neurodegenerative diseases. Chemical Biology Letters.

Congcong Cao, Aolin Li, Chao-Huan Xu, Baorui Wu, Jun Liu, & Yuchen Liu. (2023). Enhancement of protein translation by CRISPR/dCasRx coupled with SINEB2 repeat of noncoding RNAs. Nucleic Acids Research, 51(6), e33-e33. https://doi.org/10.1093/nar/gkad010

Corneliu Toader, Călin Petru Tătaru, Octavian Munteanu, Matei Serban, Razvan-Adrian Covache-Busuioc, Alexandru Vlad Ciurea, & Mihaly Enyedi. (2024). Decoding Neurodegeneration: A Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Advances in Alzheimer's, Parkinson's, and ALS. International Journal of Molecular Sciences, 25(23), 12613-12613.

Daria Arslan, Agnieszka Kulczyńska-Przybik, & Barbara Mroczko. (2024). Clinical Application of Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases—Present and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 25(15), 8132-8132.

De, S., & Klenerman, D. (2019). Imaging individual protein aggregates to follow aggregation and determine the role of aggregates in neurodegenerative disease. Intrinsically Disordered Proteins: Amyloid Formation and Phase Separation, 1867(10), 870-878.

Dennis J. Selkoe. (2005). Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. JAMA Neurology, 62(2), 192-195.

Doroszkiewicz, J., Winkel, I., & Mroczko, B. (2025). Comparative analysis of neuroinflammatory pathways in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: Insights into similarities and distinctions. Frontiers in Neuroscience, 19.

Dr. P Perumal & Manimekalai Pichaivel. (2024). The Different Molecular Targets and Its Significant Role in Alzheimer's Disease: A Review.

Enes Akyuz, F. Aslan, Enise Gokce, Oguzkan Ilmaz, Feyzullah Topcu, & Seda Kakac. (2024). Extracellular vesicle and CRISPR gene therapy: Current applications in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's disease. European Journal of Neuroscience. https://doi.org/10.1111/ejn.16541

Ezgı Eroglu & N Harmanci. (2025). Emerging Molecular Targets in Neurodegenerative Disorders: New Avenues for Therapeutic Intervention. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 137(4).

Fabio Moda, Arianna Ciullini, Ilaria Linda Dellarole, Annalisa Lombardo, Nicole Campanella, Giuseppe Bufano, Federico Angelo Cazzaniga, & Giorgio Giaccone. (2023). Secondary Protein Aggregates in Neurodegenerative Diseases: Almost the Rule Rather than the Exception.

Geir Bjørklund, Jan Aaseth, Maryam Dadar, & Salvatore Chirumbolo. (2019). Molecular Targets in Alzheimer's Disease. Molecular Neurobiology, 56(10), 7032-7044. https://doi.org/10.1007/S12035-019-1563-9

Gordon, R., & Woodruff, T. M. (2017). Chapter 3—Neuroinflammation as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. İçinde V. Baekelandt & E. Lobbestael (Ed.), Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders (ss. 49-80). Academic Press.

Guillaume Dorothée. (2018). Neuroinflammation in neurodegeneration: Role in pathophysiology, therapeutic opportunities and clinical perspectives. Journal of Neural Transmission, 125(5), 749-750.

Haque, S. S., & C, X. C. (2022). Biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative diseases. RUDN Journal of Medicine, 26(4), 431-440. https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-4-431-440

Hueng-Chuen Fan, Ching Shiang Chi, Shin Nan Cheng, Hsiu Fen Lee, Jeng Dau Tsai, Shinn Zong Lin, & Horng-Jyh Harn. (2015). Targeting New Candidate Genes by Small Molecules Approaching Neurodegenerative Diseases. International Journal of Molecular Sciences, 17(1), 26.

Ilona Nowak, M. Pazdzior, Robert Sarna, & Marcel Madej. (2024). Molecular Mechanisms in the Design of Novel Targeted Therapies for Neurodegenerative Diseases. Current Issues in Molecular Biology, 46(6), 5436-5453. https://doi.org/10.3390/cimb46060325

Jane E. Johnson, Fila Winifred Awosiminiala, & Christian Anumudu. (2025). Exploring Protein Misfolding and Aggregate Pathology in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Interventions. Applied Sciences, 15(18), 10285-10285.

Jiannan Wang, Lijun Dai, & Zhentao Zhang. (2025). Protein aggregation in neurodegenerative diseases. Chinese Medical Journal.

Joshua Kuruvilla, Andrew Octavian Sasmita, & Anna Pick Kiong Ling. (2018). Therapeutic potential of combined viral transduction and CRISPR/Cas9 gene editing in treating neurodegenerative diseases. Neurological Sciences, 39(11), 1827-1835.

Junyun Wu, Jia Nan Wu, Tao Chen, Jing Cai, & Reng Ren. (2024). Protein Aggregation and its Affecting Mechanisms in Neurodegenerative Diseases. Neurochemistry International, 105880-105880.

Khalid Bashir Dar, Aashiq Hussain Bhat, Shajrul Amin, Bilal Ahmad Reshi, Mohammad Afzal Zargar, Akbar Masood, & Showkat Ahmad Ganie. (2020). Elucidating Critical Proteinopathic Mechanisms and Potential Drug Targets in Neurodegeneration. Cellular and Molecular Neurobiology, 40(3), 313-345.

Kong, A. H., Wu, A. J., Ho, O. K., Leung, M. M., Huang, A. S., Yu, Y., Zhang, G., Lyu, A., Li, M., & Cheung, K.-H. (2023). Exploring the Potential

of Aptamers in Targeting Neuroinflammation and Neurodegenerative Disorders: Opportunities and Challenges. International Journal of Molecular Sciences, 24(14). https://doi.org/10.3390/ijms241411780

Kuca, K., & Nepovimova, E. (2020). Multi-Target-Directed Ligands in Alzheimer's Disease Therapy. İçinde N. Ersoy Tunalı (Ed.), Neurodegenerative Diseases—Molecular Mechanisms and Current Therapeutic Approaches. IntechOpen.

Kuldeep Singh, Pranshul Sethi, Samaresh Datta, Jitendra Singh Chaudhary, Sunil Kumar, Divya Jain, J. K. Gupta, Shivendra Kumar, Ajay Guru, & Siva Prasad Panda. (2024). Advances in Gene Therapy Approaches Targeting Neuro-inflammation in Neurodegenerative Diseases. Ageing Research Reviews, 102321-102321.

La Cognata, V., Morello, G., & Cavallaro, S. (2021). Omics Data and Their Integrative Analysis to Support Stratified Medicine in Neurodegenerative Diseases. International Journal of Molecular Sciences, 22(9). https://doi.org/10.3390/ijms22094820

Le Bars, S., & Glaab, E. (2025). Single-Cell Cortical Transcriptomics Reveals Common and Distinct Changes in Cell-Cell Communication in Alzheimer's and Parkinson's Disease. Molecular Neurobiology, 62(3), 2655-2673. https://doi.org/10.1007/s12035-024-04419-7

Linda J. Van Eldik. (2023). Targeting Dysregulated Neuroinflammation in CNS Disorders. International journal of biomedical science : IJBS. https://doi.org/10.59566/iabs.2023.p029

Lucas Fornari Laurindo, Jefferson Aparecido Dias, Adriano Cressoni Araújo, Karina Torres Pomini, Cristiano Machado Galhardi, Claudia Rucco Penteado Detregiachi, Luíza Santos de Argollo Haber, Domingos Donizeti Roque, Marcelo Dib Bechara, Marcela Vialogo Marques de Castro, Eliana de Souza Bastos Mazuqueli Pereira, Ricardo José Tofano, Iris Jasmin Santos German Borgo, & Sandra Maria Barbalho. (2024). Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: Exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression. Frontiers in Immunology. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1305933

Lysenko, S. A., Lysenko, N. M., Muzychenko, O. B., & Botanevych, Y. O. (2023). The influence of rs75932628 and rs2234253 polymorphisms of the TREM2 gene and the mTOR signaling pathway in the development of Alzheimer's disease. Reports of Vinnytsia National Medical University, 27(4), 662-668.

Makurvet, F. D. (2021). Biologics vs. Small molecules: Drug costs and patient access. Medicine in Drug Discovery, 9, 100075.

Maram Mohammad Ahmad Basaad, Mssawed Ahmed Darrag, et al. (2024). Pathological Insights into Neurodegenerative Diseases: Exploring Biomarkers and Diagnostic Innovations. Egyptian Journal of Chemistry, 67(13), 1585-1595.

Margarita E. Neganova, Yulia R. Aleksandrova, Vladimir O. Nebogatikov, Sergey G. Klochkov, & Aleksey A. Ustyugov. (2020). Promising molecular targets for pharmacological therapy of neurodegenerative pathologies. Acta Naturae, 12(3), 60-80.

Masahisa Katsuno, Fumiaki Tanaka, & Gen Sobue. (2012). Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 83(3), 329-335.

Md. Habibur Rahman, Bappa Sarkar, Md. Shohidul Islam, & Md. Ibrahim Abdullah. (2020). Discovering Biomarkers and Pathways Shared by Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease to Identify Novel Therapeutic Targets. International journal of engineering research and technology, 9(6).

Nairita Ahsan Faruqui, Durdana Hossain Prium, Sadrina Afrin Mowna, Tanjim Ishraq Rahman, Arundhati Roy Dutta, & Mst. Farjana Akter. (2021). Identification of Common Molecular Signatures Shared between Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Therapeutic Agents Exploration: An Integrated Genomics Approach. bioRxiv.

Nureye, D. (2024). Reverse Pharmacology and Network Pharmacology: Principles and Applications in Herbal Medicine. Journal of Traditional Medicine & Applications, 3(2), 1-24.

Oskar Hansson. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. Nature Medicine, 27(6), 954-963.

Pasderhsh Servushan. (2023). Emerging Therapies in Neurodegenerative Diseases: Targeting Protein Aggregates.

Peng Dai. (2025). The Application and Potential of CRISPR-Cas9 in the Treatment of Parkinson's Disease. Theoretical and natural science, 126(1), 219-223. https://doi.org/10.54254/2753-8818/2025.au25412

Phoebe S. Tsoi, M.D. Quan, Josephine C. Ferreon, & Allan Chris M. Ferreon. (2023). Aggregation of Disordered Proteins Associated with Neurodegeneration. International Journal of Molecular Sciences, 24(4), 3380-3380. https://doi.org/10.3390/ijms24043380

Piera Di Martino, Roberta Censi, Maria Rosa Gigliobianco, Luana Zerrillo, Federico Magnoni, Dimitrios Agas, Wilma Quaglia, & Giulio Lupidi. (2017). Nano-medicine Improving the Bioavailability of Small Molecules for the Prevention of Neurodegenerative Diseases. Current Pharmaceutical Design, 23(13), 1897-1908.

Plascencia-Villa, G., & Perry, G. (2023). Exploring Molecular Targets for Mitochondrial Therapies in Neurodegenerative Diseases. International Journal of Molecular Sciences, 24(15).

Ponmalai srinivasan, Kothai R, & Arul B. (2020). Neurodegenerative diseases: An overview. International research journal of pharmacy, 11(2), 20-24. https://doi.org/10.7897/2230-8407.110214

Rodrigo Pérez-Arancibia, Marisol Cisternas-Olmedo, Denisse Sepulveda, Paulina Troncoso-Escudero, & René Vidal. (2023). Small molecules to perform big roles: The search for Parkinson's and Huntington's disease therapeutics. Frontiers in neuroscience, 16.

Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2005). What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? Nature Reviews Molecular Cell Biology, 6(11), 891-898. https://doi.org/10.1038/nrm1742

Sachin Kumar, Jyoti Kumari, & Rajaram R. Rajbhar Rajaram R. Rajbhar. (2025). A Review on Neuroinflamatin and its role in neurodegenerative diseases: Future therapeutic Targets. 10(4), 628-635.

Sameer Chaudhary, Sakshi Rawat, Sakshi Mathur, Asma Perveen, Abdul Hafeez, Anwar L. Bilgrami, & Ghulam Md Ashraf. (2025). Next-generation neurotherapeutics: Nanotechnology, immunotherapy, and gene editing for neurodegenerative diseases. Neurodegenerative disease management, 1-20.

Sathish Selvam & Velpandi Ayyavoo. (2024). Biomarkers in neurodegenerative diseases: A broad overview. Exploration of Neuroprotective Therapy. https://doi.org/10.37349/ent.2024.00075

Schiavone, S., & Trabace, L. (2018). Small Molecules: Therapeutic Application in Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disorders. Molecules, 23(2). https://doi.org/10.3390/molecules23020411

Shampa Ghosh, Krishna Kumar Singh, Aparajita Dasgupta Amist, & Jitendra Kumar Sinha. (2024). Exploring Novel Molecular Targets for Alzheimer's Disease in Neuropharmacology. Alzheimers & Dementia, 20(S6). https://doi.org/10.1002/alz.085882

Sharma, S., Borski, C., Hanson, J., Garcia, M. A., Link, C. D., Hoeffer, C., Chatterjee, A., & Nagpal, P. (2022). Identifying an Optimal Neuroinflammation Treatment Using a Nanoligomer Discovery Engine. ACS Chemical Neuroscience, 13(23), 3247-3256.

Shin, J. W., Kim, K.-H., Chao, M. J., Atwal, R. S., Gillis, T., MacDonald, M. E., Gusella, J. F., & Lee, J.-M. (2016). Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9. Human Molecular Genetics, 25(20), 4566-4576.

Stéphane Paul, Prashant Tiwari, & Sonal Dubey. (2025). Precision Enzyme: Targeted Drug Discovery in Neurodegenerative Disorders. Protein and Peptide Letters, 32.

Tejas Nikam, Bhargavi Sreepathi, Vijayshree S Karankar, Ankita Jaiswal, Salumuri Vamsi Vardhan, Anika Rana, Vanshu Toga, Nidhi Srivastava, Shubhini A. Saraf, & Saurabh Awasthi. (2024). Unraveling the Molecular Jam: How Crowding Shapes Protein Aggregation in Neurodegenerative Disorders. ACS Chemical Biology.

Turgutalp, B., & Kizil, C. (2024). Multi-target drugs for Alzheimer's disease. Trends in Pharmacological Sciences, 45(7), 628-638.

Vivek Gupta, Nitin Chitranshi, & Veer Bala Gupta. (2024). Genetic Risk, Inflammation, and Therapeutics: An Editorial Overview of Recent Advances in Aging Brains and Neurodegeneration. Aging and Disease, 15(5), 1989-1989. https://doi.org/10.14336/ad.2024.0986

Wang, Q., Li, W.-X., Dai, S.-X., Guo, Y.-C., Han, F.-F., Zheng, J.-J., Li, G.-H., & Huang, J.-F. (2017). Meta-Analysis of Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease Revealed Commonly Impaired Pathways and Dysregulation of NRF2-Dependent Genes. Journal of Alzheimer's Disease, 56(4), 1525-1539. https://doi.org/10.3233/JAD-161032

Wen Hai. (2025). Epigenetic Mechanisms in Neurodegenerative Diseases: Advances in Molecular Research. Theoretical and natural science, 69(1), 135-139. https://doi.org/10.54254/2753-8818/2025.19712

Xiang, L., Wang, Y., Liu, S., Liu, B., Jin, X., & Cao, X. (2023). Targeting Protein Aggregates with Natural Products: An Optional Strategy for Neurodegenerative Diseases. International Journal of Molecular Sciences, 24(14). https://doi.org/10.3390/ijms241411275

Xu, H., Wang, B., Li, A., Wen, J., Su, H., & Qin, D. (2023). Mesenchymal Stem Cells-based Cell-free Therapy Targeting Neuroinflammation. Aging and Disease. https://doi.org/10.14336/AD.2023.00904

Xu, Z., Kombe Kombe, A. J., Deng, S., Zhang, H., Wu, S., Ruan, J., Zhou, Y., & Jin, T. (2024). NLRP inflammasomes in health and disease. Molecular Biomedicine, 5(1), 14.

Yuxin Jin. (2024). CRISPR-Cas9 Gene Editing: A Promising Frontier in Revolutionizing Alzheimer's Disease Management. Medscien, 1(7).

OKSİDATİF STRES VE MULTİPLE SKLEROZ

Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ

- Kurum Bilgisi: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3507-482X
- Mail: hayriye.senturkciftci@istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Multiple Sklerozis (MS) ve komplikasyonları günümüzde en sık görülen hastalıklardandır ve insidansı giderek artmaktadır. Antioksidan tedavi oksidatif stresi azaltmaktadır. Bu yüzden antioksidan tedavi pek çok hastalık için potansiyel tedavi konumundadır. Oksidatif stresin MS patogenezinde ve komplikasyonlarının oluşumunda rol oynayıp, oynamadığının araştırılması, tedavi için farklı yaklaşımlar geliştirilmesini sağlayabilir. Bu yazıda MS'de etyopatogenezin aydınlatılmasında oksidatif stresin rolü ile ilgili bilgilerin özetini içermektedir. PubMed, Scopus, ScienceDirect ve Web of Science veri tabanlarında "Otoimmün Hastalıklar", "Multiple Sklerozis ", "Oksidatif stres", "Reaktif Oksijen Türleri" anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Sonuç: MS ile oksidatif stres ile ilişki ayrıntılı olarak açıklanmıştır. İnflamasyonda, oksijen radikallerinin hem fizyolojik hem de patolojik olarak etken rolleri bu lunmaktadır. Makrofajlar ve sitokinlerin aktif hale geçmesi, reaktif oksijen ve nitrojen türlerini harekete geçirmektedir. Oksidatif stresin MS patogenezinde ve komplikasyonlarının oluşumunda rol oynayıp, oynamadığının araştırılması, tedavi için farklı yaklaşımlar geliştirilmesini sağlayabileceği vurgulanmıştır.

Multiple skleroz

Multiple skleroz (MS), karmaşık ve henüz tam olarak bilinmeyen bir patogeneze sahip, kronik nörolojik otoimmün bir hastalıktır. MS'de bağışıklık sistemi yanlışlıkla bireyin kendisinin sağlıklı hücrelerine saldırması söz konusudur. MS, sıklıkla genç erişkinlerde görülür. 20-40 yaşları arasında en sıktır. Kadınlarda görülme oranının erkeklerde görülme oranına göre daha fazla (3:1) olduğu bildirilmektedir (FazzitoI & Jordy & Tilbery, 2009; Compston & Coles, 2008).

Genellikle ataklar ve düzelmeler ile kendini gösteren, genetik yönden hassas bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesi ile otoimmün mekanizmaların aktifleşmesi yoluyla gelişen, santral sinir sisteminin demiyelinizan kronik bir hastalığı olarak da tanımlanabilir. En yaygın kabul gören hipotez, oto-reaktif T ve B hücrelerinin miyelin hasarına, nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona neden olduğudur (Coles, 2008; Fletcher et.al., 2010; Tunalı, 2004; Rowland,1995). MS insanları farklı şekilde etkiler. MS'li az sayıda insan, çok az sakatlık ile hafif semptomlara sahip olurken, diğerleri zamanla sakatlığın artmasına yol açacak kötüleşen semptomlar yaşayacaktır. MS'li çoğu kişi, ortaya çıktıktan sonra tamamen veya kısmen düzelen kısa semptom dönemlerine sahiptir. Bu dönemleri,

belirgin semptomlar olmadan uzun süreler takip eder (Coles, 2008; Fletcher et.al., 2010). MS hastalığı, geleneksel olarak iki aşamalı bir hastalık olarak görülmektedir. Birincisi; erken inflamasyon, relaps-remisyon ve ikinci olarak da gecikmiş nörodejenerasyon ise nüksetmeyen ilerlemeye, yani sekonder ve primer ilerleyici MS hastalığına neden olmaktadır (Leray et.al., 2010).

MS hastalığı ve komplikasyonları günümüzde dünyanın pek çok ülkesinde sık görülen hastalıklardan olup sıklığının giderek arttığı görülmüştür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda aynı bölgelerde yaşayan farklı etnik gruplarda prevalans farklılıkları gösterilmiştir. Beyaz ırkın siyah ve Asyalılar ırkına göre MS hastalığına yakalanma açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin rol oynadığını ve pek çok faktörün MS hastalığı riski açısından etkili olduğunu göstermiştir (Tunalı, 2004; Rowland,1995). Obezite, sigara, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, D vitamini, ultraviyole B ışığına maruz kalma gibi çevresel faktörler ve birçok gen MS hastalığına yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir (Browne et.al., 2014).

Genom çapındaki ilişkili çalışmalarda [Genome-Wide Association Studies (GWAS)] MS hastalığı ile ilişkili olabilecek 150'den fazla tek nükleotid polimorfizmini tanımlamıştır (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), et.al., 2013). İnsanda 6.kromozomun kısa kolunda yer alan Büyük Doku Uygunluk Kompleksi gen bölgesinin kodladığı İnsan Lökosit Antijenlerinden [Human Leukocyte Antigen (HLA)] HLA DR-DQ antijenleri ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (Tunalı, 2004). Özellikle MS hastalığı ile ilişkili olarak, HLA-DRB1*15 ve/veya bu alel ile güçlü bağlantı dengesizliğindeki diğer lokusların bulunduğu bildirilmiştir (Hollenbach & Oksenberg, 2015). Hastalığın etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, MS lezyonlarının (histo-) patolojik bulguları iyi tanımlanmıştır. Bunlar arasında fokal ve difüz demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, mikroglia ve astrositler gibi beyinde yerleşik bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve nöroaksonal ünite hasarı gibi belirtiler yer almaktadır (Bo et.al., 2006; İdiman, 2004). Beyindeki içsel hücrelerin, özellikle mikrogliaların hızlı aktivasyonu ve ardından astrositlerin aktivasyonu, en sık olarak oksidatif stresle ilişkili moleküllerin ekspresyonu ve salınımıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Ohl & Tenbrock & Kipp, 2016).

Oksidatif stresin MS patogenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. MS'de ve hem de hayvan modellerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretiminin oksidatif strese yol açtığını ve bu

ürünlerin demiyelinizasyon ve akson hasarının aracıları olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ohl & Tenbrock & Kipp, 2016; Lin & Beal, 2006). Son zamanlarda nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stres çalışmaları üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Goodyear-Bruch & Pierce 2002; Del Rio & Serafini & Pellegrini, 2002).

Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Solunum ve fotosentez gibi aerobik metabolik süreçlerde, mitokondri, kloroplast ve peroksizomlarda ROS üretimine yol açmaktadır. ROS, süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi ürünler dahil olmak üzere moleküler oksijenin oldukça reaktif formlarıdır (Park, 2012). ROS, normal hücrelerin aktivitesi sonrası yan ürünler olarak meydana gelmektedir. Serbest radikal bileşikleri, dış yörünge kısımlarında paylaşılmamış fazla bir elektron taşıyan aktif bileşikler olarak bulunur. Üçlü moleküler oksijen, paralel spinlere sahip ayrı orbitalleri işgal eden en dıştaki iki değerlik elektronuna sahip bir biyoradikal moleküldür. Üçlü moleküler oksijen, enerji transferi veya elektron transfer reaksiyonlarıyla çok daha reaktif ROS formlarına dönüştürülebilir. İlki singlet oksijen oluşumuna yol açarken, ikincisi süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaline ardışık indirgemeyle oluşabilirler (Cadenas, 1989; Klotz, 2002). ROS'ların endojen kaynakları olarak, Elektron taşıma sistemleri (ETC'ler), genellikle O^2'nin güçlü bir elektron alıcısı olması nedeniyle ROS'ları üretirler. Süperoksit radikali (O2-), hidroksil radikali (OH.), hidrojen peroksit (H2O2) ve singlet oksijen (1O2) gibi ROS'lar, oksidasyon-redüksiyon (redoks) reaksiyonlarının ürünü olarak oluşurlar. Kloroplastlarda, mitokondrilerde, peroksisomlarda sürekli olarak üretilen O2'nin aktifleştirilmiş türevleridir. Aynı zamanda nitrit oksit de (NO) ROS türlerindendir. Solunum süreci sırasında mitokondri, hücre için enerjiyi kullanılabilir bir forma, adenozin trifosfat (ATP)'a dönüştürür. Oksidatif fosforilasyon olarak adlandırılan mitokondrideki ATP üretim süreci, elektron taşıma zinciri vasıtasıyla protonların (hidrojen iyonlarının) iç mitokondriyal membran boyunca taşınmasını içerir (Muller, 2000; Han & Williams & Cadenas, 2001). ROS, hücrelerde fizyolojik olaylara girerler ve aynı zamanda birçok sinyal yollarında önemli rollere sahiptirler. Farklı ROS türlerinin ortak bir özelliği, proteinlere, DNA'ya ve lipitlere oksidatif hasar verme kapasiteleridir (Bartosz, 1996; Apel & Hirt, 2004). Geçiş metali iyonlarının varlığında hidrojen peroksit, süperoksit tarafından hidroksil radikallerine indirgenebilir. Süperoksit ve hidrojen peroksit, OH•'den çok daha az reaktiftir. İlk iki reaktif oksijen ara ürününü üreten bir hücre için temel risk, ara ürünlerin etkileşimi

ve bunun sonucunda oldukça reaktif hidroksil radikallerinin oluşumu olabilir. Hidroksil radikallerinin bilinen bir temizleyicisi olmadığından, bu radikal yoluyla oksidatif hasarı önlemenin tek yolu, oluşumuna yol açan reaksiyonları kontrol etmektir (Apel & Hirt, 2004). ROS oluşumunun çevresel faktörleri arasında kirleticiler, ağır metaller, tütün, duman, ilaçlar, radyasyon ve ksenebiyotikler sayılabilir (Yesilkaya, 2008).

Biyolojik Bağlamda ROS'lar

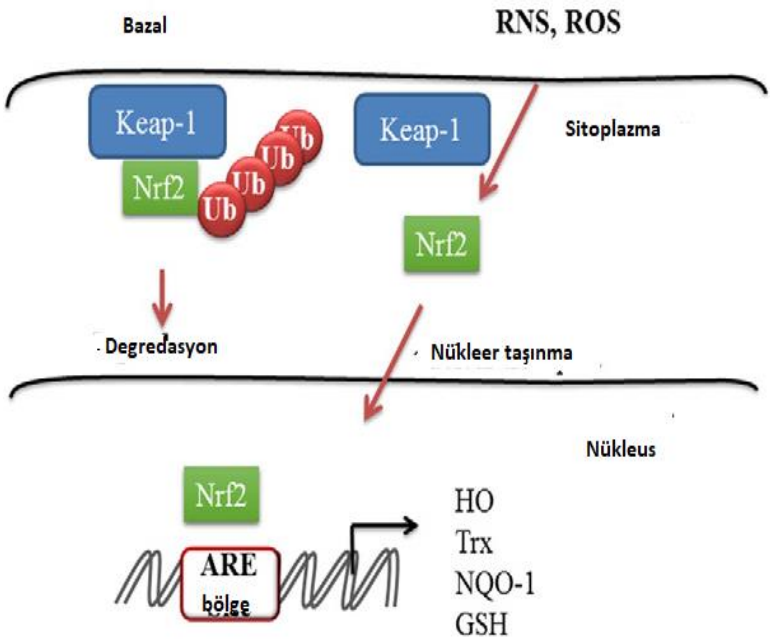
Özellikle bazal ROS seviyeleri, normal hücre çoğalması ve farklılaşması gibi hücrenin fizyolojik olaylarında düzenleyici olarak görev yaparlar. ROS dengesi, hücre içi antioksidan sisteminin temizleme kapasitesinden daha fazla miktarda artarsa, hücrenin yapısında önemli bozulmalar ortaya çıkmaktadır ve hücrede oksidatif stres durumu dediğimiz olaylar meydana gelmektedir. Oksidatif stres özellikle mitokondrileri hedef alarak mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına ve mitokondri aracılı apoptozun başlamasına neden olur.

Oksidatif stres ayrıca sterollerin otooksidasyonuna da yol açarak kolesterol biyosentetik yolunu (özellikle postlanosterol türevlerini) etkileyebilir. Oksisterollerin hücre içi birikimi, hücreyi otofajik kaderine yönlendirir ve aynı zamanda farklılaşmasını da sağlayabilir. ROS ise zıt roller oynayabilmektedir. Hücre ölüm çeşitlerinden otofajik hücre ölümünü başlatabilir ve ayrıca çeşitli kanser hücrelerinde sitoprotektif otofajiyi indükleyerek bir hayatta kalma mekanizması olarak işlev görebilirler. ROS, bazı hücresel molekülleri oksitleyip değiştirip temel işlevlerini yerine getirmelerini engelledikçe DNA yapısında geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelmektedir. Aynı zamanda aşırı miktarda oluşan ROS seviyeleri DNA, enzim ve proteinlerin yapıları ve fonksiyonları üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olabildiği, bu moleküllerin fizyolojik görevlerini yapamamaları sonucunda da ROS'ların dokulara hasar verdiği bildirilmiştir (Yesilkaya, 2008; Devasagayam et.al., 2004; Hayat, 2013).

Oksidatif Stres ve ROS

Serbest radikaller ve oksidanlar arasındaki dengesizlik, canlı organizmalarda oksidatif stres olarak adlandırılan gergin bir durum oluşumuna yol açmaktadır. Aynı zamanda ROS türlerinin üretimi ve ROS'a karşı meydana gelen antioksidan savunma mekanizmalarının bozulması organizmada dokularda hasarının artışına neden olan oksidatif stresin oluşmasına sebep olmaktadır. Organizma farklı hücrelerde ve hücrelerin

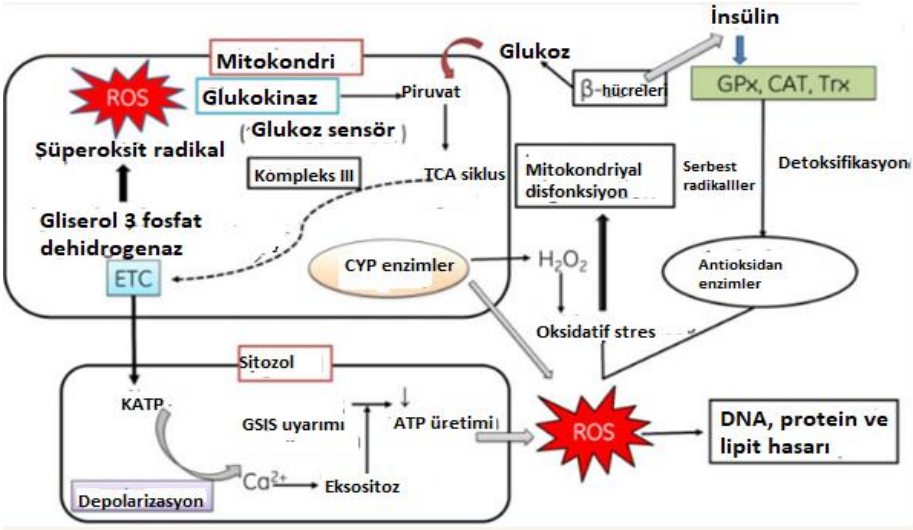
bölümleri içerisinde serbest oksijen radikallerinin meydana getireceği oksidatif stres ile baş edecek bir savunma hiyerarşisine sahiptir. Organizmalar biyolojik bütünlüğü korumak için iç koruma sistemleri oluşturmuşlardır. Tüm hücreler, aşırı ROS'u nötralize eden ve oksidatif hasara karşı koruyan içsel bir mekanizmaya sahiptir. Bu oksidatif stres tepkisi, esas olarak, ancak yalnızca bununla sınırlı olmamak üzere, transkripsiyon faktörü nükleer faktör (eritroid kökenli 2) benzeri 2 (Nrf2) tarafından kontrol edilir. Nrf2, özellikle hücrelerin kimyasal veya oksidatif strese maruz kalması durumunda, çok sayıda antioksidan proteinin, detoksifikasyon enziminin ve ksenobiyotik taşıyıcının bazal ve indüklenebilir ekspresyonunu düzenleme yeteneği sayesinde hücresel homeostazın korunmasında hayati bir rol oynar (Kensler & Wakabayashi & Biswal, 2007). Şekil 1'de Nrf2 gösterilmiştir (Kensler & Wakabayashi & Biswal, 2007).



Şekil 1. Nrf2 aktivasyon şeması. Bazal koşullar altında Nrf2, Keap1 ile etkileşime girerek Nrf2'nin parçalanmasına neden olur. Hücresel strese yanıt olarak Nrf2, sitozolik inhibitöründen serbest kalır, çekirdeğe taşınır ve hedef genlerin promotörlerindeki antioksidan yanıt elementlerine (ARE'ler) bağlanır. Nrf2 tarafından düzenlenen genler, esas olarak antioksidan ve detoksifiye edici enzimleri kodlayan genleri içerir (Kensler & Wakabayashi & Biswal, 2007).

Oksijenin sitotoksik etkisine karşı hücresel savunma mekanizmasında; A, C ve E vitaminleri, glutatyon ve sistein gibi sülfidril grubu içeren bileşikler, Zn, Mn, Cu gibi eser elementler, süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimler yer bulunmaktadır (Madamanchi & Vendrov & Runge, 2005; Szasz el.al., 2007; Hajam et.al., 2022).

Oksidatif stres, hücre zarlarının, lipitlerin, proteinlerin, lipoproteinlerin ve deoksiribonükleik asitin (DNA) yapısını olumsuz etkilediği için zararlı bir süreçtir (Madamanchi & Vendrov & Runge, 2005; Szasz el.al., 2007). Hidroksil radikalleri ve peroksinitrilin aşırı üretimi lipitlerin peroksidasyonuna yol açar; bu da hücre zarına ve lipoproteinlere zarar verir. Malondialdehit (MDA) ve konjuge dien bileşiklerinin oluşumuna neden olur; bunların her ikisi de sitotoksik ve mutajenik bileşikler olarak bilinir. Lipit peroksidasyon hızı çok hızlı artar ve çok sayıda lipit molekülünü etkiler. Peroksidatif hasar nedeniyle proteinler de oksidatif stresden etkilenir ve ilgili enzimatik aktivitelerinin kaybını veya bozulmasını gösterebilecek yapısal değişikliklerde ortaya çıkar (Hajam et.al., 2022). Şekil 2.'de oksidatif hasar ve ilişkili moleküller gösterilmiştir (Zou et.al., 2017). Hücresel homeostazın bozulması, lipidlerde, proteinlerde, karbonhidratlarda ve nükleik asitlerde oksidasyona bağlı hasara yol açarak, en sonunda hücre ölümüne yol açar (Zou et.al., 2017).



Şekil 2. ROS üretim mekanizması: Aşırı glikoz ile otoksidasyon, genel metabolik süreci değiştirir ve serbest radikaller üreterek antioksidan enzimleri (GPX,CAT) inhibe eder. ROS, DNA hasarına neden olur. GPx: Glutatyon peroksidaz, CAT: Katalaz, Trx: Tiyoredoksin, GSIS: Glukozla uyarılan insülin salgılanması (Zou et.al., 2017).

MS ve Oksidatif Stres

Organizmalarda enzim ve yapısal proteinlerin oksidatif değişikliklerinin pek çok hastalığın etyolojisinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Son zamanlarda değişik hastalık tiplerinde oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalarda, okside olmuş proteinlerin tanımlanması yapılmaktadır. Okside olmuş proteinlerin mononükleer fagositleri aktive ederek, nötrofil ve monositler arasında sitokin benzeri medyatör gibi davrandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Oksidatif strese verilen yanıt, organizmada sinyal yolkaları, belirli proteinlerin ve nöroprotektif maddelerin karmaşık etkileşimini içerir. Bu yanıtlar, Nrf2 ve PI3K/Akt gibi sinyal yolların aktivasyonu veya DJ-1 ve PON2 gibi proteinlerin katılımı ile değil, aynı zamanda antioksidanları ve nörodejeneratif bozuklukların önlenmesi ve tedavileri de içine alan değişik bileşiklerin nöroprotektif özelliklerini de düzenlemektedir (Ruiz-Perera et.al., 2018; Sun et.al.,2014). İnflamatuar yolların başlatılması, sinir sisteminde oksidatif stres ile ilişkilendirilen inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB'nin aktivasyonu durumunda olduğu gibi nöronal hasara ve nörodejeneratif mekanizmaların düzgün bir şekilde olmamasına neden olmaktadır (Ruiz-Perera et.al., 2018).

MS'in immünopatogenezine baktığımız zaman diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, baskılayıcı CD8 + T hücreleri azalmaktadır. Bunun yanı sıra antikor üreten B hücreleri de aktive olmaktadır. Beyin omirilik sıvısında IgG sentezi artmaktadır. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristik olarak belirginleşmektedir (Rowland, 1995). MS lezyon oluşumunun ilk aşaması, oto-reaktif T hücrelerinin kan beyin bariyerini aşarak beyin parenkimine toplanması olsun ya da olmasın, inflamatuar süreç, T hücrelerinin, makrofajların ve mikroglialarının lezyon bölgelerine aktivasyonunu ve toplanmasını içerir. Aktif demiyelinizasyon sağlandıktan sonra, periferik bağışıklık hücreleri (lenfosit, toplanmış monositler, miyeloid gibi) ve bunların merkezi karşılıkları (astrositler ve mikroglia), MS'te ilerleyici doku hasarına katkıda bulunmaktadır (Colton & Gilbert, 1993). Bu inflamatuar süreçler, kritik olarak ROS aracılı doku hasarını içerir. Aktive olmuş mikroglia ve infiltre olmuş makrofajlar, süperoksit, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve nitrik oksit gibi çok miktarda proinflamatuar medyatör ve oksitleyici radikal üretebilir (Colton & Gilbert, 1993).

MS'te oksidatif stresin rolü karmaşıktır ve iltihaplanma sırasında ROS üreten makrofajlar ve mikroglia gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu içerir. Bu ROS'lar mitokondriyal işlev bozukluğuna, nöroinflamasyona ve nihayetinde nöronal hasara katkıda bulunur (Al-Awadhi, 2023; Wang et.al., 2014). Oksidatif hasar, özellikle apoptotik oligodendrositlerin sıklıkla tespit edildiği erken demiyelinizasyon bölgelerinde yaygındır. Oto-reaktif T hücrelerinin kan beyin bariyerini aşarak beyin parenkimine alınması, şüphesiz inflamatuar süreçtir. T hücrelerinin, makrofajların ve mikroglialaların lezyon bölgelerine aktivasyonunu ve toplanmasını içerir. Bu oksidatif hasar, miyelin bütünlüğünü tehlikeye atar ve proinflamatuar bir ortam yaratarak hastalık sürecini kötüleştirir (Haider et.al., 2011; Gironi et.al., 2014). Çoklu sinyal yolları boyunca artan ROS miktarları, mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK'ler) aktive ederek iltihaplı reaksiyonları şiddetlendirebilir. Aktif demiyelinizasyon sağlandıktan sonra, periferik bağışıklık hücreleri (lenfosit, toplanmış monositler, MDSC gibi) ve bunların merkezi karşılıkları (astrositler ve mikroglialar), MS'te ilerleyici doku hasarına katkıda bulunur. Bu inflamatuar süreçler, ROS aracılı doku hasarını kritik bir şekilde içerir. Aktive olmuş mikroglialar ve infiltre olmuş makrofajlar, süperoksit, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve nitrik oksit gibi çok miktarda proinflamatuar medyatör ve oksitleyici radikal üretebilir (Colton & Gilbert, 1993). MS lezyonlarının oluşumu ve ilerlemesinde oksidatif stresin öneminigösteren çalışmalarda, beynin içsel hücrelerine ve toplanan monositlere odaklanılmıştır. Beyaz ve gri cevher lezyonlarında, hidrojen peroksit ve klorür anyonundan hipokloröz asit üreten bir lizozomal enzim olan miyeloperoksidazın ağırlıklı olarak makrofajlar ve/veya aktive olmuş mikroglialar tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir (Gray et.al., 2008a; Gray et.al., 2008b).

Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyon arasındaki etkileşim, bozuklukların patogenezinin karmaşıklığını ve nörodejenerasyonun ötesine uzanan gelecekteki etkilerini vurgulamaktadır. Ortaya çıkan oksidatif hasar sadece miyelin tabakasını etkilemekle kalmayıp aynı zamanda nöronal dejenerasyona da katkıda bulunmakta ve bu da oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve demiyelinizan süreçte nöroinflamasyon arasındaki ilişkileri ve etkileşimleri vurgulamaktadır. MS hastalarında oksidatif beyin ortamı değiştiğinden, T hücresi reaktivasyonu bu dokulardaki redoks durumuna bağlı olarak etkilenebilir (Wang et.al., 2014; Gironi et.al., 2014; Gray et.al., 2008a; Gray et.al., 2008b).

Sonuç olarak, gelecekteki çalışmalar için, aktif bağışıklık hücrelerinin mikroglia ve astrositler gibi beyindeki yerleşik hücrelerle etkileşiminin ayrıntılı olarak incelenmesi, T hücrelerinin beyin parankimi içinde inflamatuar kaskadları nasıl tetikleyebileceğini ve böylece yeni MS lezyonlarının oluşumunu ve ilerlemesini nasıl düzenleyebileceğini gösteren deneysel çalışmalara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Bu parametrelerin üzerinde durmak, oksidatif stresi hedef alan, beslenme ve yaşam tarzındaki fiziksel değişikliklerle desteklenen terapötik stratejiler, nörodejeneratif örüntülerle ilişkili nöroprotektif etkileri açısından araştırılmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

Al-Awadhi F. Discovery and anti-inflammatory activity of a cyanobacterial fatty acid targeting the Keap1/Nrf2 pathway. Mar. Drugs. 2023;21: 553.

Apel K, and Hirt H. Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. Annu. Rev. Plant. Biol. 2004;55:373-379.

Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide. Acta Biochim Pol. 1996;43:645-659.

Bo L, Geurts JJ, Mork SJ, et.al. Grey matter. Grey matter pathology in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. Suppl. 2006;183, 48–50.

Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014; 83: 1022–1024.

Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. Annu. Rev. Biochem. 1989;58:79–110.

Colton CA, Gilbert DL. Microglia, an in vivo source of reactive oxygen species in the brain. Adv Neurol. 1993;59:321-326.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372:1502–1517.

Del Rio D, Serafini M, Pellegrini N. Selected Methodologies to assess oxidative/antioxidant status in vivo: a critical review. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12: 343-351.

Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, et. al. Free radicals and antioxidants in human health:current status and future prospects. J Assoc Physicians India. *2004; 52:*794–804.

FazzitoI MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. Arc Neuro-Psiquiatr. 2009; 67(3A):664-667.

Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, et.al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Clin. Exp. Immunol. 2010;162:1–11.

Gironi M, Borgiani B, Mariani E,et.al. Oxidative stress is differentially present in multiple sclerosis courses, early evident, and unrelated to treatment. J. Immunol. Res. 2014; 2014: 961863.

Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patinets. Am J Crit Care 2002; 11: 543-551.

Gray E, Thomas TL, Betmouni S, et.al. Elevated activity and microglial expression of myeloperoxidase in demyelinated cerebral cortex in multiple sclerosis. Brain Pathol. 2008a;18:86-95.

Gray E, Thomas TL, Betmouni S, et.al. Elevated myeloperoxidase activity in white matter in multiple sclerosis. Neurosci. Lett. 2008b;444:195-198.

Haider L, Fischer MT, Frischer JM, et.al. Lassmann, H. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. Brain. 2011;134:1914–1924.

Hajam YA, Rani R, Ganie SY, et.al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. Cell. 2022:5(11)3:522.

Han D, Williams E, Cadenas E. Mitochondrial respiratory chian-dependent generation of superoxide anion and its release intothe the intermambrane space. The Biochemical Journal . 2001;353 (2): 411– 416.

Hayat MA. Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging. Autophagy Book. Volume 1-Molecular Mechanism. 1st. Edition. August 22,2013.

Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015; 64: 13–25.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. Nat Genet. 2013; 45: 1353–1360.

İdiman E. Multipl skleroz'un immunopatogenezi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı. 2004; 2:171-176.

Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap 1-Nrf2-ARE pathway. Annu. Rev. Pharmacol Toxicol. 2007;47:89-116.

Klotz LO. Oxidant-induced signaling: effects of peroxynitrite and singlet oxygen. Biol. Chem.2002; 383:443–456.

Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature. 2006;443:787-795.

Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010; 133: 1900–1913.

Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:29-38.

Muller F. The natüre and mechanism of superoxide production by the electron transport chain: Its relevance to aging. J Am Aging Assoc. 2000 Oct;23(4):227-253.

Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. Experimental Neurology. 2016;277:58-67.

Park SH, Kim JH, Chi GY, et.al. Induction of apoptosis and autophagy by sodium selenite in A549 human lung carcinoma cells throught generation of reactive oxygen species. Toxicol. Lett. 2012;212:252-261.

Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Teenth Edition, Section XIX. 1995;Chapter 133: 773-792.

Ruiz-Perera L, Schneider L, Windmöller BA, et.al. Nf-κb p65 directs sex-specific neuroprotection in human neurons. Sci Rep. 2018;8:16012.

Yeşilkaya A. Oxidative Stress and the Cardiovascular System. Tur ki ye Kli nik le ri J Med Sci 2008;28(Suppl):35-37.

Sun Y, Li Y, Cao X et.al. Sterols from mytilidae show anti-aging and neuroprotective effects via anti-oxidative activity. Int J. Mol Sci. 2014;15:21660-21673.

Szasz T, Thakali K, Fink GD, et. al. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function, and disease. Exp Biol Med (Maywood). 2007;232:27-37.

Tunalı G. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı. 2004; 2(3):161-165.

Zou Z, Chang H, Li H, et.al. Induction of reactive oxygen species: An emerging approach for cancer therapy. Apoptosis. 2017;22:1321-1335.

Wang P, Xie K, Wang C, et.al. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. Eur. Neurol. 2014; 72:249–254.

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ONAYLI VE DENEYSEL AŞAMADAKİ MOLEKÜLLER

Yağmur DOĞANLAR

- Kurum Bilgisi: Biyokimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8513-0821
- Mail: yagmurdoganlar@sdu.edu.tr

Semanur DURU

- Kurum Bilgisi: Biyokimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0005-7583-8822
- Mail: semanurduruu@gmail.com

Yalçın ERZURUMLU

- Kurum Bilgisi: Biyokimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6835-4436
- Mail: yalcinerzurumlu@sdu.edu.tr

1.GİRİŞ

Motor nöron hastalığı (MNH), merkezi sinir sisteminde üst ve alt ekstremitelerde bulunan motor nöronların seçici dejenerasyonuyla karakterize kalıtsal nörolojik bozuklukla ilişkili hastalıkları ifade etmektedir (Park ve ark., 2022). Motor nöron hastalıklarına Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Primer Lateral Skleroz (PLS), Kennedy Hastalığı, Kalıtsal Spastik Parapleji (HSP) ve Spinal Müsküler Atrofi (SMA) gibi rahatsızlıklar da örnek verilebilir (Barone & Qi, 2023). Tedavisi güç olan bu patolojiler nedeniyle dünya genelinde her yıl çok sayıda hasta yaşamını yitirmektedir.

Survival motor nöron (SMN) proteini nükleus, sitoplazma, akson ve nöromüsküler kavşakta bulunan SMN geni tarafından kodlanan çok işlevli bir proteindir. SMN proteini spliceozomun birleştirilmesi, ribonükleoproteinlerin biyogenezisi, DNA onarımı, selenoprotein biyosentezi, makromoleküler taşınımı, stres granülü oluşumu, otofaji, endositoz, mitokondri ve biyoenerjetik yolları etkilediği, ubikitin-proteazom sisteminin işlevini düzenlediği ve hücre iskeletinin korunması gibi pek çok temel biyolojik süreçlerde önemli roller üstlendiği bilinmektedir (Chaytow ve ark., 2018; Singh ve ark., 2017).

İnsanlarda SMN geni kromozomun 5q13 kolunda telomerik SMN1 geni ve sentromerik SMN2 olmak üzere iki gen tarafından kodlanan geniş bir ifade profiline sahiptir. SMN proteinin eksikliği; motor nöron dejenerasyonuna, kalp-damar sistemi, pankreas ve karaciğer gibi periferik organları etkilemektedir (Hensel ve ark., 2020).

SMN proteinin eksikliği sonucu nadir gözlenen ve atrofi ile etkisini gösteren SMA hastalığı meydana gelmektedir. SMA omurilikteki alfa motor nöronlarının dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen, ağırlıklı olarak proksimal kaslarda şiddetli kas güçsüzlüğü ve atrofiyle karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren motor nöron hastalıklarından biridir (Mercuri ve ark., 2018, Tosolini & Sleigh, 2017). Özellikle SMA'ya bağlı gelişen kas güçsüzlüğü, vücudunuzun merkezine yakın olan proksimal kaslar, vücudunuzun merkezinden uzak olan distal kaslara göre daha şiddetli olma eğilimindedir. Kaslarda gözlenen bu güçsüzlük zamanla daha da kötüleşme eğilimindedir (Pierzchlewicz & Kotulska, 2025). SMA hastalığı ilk olarak 1890'lı yıllarda Werdnig ve Hoffmann tarafından tanımlanmıştır ve hastalığının genel popülasyonda görülme sıklığı 1/10000, taşıyıcı insidansı ise 1/60'tır (D'Amico ve ark., 2011).

SMA hastalığı Survival Motor Nöron 1 (SMN1) genindeki delesyonlar ve mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. SMN1 genine büyük oranda benzerlik gösteren SMN2 geni, SMN1 fonksiyon kaybını telafi etmek için yetersiz seviyelerde tam uzunlukta transkript üretmektedir. Dolayısıyla SMN2 geninin kromozomdaki kopya sayısı, SMA hastalığının şiddetiyle ters orantılı olduğu bilinmektedir (D'Amico ve ark., 2011; Ogbonmide ve ark., 2023). Bu nedenle tedavi stratejilerinin odağında SMN1 ve SMN2 geni yer almaktadır.

SMA hastalığın başlama yaşı, klinik inceleme, kas biyopsisi ve elektrofizyolojik kriterlere dayanan hastalık şiddetine göre Tip 0 (konjenital SMA), Tip I SMA (Werdnig-Hoffmann), Tip II SMA (Ara form), Tip III SMA (Kugelberg-Welander) ve Tip 4 (Yetişkin SMA) olmak üzere beş tipte sınıflandırılmaktadır (Audic & Barnerias, 2020; Baioni & Ambiel, 2010; Ogbonmide ve ark., 2023; Wijngaarde ve ark., 2017).

SMA hastalığının tanısı kas güçsüzlüğü, hipotoni ve düşük kas tonusunun fiziksel muayenesi, azalmış tendon reflekslerinin tespit edilmesi, motor nöron fonksiyon kaybının incelenmesi, aile öyküsünün analizi, kas kreatin kinazı için biyokimyasal testlerin yapılması gibi testleri içermektedir. Daha ileri olarak ise SMN1 genindeki SMA ile ilişkili mutasyonların tespit edilmesi ve SMN2 geninin kopya sayısının belirlenmesine yönelik çalışmalar MLPA (Çoklu Ligasyon Bağımlı Prob Amplifikasyonu), yeni nesil dizi analizi, gerçek zamanlı PCR ve dijital PCR analizi gibi ileri moleküler biyolojik analizlerle gerçekleştirilmektedir.

Günümüzde SMA hastalığının tedavisine yönelik antisens oligonükleotid teknolojisi, Histon deasetilaz (HDAC) enzim inhibitörleri, semptomatik tedavi şekilleri, beslenme, ortopedik ve kas-iskelet sistemini destekleyici tedaviler gibi yaklaşımlardan faydalanılmaktadır (European Medicines Agency, 2016; Mercuri ve ark., 2022). Özellikle gen terapisindeki mevcut ilerlemeler, spinal müsküler atrofinin tedavisinde devrim yaratması açısından önemli gelişmelere yol açmıştır.

Dünya genelinde SMA tedavisi pazarı büyüklüğünün 2024'de 4,40 milyar ABD doları ve 2025'ten 2030'a kadar %18,0'lık yıllık oranla büyüyeceği tahmin edilmektedir. Zolgensma ve Spinraza gibi çığır açan antisens oligonükleotid ve gen tedavileri, SMA'dan etkilenen çocuklar için umut vaat ederek hastaların semptomlarını önemli ölçüde iyileştirmektedir (Grand View Research, 2024).

Bu derleme bölümü kapsamında günümüzde SMA hastalığı için geliştirilmiş olan henüz araştırma aşamasında olan ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan çok sayıdaki molekül hakkındaki bilgilere yer verilecektir.

2.SMA Hastalığına Yönelik Uygulanan Tedavi Yaklaşımları

Bu bölümde SMA'nın tedavisine yönelik olarak yürütülen çalışmalar gen düzenleme yaklaşımı ve deneysel aşamadaki yaklaşımlar olmak üzere iki başlık altında bir araya getirilmiştir.

2.1 Gen Düzenleme Yaklaşımı

2.1.1 Nusinersen (Spinraza™)

Biogen ilaç şirketi ile Ionis Pharmaceuticals ortaklığıyla geliştirilen Nusinersen, 2012 yılında intratekal yolla uygulanan ve SMN protein ifadesini uyaran antisense oligonükleotid ajan olarak geliştirilmiştir. FDA tarafından 23 Aralık 2016 tarihinde, Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'ndan ise 30 Mayıs 2017 tarihinde SMA'nın tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (Wurster & Ludolph, 2018; Food and Drug Administration, 2020).

Nusinersen, SMN2 geninin pre-mRNA'sını düzenleyerek tam uzunlukta olgun bir mRNA geri kazandırma amacıyla SMN protein ekspresyonunu artırmak için tasarlanmış 2'-O-2-metoksietil modifiye edilmiş bir antisense oligonükleotidir. Nusinersen, SMN2'nin intron 7'de ki ISS-N1 (Intronic Splicing Silencer N1) bölgesini hedef almaktadır. Bu yol ile heterojen nükleer riboprotein A1 ve A2 (hnRNPA1) ve (hnRNPA2)'nin ISS-N1'e bağlanmasını önleyerek ekson 7'nin transkripte entegre olmasını ve tam uzunlukta işlevsel bir SMN proteininin sentezinin artırmasını sağlamaktadır (Cantara ve ark., 2024).

Nusinersen'in kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkiler arasında baş ağrısı, bel ağrısı, mide bulantısı, kusma ve baş dönmesi olduğu bildirilmiştir (Elsheikh ve ark., 2021). Bununla birlikte deney hayvanı çalışmaları kapsamında Nusinersen'in üreme toksisitesi üzerindeki etkilerine yönelik kesin bir sonuca varılamamış olmasına karşın Nusinersen'in hamilelik ve emzirme döneminde kullanımından kaçınılması önerilmiştir (Hiebeler ve ark., 2025).

2.1.2 Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) SMA hastalarının motor nöron hücrelerine işlevsel SMN1 gen kopyasını dahil etmek için tasarlanmış adeno-ilişkili virüs (AAV) vektör tabanlı intravenöz yolla uygulanan tek doz kullanımlı bir gen tedavisidir.

Zolgensma Novartis şirketi tarafından geliştirilerek 24 Mayıs 2019'da FDA (Food and Drug Administration)'dan, 19 Mayıs 2020 tarihinde ise Avrupa İlaç Kurumu EMA (European Medicines Agency)'dan onay alarak SMA hastalığının tedavisinde kullanılan ikinci ilaç olmuştur.

Zolgensma 2 yaş öncesi SMA'lı pediatrik hastaların tedavisinde endikedir (Blair, 2022). Etki mekanizmasında SMN1 genini taşıyan AAV9 vektörü hastaların motor nöronlarına penetre olarak SMN1 genini hücre çekirdeğine taşır ve AAV9 vektörü SMN1 genini kendi kendini tamamlayan DNA formu şeklinde sunarak motor nöron hücrelerinin çekirdeğinde kalabilen dairesel bir epizom oluşturur. Oluşan epizom SMN1 genini hızlı ve sürekli şekilde aktive ederek SMN proteininin ifade edilmesini sağlar (Zolgensma®, 2025).

AAV tabanlı gen tedavisi ürünlerinin intravenöz uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan en yaygın olumsuz etkiler arasında yükselmiş karaciğer enzimleri (ALT, AST) ve karaciğer toksisitesi bulguları, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı, karaciğer yetmezliği ve ölüm yer almaktadır (Food and Drug Administration, 2022).

2.1.3 Risdiplam

Risdiplam (Evrysdi®) SMA hastalığında oral olarak kullanılan ilk ilaç olarak öne çıkmaktadır. Ağustos 2020'de FDA ve Mart 2021'de EMA tarafından 2 aylık ve üzeri SMA hastası bebekler için kullanımı onaylanmıştır (Kakazu ve ark., 2021). Risdiplam SMN2 geninin mRNA'sına exon7'nin dahil edilmesini teşvik eden bir ekleme modülatörüdür. Risdiplam'ın oral veya intraperitoneal uygulamaları fare, sıçan ve maymunların merkezi sinir sistemi ve periferik dokularında iyi dağıldığı ve SMN proteininin düzeylerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Dhillon, 2020). Klinik çalışmalarda risdiplam'ın belirlenen yaygın advers etkileri arasında ateş, döküntü ve ishal yer almaktadır. Geç başlangıçlı SMA hastalarında ise ateş, baş ağrısı, ishal ve döküntü gözlendiği saptanmıştır (European Medicines Agency,2025).

2.1.4 Branaplam

Branaplam (LMI070) oral olarak aktif, selektif ve güçlü bir SMN2 splicing modülatörüdür ve SMA tedavisi için araştırılmakta olan küçük moleküllü bir aday ilaç molekülüdür. Sürdürülen çalışmalarda branaplam'ın SMN2 geninin exon7'sinin 5' splice bölgesi U1 snRNP arasında oluşan bölgeye bağlandığı bildirilmiştir (Ottesen ve ark., 2023). Birçok endikasyon açısından branaplam klinik gelişim sürecinde en ileri düzey olarak Faz II aşamasına ulaşmıştır (PubChem, 2025).

2018 yılında yayınlanan bir çalışmada branaplam'ın SMA fare modelinde etkinliği değerlendirilmiştir. Araştırma bulgularında branaplam'ın SMN protein düzeylerinde artış ve farelerde artan sağkalıma neden olduğu raporlanmıştır (Cheung ve ark., 2018). Branaplam'ın faz II/III denemelerinde hastalarda nörotoksisiteye neden olduğu gözlendiğinden kullanımı durdurulmuştur (Malard & Campagne, 2022).

2.2 Deneysel aşamadaki moleküller

2.2.1 Tetrasiklin

Tetrasiklinler**,** *Streptomyces* cinsi aktinobakteriler tarafından doğal olarak sentezlenen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (De Simeis & Serra, 2021). 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada farelerde SMN2'ye ekson 7 eklenmesini uyaran ve SMN protein seviyelerini *in vitro* ve *in vivo* olarak artışını uyaran tetrasiklin benzeri bir bileşik olan PTK-SMA1 tanımlanmıştır. Daha önce tanımlanmış olan ve SMN2 promotör aktivasyonu sağlayan mekanizmalar yolunu uyaran moleküllerin aksine PTK-SMA1, ekson 7'nin eklenmesini doğrudan uyararak etki etmesi bakımından benzersiz bir terapötik aday molekülü olduğu ileri sürülmüştür (Hastings ve ark., 2009).

2.2.2 Hidroksiüre

Hidroksiüre olarak da bilinen hidroksikarbamid üre sınıfı bir bileşiktir ve kronik miyeloid lösemi ile orak hücre hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Ware & Aygun, 2009).

2005 yılında yayınlanan bir çalışmada SMA hastalarından alınan lenfoblastoid hücre hatları farklı konsantrasyon ve sürelerde hidroksiüre uygulamaları ile tedavi edilmiş ve SMN mRNA ve protein düzeylerinin artış sergilediği rapor edilmiştir. Aynı zamanda SMN protein düzeylerinin ve intranükleer gemler de önemli ölçüde artışa neden olduğu belirlenmiştir (Grzeschik ve ark., 2005).

2.2.3 Salbutamol

β2-adrenarjik reseptör agonisti olan salbutamol astım tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Antonaci ve ark., 2023). Salbutamol, SMA hastalığı nedeniyle solunum kas güçsüzlüğü olan deneklerde solunum kası gücünü artırdığı rapor edilmiştir (Khirani ve ark., 2017). Bununla birlikte salbutamol'un 6 dakikalık yürüme testlerinde iyileşmeye yol açtığı rapor edilmiştir. Araştırma bulgularında SMA hastalarında salbutamol'un nöromüsküler kavşak disfonksiyonuna olumlu katkıları olabileceği önerilmiştir (Pera ve ark., 2018).

2.2.4 Piridostigmin

Piridostigmin, Myastenia gravis tedavisinde kullanılan bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür (Stam ve ark., 2018). 2023 yılında yayınlanan bir çalışmada piridostigmin SMA tip 2-4'e sahip tedavi görmemiş hastalara 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Elde edilen bulgularda hastaların yorgunluğunda azalma olduğu izlenmiş ve dayanıklılık mekik testi kombine puan performanslarında iyileşme görülmüştür. Bu bulgulardan hareketle piridostigmin'in SMA tedavilerindeki kullanımı önerilmiştir (Stam ve ark., 2023).

2.2.5 Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, protein sentezini inhibe ederek etki gösteren, geniş spektrumlu antibiyotik grubu bileşiklerdir (Krause ve ark., 2016). Tobramisin, genetisin ve amikasin gibi FDA onaylı aminoglikozid grubu antibiyotikler protein sentezinin inhibisyonu yolu ile SMN protein düzeylerinin stabilizasyonunda ve arttırılmasına etkili olabileceği düşünülmektedir (Cobb ve ark., 2013; Heier & DiDonato, 2009).

Aminoglikozidlerin protein sentezini inhibe etmesiyle uyumlu olarak, SMA hastalarından alınan fibroblastların tobramisin ve amikasin ile tedavisi sonrasında SMN proteini düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir (Wolstencroft ve ark., 2005). Mattis ve arkadaşlarının yürüttükleri bir başka çalışmada yeni sentezlenen 20 aminoglikozit türevi moleküllerin bir bölümünün SMN protein ifade düzeylerinde önemli ölçüde artışa yol açtığı rapor edilmiştir (Wolstencroft, 2005).

2.2.6 BBrm2

BBrm2, durdurma kodonu okumasında etkili olan FDA onaylı bir azitromisindir. Bir antibiyotik olan azitromisin, kronik obstrüktif akciğer

hastalığının akut bakteriyel alevlenmesi, akut bakteriyel sinüzit ve zatürre gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Calder ve ark., 2016a). BBrm2 SMA hasta hücre hatlarında SMN protein düzeylerini artırdığı ve SMA fare modelinde motor fonksiyon ve sağkalım üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Calder ve ark., 2016b)

2.2.7 Indoprofen

İndoprofen, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAID) ve siklooksijenaz (COX) inhibitörü olan bileşiktir. 2004 yılında Lunn ve arkadaşlarının 47.000 bileşiğin yüksek verimli taramasını gerçekleştirdikleri çalışmada indoprofen'in seçici olarak SMN2-lüsiferaz reporter proteinini ve endojen SMN protein düzeylerini artırdığı ve SMA hastalarından alınan fibroblastlarda nükleer gem sayısını 5 kat yükselttiği saptanmıştır (Lunn ve ark., 2004).

2.2.8 Polifenoller

Polifenoller, bitkilerde doğal olarak oluşan organik bileşiklerdir. Polifenoller esas olarak fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler ve lignanlar olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Polifenollerin UPS sisteminin bir parçası olan ubikitin ligazların gen ekspresyonlarını baskılayarak protein sentezini, miyogenezi ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirilmesi yoluyla kas atrofisini önleyebileceği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (Nikawa ve ark., 2021). 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada Kurkumin, Epigallokateşin-3-Gallat ve resveratrol gibi polifenollerin SMN2 transkriptlerinin ekson 7'ye dahil edilmesini artırabileceği ortaya konmuştur. Bu polifenollerin SMA hastalarından alınan fibroblastlarda tam uzunlukta SMN RNA'sı ve SMN protein üretimine katkılar sağlayabileceği önerilmiştir (Sakla & Lorson, 2008).

2.2.9 Riluzol

Riluzol, benzotiyazol yapısında olan ve amyotrofik lateral skleroz ve birçok motor nöron hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Basak ve ark, 2024; Miller ve ark., 2012). Riluzol'un SMN ekson 7'nin homozigot delesyonunu taşıyan mutant farelere uygulanmasıyla motor sinaptik terminallerin anormal sitoiskelet organizasyonuna karşı koruyucu bir etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle SMA hastalığının seyrinin nöromüsküler defektlerin başlangıcından sonra riluzol aracılı olarak hafifletilebileceğini önerilmiştir (Haddad ve ark., 2003).

2.2.10 Olesoxime (TR019622)

Olesoxime (TRO19622), farmakolojik olarak nöroprotektif ve nörorejeneratif gibi etkiler sergileyen kolesterol benzeri yapıda bir bileşiktir (Li ve ark., 2013). Amyotrofik lateral skleroz (ALS)'e yönelik yürütülen tedavi araştırmalarında Olesoxime'nin mitokondriyal geçirgenlik geçiş por üyelerinden ikisine bağlanarak nöroprotektif etkiler sergilediği önerilmiştir (Bordet ve ark., 2007). Oral yoldan alındığında aktif olan, kan beyin bariyerini geçerek iyi tolere edilir bir ajan olan Olesoxime'nin sahip olduğu bu farmakolojik özelliklerinden dolayı ALS ve diğer motor nöron ve nörodejeneratif hastalıklar için terapötik potansiyele sahip olabileceği öne sürülmüştür. Olesoxime aynı zamanda SMA için de geliştirilmekte olan yeni bir mitokondriyal hedefli nöroprotektif bileşiktir (Bordet ve ark., 2010).

2.3 Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerine genel bakış

Lizin, arjinin gibi bazik aminoasitlerden oluşan histon proteinleri ökaryotik hücrelerde DNA'nın kromatin yapısının oluşumunda rol oynamaktadır. Histon proteinlerinin Histon asetil transferaz (HAT) enzimiyle lizin rezidülerinin asetilasyonu yoluyla kromatin yapısının açılması ve DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin ve diğer regülatör proteinlerin etkileşimine izin verilmektedir. Bu yol ile ökaryotik hücrelerde gen ifadesinin regülasyonu kontrol edilmektedir. HDAC enzimleri ise histon proteinlerinin lizin rezidülerinde bulunan asetil gruplarını ayrıştırarak transkripsiyonel baskılanmayı düzenleyebilmektedir (Bhaskara ve ark., 2008; Marks, 2010). Zn^{+2} ile aktive edilen klasik HDAC'lar ve NAD^{+} ile aktive olabilen Sir2-ilişkili HDAC'lar (Sirtüinler) olarak iki gruba ayrılmaktadır ve bunlarda kendi içlerinde farklı alt gruplarda sınıflandırılmaktadır. HDAC enzimlerinin alt sınıflarının her biri, farklı HDAC inhibitörleri tarafından hedef alınmaktadır (Mohseni ve ark., 2013a; Yoon & Eom, 2016).

Yapılan çalışmalarda HDAC inhibitörlerinin SMA dahil olmak üzere kanser, aritmi, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve inflamatuar hastalıklarda terapötik olarak önemli rolleri bulunduğu ileri sürülmüştür (Yoon & Eom, 2016). HDAC'ları inhibe eden bileşiklerin insan SMN2 promotörünü aktive ettiğini ve *in vitro* olarak SMN mRNA ve protein düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Mohseni ve ark., 2013b). Bu nedenle HDAC inhibitörleri günümüzde SMA'ya ilişkin klinik çalışmalarda, *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışmalarda yoğun olarak

çalışılmaktadır (Kernochan ve ark., 2005; Mohseni ve ark., 2013c; Riessland ve ark., 2006a).

Fenilbutirat, sodyum bütirat ve valproik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri sınıf I ve II HDAC'ları inhibe ederek SMN protein düzeylerini artırabildiği rapor edilmiştir. Ancak kısa zincirli yağ asitleri SMA hastalığı için terapötik potansiyel olsa da sodyum bütirat'ın kısa yarı ömre sahip olması, valproik asidin ise nörolojik, hematolojik, hepatik ve teratojenik etkilerinden dolayı SMA araştırmalarındaki kullanımına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Cacabelos & Torrellas, 2016; Lunke & El-Osta, 2009; Mohseni ve ark., 2013a).

m-Karboksisinnamik asit bishidroksamid (CBHA), Suberik bishidroksamik asit (SBHA), Suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA), Trikostatin A ve LBH589 gibi hidroksamat türevleri HDAC'ları inhibe ederek SMN protein düzeylerini arttırabilmektedir. Ancak hidroksamat türevlerinin sahip oldukları güçlü etkilerine rağmen sahip oldukları yüksek toksisite nedeniyle kullanımları sınırlıdır (Lunke & El-Osta, 2009).

Benzamid türevi olan M344 hiperasetile olan Histon 4 düzeylerini arttırarak SMN2'nin mRNA/protein düzeylerini indükleyebilmektedir. Benzamid türevi HDAC inhibitörü SMA hastalarından alınan fibroblast hücre kültürlerinde 30-50 μM konsantrasyonlarda SMN protein seviyelerini doz bağımlı olarak 3 ile 7 kat düzeylerinde arttırabilmektedir. Ancak M344 yüksek toksisiteye neden olmasından dolayı klinik kullanıma geçememiştir (Lunke & El-Osta, 2009; Mohseni ve ark., 2013a; Riessland ve ark., 2006b).

Resveratrol, kurkumin, epigallokateşin-3 gallat gibi HDAC inhibitörü olan bitkisel kökenli doğal ürünlerin *in vitro* da SMN2 ekson 7 inklüzyonlarının etkinliğini artırarak SMN2 protein düzeylerinde 1.5 katlık artışa neden olabildiği rapor edilmiştir (Mohseni ve ark., 2013a).

Yukarıda ifade edilen bileşikler dışında literatürdeki çalışmalar incelendiğinde HDAC inhibitörü grubunda yer alan MS-275 gibi çok sayıdaki molekülün de deneysel olarak SMA tedavisindeki potansiyellerinin değerlendirildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte birçok molekülünde farklı klinik denemelerde etkilerinin incelendiği gözlenmiştir (Lunke & El-Osta, 2013)

2.4 Miyostatin inhibitörlerine genel bakış

Miyostatin inhibisyonu, kas büyümesini artırma ve kas atrofisini azaltma gibi özelliklerinden dolayı motor nöron hastalıklarında ve SMA

hastalığında gelişen kas atrofisinin tedavisi için umut verici bir yaklaşım olarak önerilmektedir (Abati ve ark., 2022).

Apitegromab (SRK-015), miyostatin proformlarına özgül olarak bağlanarak miyostatin aktivasyonunu inhibe eden bir monoklonal antikordur. SMA tedavisi için önemli potansiyele sahip ajanlardan biri olarak değerlendirilmektedir (Antonaci ve ark., 2023).

RO7204239 (NCT05115110) miyostatini hedef alacak şekilde tasarlanmış olan insan latent miyostatinine bağlanarak olgun miyostatinine dönüşümünü engelleyen ve deri altına uygulanabilen araştırma aşamasındaki bir anti-miyostatin antikorudur (Hoffmann-La Roche, 2025; St. Andre ve ark., 2017). SMA tedavisinde kullanılan ve SMN protein üretimine katkı sağlayan ağızdan alınabilen ilk ilaç olan Risdiplam ile RO7204239'un kombinasyonel uygulamalarının SMA hastalarının motor fonksiyonlarının iyileştirilmesinde tamamlayıcı bir etkiye sahip olabileceği önerilmiştir (Antonaci ve ark., 2023; Mohseni ve ark., 2013c).

2.5 Troponin aktivatörlerine genel bakış

Reldesemtiv (CK-2127107) kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu gibi semptomların azaltmak amacıyla geliştirilmiş seçici ve oral olarak kullanıma uygun yeni nesil troponin aktivatörü ajandır (Hwee ve ark., 2015a). Reldesemtiv mekanistik olarak hızlı iskelet troponin kompleksine seçici olarak bağlanarak onu Ca^{+2}'a duyarlı hale getirmesiyle kas kasılmasını modüle eder (Hwee ve ark., 2015b; Rudnicki ve ark., 2021). 2021 yılında 12 yaşından büyük Tip II, III veya IV SMA'lı hastalarda yürütülen çalışmanın bulgularında 6 dakikalık yürüme mesafesi testi sonuçlarına göre plasebo grubuna kıyasla reldesemtiv ile tedavi edilen grupların test sonuçlarının önemli ölçüde iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir (Rudnicki ve ark., 2021).

Bir troponin aktivatörü olan tirasemtiv (CK-2017357)'in rodentlerle sürdürülen *in vivo* çalışmalarda Nemalin miyopatisi, Myastenia Gravis ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi kas hastalıklarındaki etki potansiyeli değerlendirilmiştir ve tirasemtiv tedavisi sonrasında kas gücünde önemli iyileşmelere neden olduğu rapor edilmiştir (Bowerman ve ark., 2017). Her ne kadar etkileri SMA modellerinde kapsamlı olarak incelenmemiş olsa da tirasemtiv SMA tedavisine yönelik umut verici moleküllerden birisi olarak önerilmektedir (Bowerman ve ark., 2017).

Folikül uyarıcı hormon salınımını spesifik olarak inhibe eden tek zincirli bir gonadal protein olan follistatin, diğer önemli kas hedefi yollardan

biri olan miyostatin-follistatin üzerinde kas büyümesinin negatif düzenleyicisi olan miyostatin üzerinde inhibe edici etki sergilemektedir (McPherron ve ark., 1997). Sürdürülen çalışmalarda SMN mutant farelerine rekombinant follistatin uygulanması sonrasında kas kütlesinde, motor fonksiyon ve genel sağkalım sürelerinde düzeyde iyileşme gözlendiği rapor edilmiştir (Sumner ve ark., 2009).

2.6 Proteazom inhibitörleri

SMN'nin oligomerize olduğu ve multimerik bir protein kompleksi oluşturduğu bilinmektedir (Niba ve ark., 2022). Yürütülen çalışmalarda SMN proteininin ubikitinasyona uğradığı ve ubikitin proteazom sistemi (UPS) tarafından yıkıma uğratıldığı gösterilmiştir (Burnett ve ark., 2009). SMA hastalarından alınan fibroblastlar ile sürdürülen çalışmalarda bir proteazom inhibitörü olan MG132'nin SMA hastalarının fibroblastlarındaki SMN proteininin miktarını ve nükleer birikimini arttırdığı saptanmıştır (Chang, Hung, Chuang, & Jong, 2004). Bu veri UPS'yi hedefleyen yaklaşımlar ile hücre içi SMN protein düzeylerinin regüle edilebileceğini düşündürmektedir.

MG132 gibi bir diğer ubikitin-proteazom inhibitörü olan Bortezomib'in hücre kültür sistemlerinde ve SMA fare modellerinin peripheral dokularında SMN düzeylerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Bortezomib ile tedavi edilen hayvanların motor fonksiyonlarında ve nöromüskülar bağlantı düzeylerinde gelişme olduğu belirlenmiştir (Kwon ve ark., 2011).

2.7 Kök hücre tedavisine genel bakış

Kök hücreler insan vücudundaki diğer hücrelere dönüşebilen ve farklılaşabilen hücre gruplarıdır. Kök hücreler sahip oldukları bu eşsiz özellikleri nedeniyle hasar görmüş veya yok olan hücrelerin ve dokuların onarımı ve yerine konmasına aracılık edebilmektedir. Kök hücreler nöronal dokuların yanı sıra hemen hemen insan vücudundaki her türlü dokuyu değiştirme potansiyeline sahip olduğundan dolayı çok sayıda patolojiye yönelik geliştirilecek yeni terapötik yaklaşımların odağında bulunmaktadır (Mahla, 2016).

SMA fare modelinde indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden (iPSC'ler) türetilen motor nöronların nöromüsküler fonksiyonu iyileştirdiği ve kas atrofisini geciktirdiği gösterilmiştir (Pepper ve ark., 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmaların birinde SMA fare modelinde gebeliğin ikinci trimester döneminde tip III SMA'lı fareler insan amniyotik sıvı kök hücreleri (HAFSC) ile tedavi edilmiştir. Elde edilen sonuçlar HAFSC

aracılı tedavinin motor nöron fonksiyonlarını ve ileri dönem sağkalım düzeylerini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (Peng & Shaw, 2018).

Bu derleme kapsamında paylaşılan tüm bu onaylanmış ve deneysel aşamadaki yaklaşımlara ilave olarak literatürde yer alan ve çok sayıdaki molekülün SMA tedavisine yönelik etkinliğinin *in vitro* ve *in vivo* düzeyde değerlendirildiği çalışma dikkat çekmektedir. Bunlar arasında bir antikonvülzan olan gabapentin, serbest radikal süpürücü etkileri ile bilinen nöroprotektif edaravon, epilepsy tedavisinde kullanılan levetirasetam, miyostatin inhibitörü ACE-031, kas kayıplarının tedavisinde kullanılan monoclonal antikor bimagrumab ve domagrozumab, geniş spektrumlu potasyum kanal inhibitörü aminopiridin (4-AP), rekombinant insulin benzeri büyüme faktörü mecasermin, büyüme hormonu olan somatotropin, bir COX-2 inhibitörü olan selekoksib, potasyum kanal blokeri amifampridin, Rho-kinaz inhibitor ve vazodilatör olan fasudil de yer almaktadır (Chaytow ve ark., 2021).

Sonuç olarak;

Öyle görünüyor ki günümüzde SMA tedavisine yönelik oldukça etkili kullanımı onaylanmış ve henüz deneysel aşamada olan yaklaşımlar bulunsa da bu seçenekler kesin bir tedavi sunamamaktadır. Bu nedenle yeni moleküllerin geliştirilmesi yoluyla daha fazla potansiyel ajanın araştırılmasına yönelik çok disiplinli araştırmalara olan ihtiyaç devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Abati, E., Manini, A., Comi, G. P., & Corti, S. (2022). Inhibition of myostatin and related signaling pathways for the treatment of muscle atrophy in motor neuron diseases. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS, 79(7), 374. https://doi.org/10.1007/s00018-022-04408-w

Antonaci, L., Pera, M. C., & Mercuri, E. (2023). New therapies for spinal muscular atrophy: Where we stand and what is next. European Journal of Pediatrics, 182(7), 2935-2942.

Audic, F., & Barnerias, C. (2020). Spinal muscular atrophy (SMA) type I (Werdnig-Hoffmann disease). Archives de Pédiatrie, 27(7, Supplement), 7S15-7S17.

Baioni, M. T. C., & Ambiel, C. R. (2010). Spinal muscular atrophy: Diagnosis, treatment and future prospects. Jornal de Pediatria, 86(4), 261-270.

Barone, C., & Qi, X. (2023). Altered Metabolism in Motor Neuron Diseases: Mechanism and Potential Therapeutic Target. Cells, 12(11), 1536.

Basak, S., Biswas, N., Gill, J., & Ashili, S. (2024). Spinal Muscular Atrophy: Current Medications and Re-purposed Drugs. Cellular and Molecular Neurobiology, 44, 75. https://doi.org/10.1007/s10571-024-01511-3

Bhaskara, S., Chyla, B. J., Amann, J. M., Knutson, S. K., Cortez, D., Sun, Z.-W., & Hiebert, S. W. (2008). Deletion of Histone Deacetylase 3 Reveals Critical Roles in S Phase Progression and DNA Damage Control. Molecular Cell, 30(1), 61-72.

Blair, H. A. (2022). Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. CNS Drugs, 36(9), 995-1005.

Bordet, T., Berna, P., Abitbol, J.-L., & Pruss, R. M. (2010). Olesoxime (TRO19622): A Novel Mitochondrial-Targeted Neuroprotective Compound. Pharmaceuticals, 3(2), 345-368.

Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Drouot, C., Galéa, P., Delaage, P., … Pruss, R. M. (2007). Identification and Characterization of Cholest-4-en-3-one, Oxime (TRO19622), a Novel Drug Candidate for Amyotrophic Lateral Sclerosis. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 322(2), 709-720.

Bowerman, M., Becker, C. G., Yáñez-Muñoz, R. J., Ning, K., Wood, M. J. A., Gillingwater, T. H., … The UK SMA Research Consortium. (2017). Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. Disease Models & Mechanisms, 10(8), 943-954.

Burnett, B. G., Muñoz, E., Tandon, A., Kwon, D. Y., Sumner, C. J., & Fischbeck, K. H. (2009). Regulation of SMN Protein Stability. Molecular and Cellular Biology, 29(5), 1107-1115.

Cacabelos, R., & Torrellas, C. (2016). Pharmacoepigenomics. Içinde Medical Epigenetics (ss. 585-617). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803239-8.00032-6

Calder, A. N., Androphy, E. J., & Hodgetts, K. J. (2016a). Small Molecules in Development for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Journal of Medicinal Chemistry, 59(22), 10067-10083.

Calder, A. N., Androphy, E. J., & Hodgetts, K. J. (2016b). Small Molecules in Development for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Journal of medicinal chemistry, 59(22), 10067-10083.

Cantara, S., Simoncelli, G., & Ricci, C. (2024). Antisense Oligonucleotides (ASOs) in Motor Neuron Diseases: A Road to Cure in Light and Shade. International Journal of Molecular Sciences, 25(9), 4809.

Chang, H.-C., Hung, W.-C., Chuang, Y.-J., & Jong, Y.-J. (2004). Degradation of survival motor neuron (SMN) protein is mediated via the ubiquitin/proteasome pathway. Neurochemistry International, 45(7), 1107-1112. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2004.04.005

Chaytow, H., Faller, K. M. E., Huang, Y.-T., & Gillingwater, T. H. (2021). Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. Cell Reports Medicine, 2(7), 100346.

Chaytow, H., Huang, Y.-T., Gillingwater, T. H., & Faller, K. M. E. (2018). The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS, 75(21), 3877-3894. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1

Cheung, A. K., Hurley, B., Kerrigan, R., Shu, L., Chin, D. N., Shen, Y., … Dales, N. A. (2018). Discovery of Small Molecule Splicing Modulators of Survival Motor Neuron-2 (SMN2) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). Journal of Medicinal Chemistry, 61(24), 11021-11036. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01291

Cobb, M. S., Rose, F. F., Rindt, H., Glascock, J. J., Shababi, M., Miller, M. R., … Lorson, C. L. (2013). Development and characterization of an SMN2-based intermediate mouse model of Spinal Muscular Atrophy. Human Molecular Genetics, 22(9), 1843-1855.

Commissioner, O. of the. (2020, Mart 24). FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. Geliş tarihi 26 Nisan 2025, gönderen FDA website: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy

D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D., & Bertini, E. (2011). Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases, 6, 71.

De Simeis, D., & Serra, S. (2021). Actinomycetes: A Never-Ending Source of Bioactive Compounds—An Overview on Antibiotics Production. Antibiotics, 10(5), 483. https://doi.org/10.3390/antibiotics10050483

Dhillon, S. (2020). Risdiplam: First Approval. Drugs, 80(17), 1853-1858. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01410-z

Elsheikh, B., Severyn, S., Zhao, S., Kline, D., Linsenmayer, M., Kelly, K., … Arnold, W. D. (2021). Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen Treatment in Ambulatory Adults With 5q-SMA. Frontiers in Neurology, 12, 650535. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.650535

European Medicines Agency. (2016). Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/briefing-document-clinical-trial-readiness-spinal-muscular-atrophy-sma-sma-europe-treat-nmd-and-european-medicines-agency-meeting_en.pdf

Grand View Research, Inc. (2024). Spinal Muscular Atrophy Treatment Market Size, Share & Trends Analysis Report By Drug Type (Gene Therapy, Nusinersen, Risdiplam), By Route of Administration, By Distribution Channel, By Region, And Segment Forecasts, 2025—2030. https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/spinal-muscular-atrophy-sma-treatment-market

Grzeschik, S. M., Ganta, M., Prior, T. W., Heavlin, W. D., & Wang, C. H. (2005). Hydroxyurea enhances SMN2 gene expression in spinal muscular atrophy cells. Annals of Neurology, 58(2), 194-202.

Haddad, H., Cifuentes-Diaz, C., Miroglio, A., Roblot, N., Joshi, V., & Melki, J. (2003). Riluzole attenuates spinal muscular atrophy disease progression in a mouse model. Muscle & Nerve, 28(4), 432-437. https://doi.org/10.1002/mus.10455

Hastings, M. L., Berniac, J., Liu, Y. H., Abato, P., Jodelka, F. M., Barthel, L., … Krainer, A. R. (2009). Tetracyclines That Promote SMN2 Exon 7 Splicing as Therapeutics for Spinal Muscular Atrophy. Science translational medicine, 1(5), 5ra12.

Heier, C. R., & DiDonato, C. J. (2009). Translational readthrough by the aminoglycoside geneticin (G418) modulates SMN stability in vitro and improves motor function in SMA mice in vivo. Human Molecular Genetics, 18(7), 1310-1322. https://doi.org/10.1093/hmg/ddp030

Hiebeler, M., Thiele, S., & Walter, M. C. (2025). Successful pregnancy of an SMA type 3 sitter on Nusinersen therapy—A case report. BMC Neurology, 25, 8. https://doi.org/10.1186/s12883-024-04005-3

Hoffmann-La Roche. (2025). A Two-Part, Seamless, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Patients With Spinal Muscular Atrophy (Clinical trial registration Sy NCT05115110). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05115110

Hwee, D. T., Kennedy, A. R., Hartman, J. J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F. I., & Jasper, J. R. (2015a). The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 353(1), 159-168.

Hwee, D. T., Kennedy, A. R., Hartman, J. J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F. I., & Jasper, J. R. (2015b). The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 353(1), 159-168.

Kakazu, J., Walker, N. L., Babin, K. C., Trettin, K. A., Lee, C., Sutker, P. B., … Kaye, A. D. (2021). Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. Orthopedic Reviews, 13(2), 25579.

Kernochan, L. E., Russo, M. L., Woodling, N. S., Huynh, T. N., Avila, A. M., Fischbeck, K. H., & Sumner, C. J. (2005). The role of histone acetylation in SMN gene expression. Human Molecular Genetics, 14(9), 1171-1182. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi130

Khirani, S., Dabaj, I., Amaddeo, A., Arroyo, J. O., Ropers, J., Tirolien, S., … Quijano-Roy, S. (2017). Effect of Salbutamol on Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy. Pediatric Neurology, 73, 78-87.e1. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.013

Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An Overview. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 6(6), a027029. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029

Kwon, D. Y., Motley, W. W., Fischbeck, K. H., & Burnett, B. G. (2011). Increasing expression and decreasing degradation of SMN ameliorate the spinal muscular atrophy phenotype in mice. Human Molecular Genetics, 20(18), 3667-3677. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr288

Li, Y., Zhang, Y., Han, W., Hu, F., Qian, Y., & Chen, Q. (2013). TRO19622 promotes myelin repair in a rat model of demyelination. The International Journal of Neuroscience, 123(11), 810-822.

Lunke, S., & El-Osta, A. (2009). The emerging role of epigenetic modifications and chromatin remodeling in spinal muscular atrophy. Journal of Neurochemistry, 109(6), 1557-1569.

Lunke, S., & El-Osta, A. (2013). Applicability of Histone Deacetylase Inhibition for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Neurotherapeutics, 10(4), 677-687. https://doi.org/10.1007/s13311-013-0209-2

Lunn, M. R., Root, D. E., Martino, A. M., Flaherty, S. P., Kelley, B. P., Coovert, D. D., … Stockwell, B. R. (2004). Indoprofen upregulates the

survival motor neuron protein through a cyclooxygenase-independent mechanism. Chemistry & Biology, 11(11), 1489-1493.

Mahla, R. S. (2016). Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. International Journal of Cell Biology, 2016, 6940283. https://doi.org/10.1155/2016/6940283

Malard, F., Mackereth, Cameron D, & and Campagne, S. (2022). Principles and correction of 5'-splice site selection. RNA Biology, 19(1), 943-960.

Marks, P. A. (2010). Histone Deacetylase Inhibitors: A Chemical Genetics Approach to Understanding Cellular Functions. Biochimica et biophysica acta, 1799(0), 717-725.

Mattis, V. B., Rai, R., Wang, J., Chang, C.-W. T., Coady, T., & Lorson, C. L. (2006). Novel aminoglycosides increase SMN levels in spinal muscular atrophy fibroblasts. Human Genetics, 120(4), 589-601.

Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., … Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders, 28(2), 103-115. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005

Mercuri, E., Sumner, C. J., Muntoni, F., Darras, B. T., & Finkel, R. S. (2022). Spinal muscular atrophy. Nature Reviews Disease Primers, 8(1), 52.

Miller, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(3), CD001447.

Mohseni, J., Zabidi-Hussin, Z. A. M. H., & Sasongko, T. H. (2013a). Histone deacetylase inhibitors as potential treatment for spinal muscular atrophy. Genetics and Molecular Biology, 36(3), 299-307.

Mohseni, J., Zabidi-Hussin, Z. A. M. H., & Sasongko, T. H. (2013b). Histone deacetylase inhibitors as potential treatment for spinal muscular atrophy. Genetics and Molecular Biology, 36(3), 299-307.

Mohseni, J., Zabidi-Hussin, Z. A. M. H., & Sasongko, T. H. (2013c). Histone deacetylase inhibitors as potential treatment for spinal muscular atrophy. Genetics and Molecular Biology, 36(3), 299-307.

Niba, E. T. E., Nishio, H., Wijaya, Y. O. S., Ar Rochmah, M., Takarada, T., Takeuchi, A., … Shinohara, M. (2022). Stability and Oligomerization of Mutated SMN Protein Determine Clinical Severity of Spinal Muscular Atrophy. Genes, 13(2), 205.

Nikawa, T., Ulla, A., & Sakakibara, I. (2021). Polyphenols and Their Effects on Muscle Atrophy and Muscle Health. Molecules, 26(16), 4887.

Ogbonmide, T., Rathore, R., Rangrej, S. B., Hutchinson, S., Lewis, M., Ojilere, S., … Kelly, I. (2023). Gene Therapy for Spinal Muscular

Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). Cureus.

Park, J., Kim, J.-E., & Song, T.-J. (2022). The Global Burden of Motor Neuron Disease: An Analysis of the 2019 Global Burden of Disease Study. Frontiers in Neurology, 13. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.864339

Peng, S.-Y., & Shaw, S.-W. S. (2018). Prenatal transplantation of human amniotic fluid stem cells for spinal muscular atrophy. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 30(2), 111-115.

Pepper, J.-P., Wang, T. V., Hennes, V., Sun, S. Y., & Ichida, J. K. (2017). Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Motor Neuron Transplant for Neuromuscular Atrophy in a Mouse Model of Sciatic Nerve Injury. JAMA Facial Plastic Surgery, 19(3), 197-205.

Pera, M. C., Luigetti, M., Sivo, S., Lapenta, L., Granata, G., Antonaci, L., … Mercuri, E. (2018). Does albuterol have an effect on neuromuscular junction dysfunction in spinal muscular atrophy? Neuromuscular Disorders: NMD, 28(10), 863-864.

Pierzchlewicz, K., & Kotulska, K. (2025). Spinal muscular atrophy clinical aspects – review article. Next Research, 2(4), 100769.

PubChem. (2005). Branaplam. (25 Temmuz 2025). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135565042

Riessland, M., Brichta, L., Hahnen, E., & Wirth, B. (2006a). The benzamide M344, a novel histone deacetylase inhibitor, significantly increases SMN2 RNA/protein levels in spinal muscular atrophy cells. Human Genetics, 120(1), 101-110. https://doi.org/10.1007/s00439-006-0186-1

Riessland, M., Brichta, L., Hahnen, E., & Wirth, B. (2006b). The benzamide M344, a novel histone deacetylase inhibitor, significantly increases SMN2 RNA/protein levels in spinal muscular atrophy cells. Human Genetics, 120(1), 101-110. https://doi.org/10.1007/s00439-006-0186-1

Rudnicki, S. A., Andrews, J. A., Duong, T., Cockroft, B. M., Malik, F. I., Meng, L., … Day, J. W. (2021). Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Phase 2 Hypothesis-Generating Study. Neurotherapeutics, 18(2), 1127-1136.

Sakla, M. S., & Lorson, C. L. (2008). Induction of full-length survival motor neuron by polyphenol botanical compounds. Human Genetics, 122(6), 635-643.

Singh, R. N., Howell, M. D., Ottesen, E. W., & Singh, N. N. (2017). Diverse role of Survival Motor Neuron Protein. Biochimica et biophysica acta, 1860(3), 299-315. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2016.12.008

St. Andre, M., Johnson, M., Bansal, P. N., Wellen, J., Robertson, A., Opsahl, A., … Owens, J. (2017). A mouse anti-myostatin antibody increases muscle mass and improves muscle strength and contractility in the mdx

mouse model of Duchenne muscular dystrophy and its humanized equivalent, domagrozumab (PF-06252616), increases muscle volume in cynomolgus monkeys. Skeletal Muscle, 7, 25.

Stam, M., Wadman, R. I., Wijngaarde, C. A., Bartels, B., Asselman, F.-L., Otto, L. A. M., … Van Der Pol, W. L. (2018). Protocol for a phase II, monocentre, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess efficacy of pyridostigmine in patients with spinal muscular atrophy types 2–4 (SPACE trial). BMJ Open, 8(7), e019932.

Stam, M., Wijngaarde, C. A., Bartels, B., Asselman, F.-L., Otto, L. A. M., Habets, L. E., … van der Pol, W. L. (2023). Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial with pyridostigmine in spinal muscular atrophy types 2-4. Brain Communications, 5(1), fcac324.

Sumner, C. J., Wee, C. D., Warsing, L. C., Choe, D. W., Ng, A. S., Lutz, C., & Wagner, K. R. (2009). Inhibition of myostatin does not ameliorate disease features of severe spinal muscular atrophy mice. Human Molecular Genetics, 18(17), 3145-3152.

Ware, R. E., & Aygun, B. (2009). Advances in the use of hydroxyurea. Hematology, 2009(1), 62-69.

Wijngaarde, C. A., Blank, A. C., Stam, M., Wadman, R. I., van den Berg, L. H., & van der Pol, W. L. (2017). Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: A systematic review. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1), 67. https://doi.org/10.1186/s13023-017-0613-5

Wolstencroft, E. C. (2005). A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: The role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels. Human Molecular Genetics, 14(9), 1199-1210.

Wolstencroft, Elizabeth C., Mattis, V., Bajer, A. A., Young, P. J., & Lorson, C. L. (2005). A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: The role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels. Human Molecular Genetics, 14(9), 1199-1210.

Yoon, S., & Eom, G. H. (2016). HDAC and HDAC Inhibitor: From Cancer to Cardiovascular Diseases. Chonnam Medical Journal, 52(1), 1-11.

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tuğçe BAŞARI OMAK

- Kurum Bilgisi: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sungurlu Devlet Hastanesi, Çorum/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4450-7279
- Mail: tbasari54@gmail.com

Buket ERTÜRK ŞENGEL

- Kurum Bilgisi: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2182-4693
- Mail: besengel@gmail.com

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle hızlı tanı ve müdahale gerektiren ciddi bir klinik tablodur. Antimikrobiyal tedavideki gelişmeler, ileri mikrobiyolojik tanı yöntemleri, görüntüleme teknolojileri, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve bağışıklama programlarının yaygınlaşması bu enfeksiyonların yönetiminde önemli gelişmeler sağlamıştır. Bununla birlikte, uzayan yaşam süresi ve immünsupresif tedavi uygulamalarının artması, MSS enfeksiyonlarına yatkın birey sayısında belirgin bir artışa neden olmuş ve yeni zorlukları beraberinde getirmiştir.

Virüsler, bakteriler, mantarlar, protozoalar ve hatta helmintler gibi birçok mikroorganizma MSS enfeksiyonlarına neden olabilir. Ek olarak birçok hastalık (malignite, otoimmün hastalıklar gibi) MSS enfeksiyonlarını taklit edebilir. MSS enfeksiyonlarının her biri özgün patofizyolojik mekanizmalar, klinik bulgular ve tedavi yaklaşımları ile karakterizedir. Bu bölümde, MSS enfeksiyonlarının üç temel klinik formu olan akut bakteriyel menenjit, viral ensefalit ve beyin apsesi ayrıntılı olarak ele alınacak; güncel tanı algoritmaları, tedavi stratejileri ve disiplinler arası izlem yaklaşımları literatür ışığında değerlendirilecektir.

Akut Bakteriyel Menenjit

Giriş ve Epidemiyoloji

Menenjit, merkezi sinir sistemini çevreleyen meninkslerin enfeksiyondur. Klinik seyrin süresine göre menenjit, akut (<5 gün), subakut (5 gün–4 hafta) ve kronik (>4 hafta) olmak üzere üç temel kategoriye ayrılır. Akut menenjitler, toplum kökenli menenjit vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturmakta olup, etiyolojide genellikle viral (aseptik menenjit) ve bakteriyel patojenler rol oynamaktadır (Sulaiman ve ark., 2017).

En yüksek vaka bildirimleri, "menenjit kuşağı" olarak adlandırılan Sahra Altı Afrika'dan rapor edilmektedir (yılda 100.000 kişide 30–40 vaka) (Naghavi ve ark., 2017). Dünya çapındaki çocukluk ve erişkin aşılama programları neticesinde menenjit insidansı azalmış olsa da *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* ve *L. monocytogenes* en sık tespit edilen patojenler olmaya devam etmekte ve vakaların %80'inden fazlasını oluşturmaktadır (Hussein & Shafran, 2000).

Tanısal gelişmeler ve etkili antibiyotiklerle beraber mortalite %32'den %15'e kadar düşmesine rağmen hala endişe verici düzeydedir (van Ettekoven ve ark., 2024).

Klinik Tablo ve Muayene Bulguları

Hastalar genellikle 24 saat içinde başlayan ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği, baş ağrısı, nöbet veya fokal nörolojik bulgularla başvurmaktadır. Ancak klinik tablo yaşa, altta yatan hastalık durumuna ve spesifik bakteriyel patojenlerle enfeksiyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Klasik triadı oluşturan ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliğinden en az birinin başvuruda mevcuttur; ancak triad vakaların yalnızca üçte ikisinde görülür. Yaşlı hastalarda bu oran gençlere göre daha yüksektir (Weisfelt ve ark., 2006).

Fizik muayenede ense sertliği (vakaların %74'ünde), Kernig ve Brudzinski işaretleri gibi meningismus bulguları önemli ipuçlarıdır. Ayrıca papil ödem (intrakraniyal basınç artışı göstergesi), purpura (özellikle meningokok enfeksiyonunda), sinüslerde hassasiyet (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) ve kardiyak üfürüm (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) ayırıcı tanıda yol göstericidir.

Meningismus bulguları olan ense sertliği, Kernig ve Brudzinski işaretleri düşük duyarlılığa sahip iken, özgüllükleri daha yüksektir. Buna karşın, bu bulguların yokluğu menenjit tanısını kesin olarak dışlamaz (Thomas ve ark, 2002).

Tanısal Yöntemler

Tanıda beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü altın standarttır. Bu nedenle, menenjit şüphesi olan her hastaya kontrendikasyon olmadığı sürece lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. BOS açılış basıncı kaydedilmeli; BOS hücre sayımı, glukoz ve protein konsantrasyonu, gram boyama, bakteri kültürü ve mümkünse polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tetkikleri istenmelidir. Antibiyotik öncesi iki set kan kültürü alınmalı ve BOS ile eş zamanlı kan glukoz düzeyi tetkik edilmelidir. Antibiyotik tedavisi BOS biyokimyası ve sitolojisini minimal düzeyde etkilese de Gram boyama ve kültür tetkiklerinin verimini düşürebilmektedir (Rogers and ark., 2019).

Bakteriyel menenjitli hastaların BOS bulgularında tipik olarak nötrofilik pleositoz (%10 lenfositik pleositoz), düşük glukoz düzeyi (≤40 mg/dL), düşük BOS/serum glukoz oranı (≤0,4) ve yüksek protein seviyesi

(>45 mg/dL) saptanır. Vakaların %2'sinde BOS pleositozu saptanmayabilir; bu nedenle hücre sayımı normal olsa bile BOS Gram boyama ve kültür çalışılmalıdır (Erdem ve ark., 2017).

BOS laktat düzeyi, antibiyotik öncesi alınan BOS örneklerinde viral ve bakteriyel menenjit ayrımında faydalı bulunmuştur. Menenjit dışı MSS enfeksiyonlarının ayrımında ve antibiyotik sonrası örnekleri alınan hastalarda kullanımı sınırlıdır (Sakushima ve ark., 2011).

Lateks aglütinasyon testi antibiyotik kullanımından etkilenmemekle birlikte, düşük tanısal değeri nedeniyle diğer metotların erişilebilir olduğu durumlarda kullanımı önerilmemektedir (van de Beek ve ark., 2016).

Gram boyama, menenjit tanısında hızlı ve ucuz bir testtir. Antibiyotik tedavisinden minimal etkilendiği için LP öncesi antibiyotik tedavisi alan kültür negatif hastalarda kullanışlıdır. Duyarlılığı mikroorganizmaya göre değişmekle (%35-90) beraber optimal koşullarda özgüllüğü neredeyse %100'dür (Gallegos ve ark, 2018).

BOS kültüründe patojenin üretilmesi tanıda altın standarttır. Antibiyoterapi öncesi alınan BOS kültürleri toplum kökenli menenjitlerin %80-90'ında pozitiftir.

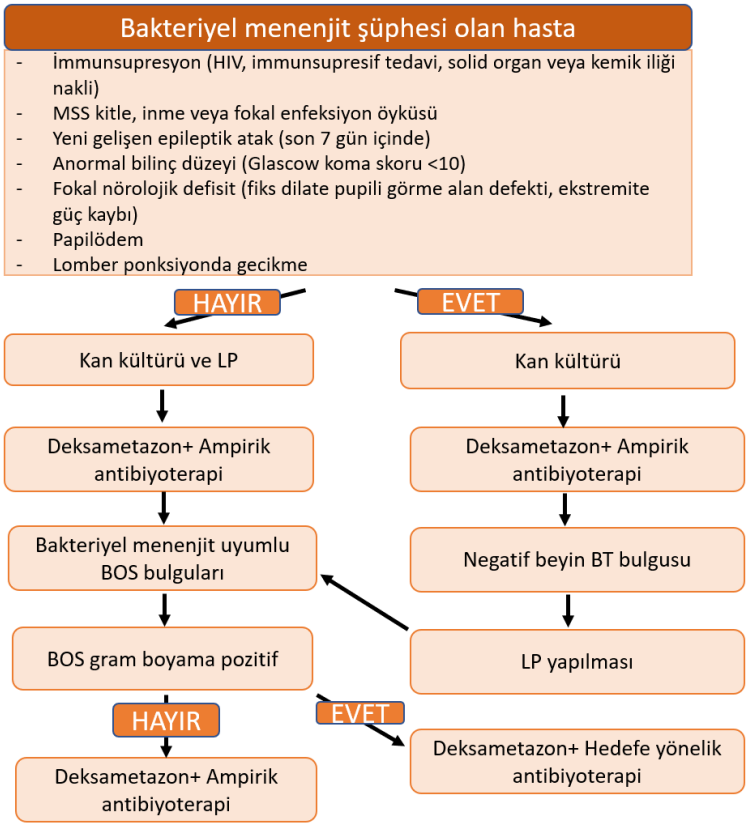
Günümüzde az miktarda BOS ile hızlı sonuçlar veren multipleks PCR panelleri kullanılmaktadır. Özellikle daha önce antibiyotik tedavisi almış veya BOS gram boyaması pozitif ancak kültürü negatif hastalarda faydalı olabilir. Ancak bu testlerin her patojen için farklı duyarlılığa sahip olduğu, yanlış negatifliğe ek olarak klinik olasılık ve insidans düşük olduğunda yanlış pozitifliğin de yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, moleküler testler bakteriyel menenjit tanısında BOS kültürünün yerini alamaz; yalnızca tamamlayıcı bir değerlendirme aracı olarak önerilmektedir.

Kan kültürü, LP'nin kontrendike olduğu durumlarda ve antibiyotik tedavisi sonrası alınan BOS örneklerinde yüksek tanısal öneme sahiptir. Mikroorganizmaya göre pozitiflik oranı değişmekle beraber antibiyotik tedavisi sonrası alındığında %20'ye düşmektedir.

Menenjit Hastasına Yaklaşım ve Tedavi

Bakteriyel menenjit tedavi edilmediğinde ölüm oranı %100'e yaklaşır. Bu nedenle, klinik şüphe durumunda tanısal tetkikler hızla tamamlandıktan sonra, başvurudan itibaren en geç 60 dakika içinde ampirik antibiyotik ve

deksametazon tedavisine başlanmalıdır. Tedavi önerileri, sınırlı sayıda randomize çalışma bulunması nedeniyle, çoğunlukla *in vitro* duyarlılık, farmakodinamik veriler ve klinik deneyimlere dayanmaktadır (Şekil-1). Ampirik ve etkene yönelik antibiyotik tedavisi, tedavi süreleri Tablo-1 ve Tablo-2'de verilmiştir (van de Beek ve ark., 2016).



Şekil 1. Menenjit Şüphesi Olan Hastada Tanısal Yaklaşım Algoritması

Tablo 1. Bakteriyel menenjit ampirik tedavisi

Predispozan Faktör	**Antibiyotik Tedavisi**
2-50 yaş	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin
>50 yaş	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin + ampisilin
İmmünsupresyon	Vankomisin + antipsödomonal beta-laktam (seftazidim/ sefepim/ meropenem)
Kafa tabanı kırığı	Vankomisin + 3.kuşak sefalosporin
Nöroşirurjik işlem sonrası	Vankomisin + antipsödomonal beta-laktam (seftazidim/ sefepim/ meropenem)

Tablo 2. Bakteriyel menenjitte sık karşılaşılan etkenlere yönelik tedavi

Patojen	Standart Tedavi	Tedavi Süresi
S. pneumoniae		
Penisilin duyarlı (MIC<0,1 µg/mL)	Penisilin G Ampisilin Amoksisilin	10-14 gün
Penisilin dirençli (MIC>0,1 µg/mL) 3. kuşak sefalosporin duyarlı (MIC<2 µg/mL)	Seftriakson Sefotaksim	
Penisilin dirençli (MIC>0,1 µg/mL) 3. kuşak sefalosporin dirençli (MIC≥2 µg/mL)	Vankomisin+ seftriakson Vankomisin+ rifampisin Seftriakson+rifampisin	
N. meningitidis		
Penisilin duyarlı (MIC<0,1 µg/mL)	Penisilin G Ampisilin Amoksisilin	5-7 gün
Penisilin dirençli (MIC>0,1 µg/mL)	Seftriakson Sefotaksim	
H. influenza		
β-laktamaz negatif	Ampisilin Amoksisilin	7-10 gün
β-laktamaz pozitif	Seftriakson Sefotaksim	
β-laktamaz negatif, ampisilin dirençli	Seftriakson + meropenem	
L. monocytogenes	Penisilin G Ampisilin Amoksisilin	≥21 gün

Ayaktan antimikrobiyal tedavi uygulanabilecek hastaların seçimi için kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler; en az 6 gün yatarak tedavi almış olma, taburculuk öncesi 24-48 saat ateşsiz seyir, ciddi bir nörolojik komplikasyon gelişmemiş olması, kliniğin stabil olması, oral alımın iyi olması ve acil durumlarda hastaneye ulaşabilir olması ve günlük takip koşullarını içermektedir (Tunkel ve ark., 2004).

Sağ kalan hastaların yarısında nörolojik sekel izlenmektedir. Bu nedenle tüm hastalar taburculuktan 4-6 hafta sonra poliklinik kontrolünde

işitme, nörolojik, psikososyal patolojiler ve bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.

Akut Ensefalit

Giriş ve Epidemiyoloji

Ensefalit, beyin parankiminin inflamatuar bir patolojisi olarak tanımlanmakta olup, klinik başvuruda nörolojik işlev bozukluğuna dair bulgularla karakterizedir. Etiyolojik açıdan bakıldığında, en sık bildirilen patojenler virüsler olmakla birlikte, otoimmün, paraneoplastik ve vaskülitik mekanizmaları içeren enfeksiyon dışı nedenler de ensefalit tablosunun gelişimine yol açabilmektedir.

Ensefalit insidansında, yaşamın uç dönemlerinde artış gözlenmektedir: 1 yaş altı bebeklerde 100.000'de 11,1 ve 65 yaş üstü geriatrik popülasyonda 100.000'de 13,2 olarak rapor edilmiştir. Bu yaş grupları arasında insidans, 100.000 kişide 4,0 ila 8,4 arasında orta düzeyde bir dağılım göstermektedir (Vora ve ark., 2014). Ensefalit hastalık yükü küresel ölçekte eşit dağılmamış olup, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek oranda görülmektedir. Bu ülkelerde tanı testlerinin yetersizliği, temel tedaviye ve nörolojik hizmetlere sınırlı erişim, gözetim sistemlerinin zayıflığı ve aşılama programlarının yetersizliği gibi faktörler hastalık yönetimini zorlaştırmaktadır.

Viral ensefaliti olan hastalarsa mortalite %5–6 arasında bildirilmektedir Hastaların %38'inde uzun dönemde komplikasyon görülebilmektedir (Mailles ve ark. 2012). Bu nedenle, ensefalit sonrası uzun dönem izlem; nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, psikiyatri ve konuşma terapisi gibi disiplinler arası bir ekip tarafından yürütülmelidir.

Fransa'da yürütülen bir prospektif kohort çalışmada ensefalit vakalarında en sık tanımlanan patojenler *Herpes simplex virüs* (HSV) (%25), *Varicella-zoster virus* (VZV) (%11), *Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü* (%6), *Listeria monocytogenes* (%5) ve *Influenza* virüsü (%3) olmuştur. Vakaların %34'ünde etiyoloji belirlenememiştir (Le Marechal ve ark., 2021). Moleküler tanı yöntemleri kullanıldığında dahi olguların en az yarısında etken saptanamamakla beraber otoimmun ensefalit sendromlarının daha iyi tanınmasıyla bu oranda azalma izlenmiştir.

Küresel iklim değişikliği sonucu artan eklembacaklı popülasyonu, Japon Ensefaliti, Zika ve Batın Nil virüsü gibi sınırlı tedavi seçeneğine sahip arbovirüs kaynaklı ensefalit salgınlarını arttırma potansiyeline sahiptir.

Klinik Tablo ve Muayene Bulguları

Viral ensefalit, genellikle ateş, baş ağrısı, bilinç düzeyinde bozulma ve tutulum bölgesine bağlı değişen fokal nörolojik defisitlerle seyreden bir klinik tablo sunar. Ancak bu semptomlar ensefalite özgü değildir; benzer bulgular diğer MSS patolojilerinde de gözlemlenebilir. Meningeal irritasyon bulguları izlenmemesi, bilinç değişikliğine ek olarak kişilik değişimi, konuşma bozuklukları ve davranışsal disfonksiyonlar ensefalit lehine ayırt edici olabilir. Bununla birlikte meningoensefalit olgularında bu semptomlar birlikte görülebilir.

Fizik muayenede saptanan bazı sistemik bulgular etiyolojik değerlendirme açısından yol gösterici olabilir: parotit (kabakulak, Lenfositik Koriomenenjit Virüsü), flask paralizi (Batı Nil Virüsü), hidro-aerofobi (kuduz), deri döküntüleri (Varicella-Zoster Virüsü, Batı Nil Virüsü, kızamık, kızamıkçık, riketsiyoz, sifiliz) ve oral ülserasyonlar (Enterovirüsler, Herpes Simpleks Virüsü). Ancak bu bulgular patognomonik değildir ve yalnızca destekleyici nitelikte değerlendirilmelidir.

Tanısal Yöntemler

Ensefalit şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi; potansiyel maruziyetleri içeren ayrıntılı öykü (hayvansal temas, vektör teması, aşı öyküsü, cinsel temas, seyahat, coğrafi bölge, mevsim), fizik muayene, kademeli tanı algoritması ve dinamik tedavi yönetimini gerektirir. İlk tanı hedefleri arasında BOS elde edilmesi ve kontrendikasyon yoksa tercihen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile nörolojik görüntüleme yer alır (Bertrand ve ark., 2017).

Tanı için kontrendikasyon bulunmadıkça tüm hastalara LP yapılmalıdır. BOS değerlendirmesinde açılış basıncı, hücre sayımı, glukoz ve protein düzeyleri, Gram boyama, viral olmayan etiyolojilere yönelik kültürler, BOS PCR (HSV-1, HSV-2, VZV, Enterovirüs; mümkünse multipleks panel) ve serum anti-HIV testi yer almalıdır. Coğrafi bölge, mevsim ve maruziyet öyküsüne göre arbovirüsler, kuduz ve kabakulak gibi ek patojenlere yönelik serolojik testler planlanmalıdır. Ayrıca otoimmün ensefalit ve ensefalopati gibi enfeksiyon dışı nedenler açısından BOS'ta otoantikor analizleri yapılmalıdır.

BOS analizinde viral ensefalite özgü tipik bulgular; normal glukoz ve yüksek protein konsantrasyonunun eşlik ettiği lenfositik pleositozdur. Pleositoz olmaması (%19) ensefalit tanısını dışlamak için yeterli değildir

(Habis ve ark., 2025). Travmatik olmayan lomber ponksiyonda BOS'ta eritrosit varlığı, HSV-1 gibi nekrotizan ensefalit etkenlerini akla getirmelidir.

Moleküler testlerin başvuru anında uygulanması, tanısal süreci hızlandırarak hastanede kalış süresinin kısalması, uygun antimikrobiyal tedaviye daha erken başlanması ve toplam sağlık bakım maliyetlerinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin çeşitli sınırlılıkları da bulunmaktadır. Örneğin, HSV-1 için yapılan PCR testi enfeksiyonun erken evresinde negatif sonuç verebilir. Bu nedenle, HSV ensefaliti açısından klinik şüphenin yüksek olması halinde 3 ila 7 gün sonra alınan yeni bir BOS örneğiyle tekrar test yapılması önerilmektedir. Ek olarak, *Human Herpesvirus-6* ve *Epstein-Barr virüs* gibi bazı herpesvirüsler mononükleer hücrelerde latent olarak bulunabildiğinden, BOS'ta saptanmaları her zaman aktif enfeksiyona işaret etmeyebilir. Bu nedenle, pozitif moleküler sonuçların klinik tablo, nörogörüntüleme bulguları ve serolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluk açısından kritik öneme sahiptir.

Viral kültür, PCR tabanlı moleküler testlerin daha hızlı ve duyarlı sonuçlar sağlaması nedeniyle günümüzde rutin tanı algoritmalarından büyük ölçüde çıkarılmıştır. Beyin biyopsisi ise yalnızca nörolojik defisitleri ilerleyici seyreden ve etiyolojisi konvansiyonel yöntemlerle aydınlatılamayan ensefalit olgularında yapılmaktadır.

Görüntüleme yöntemleri, hem etiyolojiye özgü yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde hem de benzer klinik tablolarla seyreden diğer nörolojik hastalıkların dışlanmasında önemli bir rol oynar. MRG, erken dönem ensefalitik değişiklikleri saptamada bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Bazı etiyolojilerde karakteristik MRG bulguları izlenebilir. Örneğin; temporal lob tutulumu ayırıcı tanıda HSV ensefalitini, bilateral simetrik limbik sistem tutulumları otoimmün ensefalitleri ve bilateral subkortikal beyaz cevher lezyonları akut dissemine ensefalomiyeliti akla getirmektedir. Bununla birlikte, MRG bulguları hastalığın erken evresi veya tüm seyri boyunca normal kalabilir; bu nedenle görüntüleme sonuçları klinik ve laboratuvar verilerle birlikte değerlendirilmelidir.

Elektroensefalografi (EEG), serebral disfonksiyonun objektif olarak gösterilmesinde yararlıdır. Viral ensefalitli hastalarda EEG bulguları sıklıkla anormaldir; ancak spesifik bir etiyolojik tanıya işaret eden paternler nadiren izlenir. Diffüz yavaşlama HSV ensefalitinde, konvulsif olmayan nöbet otoimmün ensefalitlerde en sık izlenen paterndir.

Ensefalit Hastasına Yaklaşım ve Tedavi

Ensefalit tedavisinin ilk basamağı, acil bakımın temel unsurlarını içeren hava yolu açıklığının sağlanması, solunum fonksiyonlarının optimizasyonu ve hemodinamik stabilitenin korunmasıdır. Yetersiz kontrol edilen nöbetler ve artmış kafa içi basıncı, morbidite ve mortalite riskini arttırabilir.

Küresel düzeyde sporadik ensefalitlerin en yaygın etkeni HSV olup, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde vakaların üçte birinden sorumludur. HSV ensefaliti yüksek mortalite (%70) ve morbidite ile seyretmekte iken asiklovir tedavisi ile mortalite oranı %5'e kadar gerilemiştir. Ancak sağ kalan hastaların %70'inden fazlasında bilişsel bozukluklar kalıcı olarak devam etmektedir. Viral ensefalit şüphesi bulunan tüm hastalarda, başvuru sonrası mümkün olan en kısa sürede ampirik asiklovir (her 8 saatte bir 10 mg/kg intravenöz) tedavisine başlanmalıdır (Tunkel ve ark., 2008).

Bakteriyel menenjit dışlanamıyorsa, epidemiyolojik risk faktörlerine göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Kültürde üreme olmayan ve serolojik testlerle tanısı desteklenmeyen hastalarda antibiyotik tedavisi kesilmelidir.

HSV dışı viral patojenlerde antiviral veya immünmodülatör tedavilerin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Ampirik kortikosteroid uygulamasının enfeksiyöz ensefalitlerde klinik sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, adjuvan kortikosteroidlerin inflamatuar yanıtı azaltarak veya otoimmün antikor gelişimini engelleyerek HSV ensefaliti olgularında klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği halen araştırılmaktadır.

Tanısal testler sonucunda spesifik mikroorganizma tanımlandığında, asiklovir tedavisi yeniden değerlendirilmelidir. Etken HSV ise tedavi süresi 14 -21 gün olarak planlanmalı; VZV saptanması durumunda ise doz artırılarak (her 8 saatte bir 10–15 mg/kg) tedavi 10-14 güne tamamlanmalıdır.

Beyin Apsesi

Giriş ve Epidemiyoloji

Beyin apsesi, beyin parankiminde lokalize püy birikimi ile karakterize, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir enfeksiyondur.

Son yıllarda immünmodülatör tedavilerin yaygınlaşması, nöroşirürjik girişimlerin artması ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla insidansında artış gözlenmektedir. Yıllık görülme sıklığı 100.000 kişide 0,4–0,9 arasında değişmektedir. Sinüzit ve otitin erken tedavisi, siyanotik kapak hastalıklarının prenatal teşhis ve cerrahisindeki ilerlemeler sonucunda erişkinlerde (%75) çocuklardan (%25) daha sık görülür hale gelmiştir (Iro ve ark., 2023).

Beyin apsesi oluşumunda bitişik enfeksiyon odağından yayılım (en sık, sıklıkla otitis media, sinüzit, mastoidit ve dental kaynaklı), hematojen yayılım (%20–35, genellikle orta serebral arter dağılımında multipl lezyonlar) ve travmaya ikincil (dura hasarına neden olan kırık, nöroşirurjik cerrahi veya yabancı cisim varlığında) olmak üzere 3 ana patogenez bulunur.

Kültürlerde en sık izole edilen bakteriler aerobik ve anaerobik streptokoklardır ve çoğunlukla polimikrobiyal enfeksiyonlarda izlenir. Patojenlerin %10-20'sini oluşturan *Staphylococcus aureus* genellikle kranial travma, cerrahi girişim veya bakteremi zemininde görülür. Enterik gram-negatif basiller (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.) hastaların %23–33'ünde izole edilir; genellikle sepsis, kulak enfeksiyonları, nöroşirurjik prosedürler veya immünsüpresyon ile ilişkilidir. *Listeria monocytogenes*, beyin apsesi olan hastalarda nadiren (<%1) izlenmesine rağmen MSS tutulumu olduğunda %10'unda apse gelişmektedir.

İmmünsupresif hastalarda mikrobiyolojik spektrum farklılık gösterir. HIV ile yaşayan bireylerde *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis;* hematolojik malignitelerde *Aspergillus*, *Candida* spp.; solid organ nakli alıcılarında ve hücresel immün yetmezliği olan hastalarda *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., çeşitli fungal patojenler ve *Toxoplasma gondii* izole edilmektedir.

Son 50 yılda nöroşirürjik tekniklerdeki ilerlemeler, görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve etkin antibiyotik tedavilerinin kullanımı sayesinde beyin apsesine bağlı mortalite oranı %22,8'den %6'ya gerilemiş; tedavi başarısı ise %33'ten %70'e yükselmiştir (Brouwer ve ark., 2014).

Klinik Tablo ve Muayene Bulguları

En sık semptomlar ateş, baş ağrısı ve fokal nörolojik defisittir; ancak bu triad yalnızca hastaların %20'sinde birlikte görülür (Sonneville ark., 2017). Bulgular apsenin boyutu ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. Örneğin temporal lob apsesi olan hastalar görme alanı defekti ve afazi ile

başvururken, serebellar apsede ataksi ve nistagmus mevcuttur. Rüptüre apseler menenjit bulgularına yol açabilmekte yüksek mortalite ile seyretmektedir.

Tanısal Yöntemler

Beyin apsesi şüphesi olan her hastada tercihen kontrastlı MRG ile görüntüleme yapılmalıdır. Periferik kontrast tutan halka imajlı lezyonlar apse için karakteristiktir. MRG serebral ödem, uydu lezyonların saptanması ve serebritin erken teşhisinde BT'ye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), nekrotik/kistik tümörler ile serebral apselerin ayırıcı tanısında etkilidir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ile birlikte kullanıldığında, konvansiyonel MRG'nin tanısal doğruluğunu anlamlı düzeyde artırır. Ancak, 72 saatten fazla antibiyotik kullanan hastalarda apse ve tümör ayrımında yardımcı olmadığı gösterilmiştir. Proton MRS'de aminoasitlerin saptanması piyojenik apseler için özgül bir biyobelirteç olarak kabul edilse de bu metabolitlerin yokluğu piyojenik etiyolojiyi kesin olarak dışlamamaktadır (Muccio ve ark, 2014). Görüntüleme teknolojilerindeki önemli ilerlemelerden biri de mikrobiyolojik tanının doğruluğunu artıran ve terapötik drenajın etkinliğini sağlayan görüntüleme kılavuzluğunda stereotaktik aspirasyonun uygulanabilir hale gelmesidir.

Kesin tanı, lezyonun aspirasyonu veya eksizyonu ile elde edilen materyalin mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemesine dayanır. Apse materyalinden Gram boyama, aerobik, anaerobik, mikobakteri ve mantar kültürü ve histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Paraziter hastalık düşünülen hastalarda serolojik tetkiklerin (Anti-toksoplazma IgG gibi) değerlendirilmesi ayırıcı tanıya katkı sağlar. Ayrıca antibiyotik tedavisine başlamadan önce her hastadan iki set kan kültürü alınmalıdır. Kültür sonucu negatif olan olgularda, 16S ribozomal RNA gen dizilimi ve amplifikasyonu uygulanabilir. Bu moleküler yöntemlerin kullanımı, özellikle anaerobik bakteriler başta olmak üzere, beyin apsesi materyalinden izole edilebilen patojen türlerinin sayısını anlamlı düzeyde arttırmıştır (Stebner ve ark., 2021).

Beyin Apsesi Hastasına Yaklaşım ve Tedavi

Toksoplazmoz hariç tüm vakalarda, tanıyı doğrulamak, etkeni belirlemek ve kaynak kontrolü sağlamak amacıyla ampirik tedavi öncesinde aspirasyon veya eksizyon önerilir. Ciddi klinik durumu (sepsis, rüptür,

herniasyon) olmayan vakalarda cerrahi işlem 24 saat içinde gerçekleştirilebiliyorsa antibiyotik tedavisi işlem sonrasına dek bekletilebilir. Bakteriyemi zemininde gelişen, nekroz bulgusu olmayan, aspirasyonla ulaşılamayan veya hayati bölgelerde bulunan, 2,5 cm'den küçük apselerde ve serolojik testin tanıyı desteklemesi durumunda beyin apsesi drenajı gecikebilir veya yapılmayabilir. Bu gibi durumlarda antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir.

Aspirasyon, eksizyona kıyasla daha az invazivdir ve daha düşük kanama riski taşır; ancak vakaların %20'sinde tekrar müdahale gerekebilir. Fungal, travmatik, multiloküler ve tekrarlayan apselerde eksizyon tercih edilmelidir (Bodilsen ve ark., 2024).

Apse materyalinin mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeye uygun şekilde temin edilmesi mümkün olmadığında veya temininde gecikme yaşandığında, hastanın predispozan faktörleri ve olası patogenez göz önünde bulundurularak ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır (Tablo-5). Beyin apsesinin etiyolojisinde merkezi sinir sistemi dışı bir primer enfeksiyon odağı saptanması durumunda, bu odaktan elde edilen mikrobiyolojik bulgulara (örneğin enfektif endokarditte pozitif kan kültürleri) dayanarak ampirik tedavi planlanabilmektedir.

Tablo 5. Beyin Apsesi Olan Hastada Ampirik Tedavi

Predispozan Faktör	**Ampirik Tedavi**
Toplum kaynaklı	Metronidazol + üçüncü kuşak sefalosporin
İmmünsupresif hastalar (hematolojik malignite, organ nakli alıcısı)	Metronidazol + üçüncü kuşak sefalosporin + vorikonazol + trimetoprim sülfametoksazol
Penetran travma veya nörocerrahi sonrası	Vankomisin + antipsödomonal beta-laktam (seftazidim, sefepim, meropenem)

Kitle etkisine bağlı beyin ödemi ve herniasyon riski bulunan hastalarda, intravenöz deksametazon tedavisi (10 mg yükleme sonrası 6 saatte bir 4 mg) önerilmektedir. Tedaviye kitle etkisi ve hastanın nörolojik belirtileri gerileyene dek devam edilmelidir. Beyin apsesi olan hastalarda nöbet riskinin arttığı bilinmekle beraber profilaktik antiepileptik tedaviyi destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (Bodilsen ve ark., 2024).

Tanısal testler sonuçlandığında etkene yönelik tedaviye geçilmelidir. Aspirasyon veya konservatif tedavi alan hastalarda intravenöz tedavi süresi 6–8 hafta, eksizyon yapılan hastalarda ise en az 4 haftadır. Apsenin tekrar

genişlemesini veya iyileşmesini izlemek için 3 aya kadar iki haftada bir nörolojik görüntüleme ile takip önerilir.

Oral antimikrobiyal tedaviye erken (1-2 hafta sonra) geçiş yapılan hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmekle beraber yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Altı-sekiz haftalık intravenöz tedavi sonrası oral konsolidasyon tedavisinin ise nüks ve sağkalıma dair faydası gösterilmemiştir. Bu nedenle kullanımı zor tedavi edilen fırsatçı mikroorganizmalarla (toksoplazmozis, tüberküloz, nokardiyoz, fungal apse) sınırlıdır (Bodilsen ve ark., 2024).

Apse boyutunda 2 haftalık antimikrobiyal tedaviye rağmen artma veya 3-4 hafta içinde iyileşme izlenmemesi halinde cerrahi aspirasyon veya eksizyon yapılmalıdır. MRG ile izlemde apse bölgesinde kontrast tutulumunun aylarca sürebileceği unutulmamalıdır; bu nedenle kontrast tutulumunun varlığı tek başına tedavi süresine karar vermek için yeterli değildir.

SONUÇ

MSS enfeksiyonları, klinik seyirleri ve komplikasyonları açısından yüksek riskli tablolar olup, erken tanı ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Beyin apsesi, menenjit ve ensefalit gibi temel MSS enfeksiyonları; etiyolojik çeşitlilikleri, tanısal zorlukları ve tedaviye yanıtları bakımından farklılık göstermektedir. Bu nedenle, her bir klinik formun özgün özellikleri dikkate alınarak bireyselleştirilmiş tanı ve tedavi stratejileri geliştirilmelidir.

Gelişen görüntüleme teknikleri, moleküler tanı yöntemleri ve antimikrobiyal ajanlar sayesinde tanı süreci daha hassas ve hızlı hale gelmiş olsa da özellikle ensefalit gibi olgularda uzun dönem nörolojik ve psikiyatrik izlem gerekliliği devam etmektedir.

Sonuç olarak, MSS enfeksiyonlarının yönetiminde sadece akut tedavi değil, aynı zamanda uzun dönem rehabilitasyon, psikososyal destek ve koruyucu sağlık hizmetleri de bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Bu bağlamda, disiplinler arası iş birliği ve güncel bilimsel veriler ışığında şekillenen klinik protokoller, hasta sonuçlarını iyileştirmede temel rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

Bertrand, A., Leclercq, D., Martinez-Almoyna, L., Girard, N., Stahl, J.-P., & Debroucker, T. (2017). MR imaging of adult acute infectious encephalitis. Médecine et Maladies Infectieuses, 47(3), 195–205.

Bodilsen, J., D'Alessandris, Q. G., Humphreys, H., Iro, M. A., Klein, M., Last, K., Montesinos, I. L., Pagliano, P., Sipahi, O. R., San-Juan, R., Tattevin, P., Thurnher, M., Treviño-Rangel, R. de J., Brouwer, M. C., & ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). (2024). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. Clinical Microbiology and Infection, 30(1), 66–84.

Brouwer, M. C., Coutinho, J. M., & van de Beek, D. (2014). Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis. Neurology, 82(9), 806–813.

Erdem, H., Ozturk-Engin, D., Cag, Y., et al. (2017). Central nervous system infections in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis. International Journal of Infectious Diseases, 65, 107–109.

Gallegos, C., Tobolowsky, F., Nigo, M., & Hasbun, R. (2018). Delayed cerebral injury in adults with bacterial meningitis: A novel complication of adjunctive steroids? Critical Care Medicine, 46(8), e811–e814.

Habis, R., Kolchinski, A., Heck, A. N., Bean, P., Probasco, J. C., Hasbun, R., Venkatesan, A., & others. (2025). Absence of cerebrospinal fluid pleocytosis in encephalitis. Clinical Infectious Diseases, 81(1), 179–187.

Hussein, A. S., & Shafran, S. D. (2000). Acute bacterial meningitis in adults: A 12-year review. Medicine, 79(6), 360–368.

Iro, M., Goldacre, M., & Goldacre, R. (2023). Central nervous system abscesses and empyemas in England: Epidemiological trends over five decades. Journal of Infection, 86, 309–315.

Le Marechal, M., Mailles, A., Seigneurin, A., Stahl, J. P., & the French National Reference Center for Encephalitis. (2021). A prospective cohort study to identify clinical, biological, and imaging features that predict the etiology of acute encephalitis. Clinical Infectious Diseases, 73(2), 264–270.

Mailles, A., De Broucker, T., Costanzo, P., Martinez-Almoyna, L., Vaillant, V., Stahl, J. P., & Steering Committee and Investigators Group. (2012). Long-term outcome of patients presenting with acute

infectious encephalitis of various causes in France. Clinical Infectious Diseases, 54(10), 1455–1464.

Muccio, C. F., Caranci, F., D'Arco, F., Bonuso, S., & Brunetti, A. (2014). Magnetic resonance features of pyogenic brain abscesses and differential diagnosis using morphological and functional imaging studies: A pictorial essay. Journal of Neuroradiology, 41(3), 153–167.

Naghavi, M., et al. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet, 390(10100), 1151–1210.

Rogers, T., Sok, K., Erickson, T., Aguilera, E., Wootton, S. H., Murray, K. O., & Hasbun, R. (2019). Impact of antibiotic therapy in the microbiological yield of healthcare-associated ventriculitis and meningitis. Open Forum Infectious Diseases, 6(3), ofz050.

Sakushima, K., Hayashino, Y., Kawaguchi, T., Jackson, J. L., & Fukuhara, S. (2011). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. The Journal of Infection, 62(4), 255–262.

Sonneville, R., Ruimy, R., Benzonana, N., Wolff, M., & the French Study Group on Brain Abscess. (2017). An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. Clinical Microbiology and Infection, 23(9), 614–620.

Stebner, A., Ensser, A., Geißdörfer, W., & others. (2021). Molecular diagnosis of polymicrobial brain abscesses with 16S-rDNA-based next-generation sequencing. Clinical Microbiology and Infection, 27(1), 76–82

Sulaiman, T., Salazar, L., & Hasbun, R. (2017). Acute versus subacute community-acquired meningitis in adults: An analysis of 611 patients. Medicine, 96(e7984).

Thomas, K. E., Hasbun, R., Jekel, J., & Quagliarello, V. J. (2002). The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clinical Infectious Diseases, 35(1), 46–52.

Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., Whitley, R. J., & Infectious Diseases Society of America. (2008). The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 47(3), 303–327.

Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M., & Whitley, R. J. (2004). Practice guidelines for the

management of bacterial meningitis. Clinical Infectious Diseases, 39(9), 1267–1284.

van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., Leib, S. L., Mourvillier, B., Ostergaard, C., Pagliano, P., Pfister, H. W., Read, R. C., Sipahi, O. R., Brouwer, M. C., & ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). (2016). ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clinical Microbiology and Infection, 22(Suppl 3), S37–S62.

van Ettekoven, C. N., Liechti, F. D., Brouwer, M. C., Bijlsma, M. W., & van de Beek, D. (2024). Global case fatality of bacterial meningitis during an 80-year period: A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open, 7(8), e2424802.

Vora, N. M., Holman, R. C., Mehal, J. M., Steiner, C. A., & Blanton, J. (2014). Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998–2010. Neurology, 82(5), 443–451.

Weisfelt, M., van de Beek, D., Spanjaard, L., Reitsma, J. B., & de Gans, J. (2006). Community-acquired bacterial meningitis in older people. Journal of the American Geriatrics Society, 54(10), 1500–1507.

ORTOPEDİK CERRAHİDE BİYOMALZEME VE İMPLANT TEKNOLOJİLERİNDEKİ YENİLİKLER

Adnan ARSLAN

- Kurum Bilgisi: S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0006-3119-6239
- Mail: fth30arslan@gmail.com

GİRİŞ

Ortopedik cerrahi, kas-iskelet sisteminde doğuştan ya da sonradan gelişen bozuklukların tedavisini konu alan önemli bir tıp disiplinidir. Son yıllarda biyomalzeme ve implant teknolojilerinde yaşanan hızlı gelişmeler, bu alanın önemli ölçüde dönüşüm geçirmesine yol açmıştır. Geleneksel metal ve polimer temelli malzemeler yerine artık biyouyumlu, biyobozunur ve akıllı malzemeler daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (Mahmud et al., 2023). Ayrıca kişiye özel implant üretimleri ve üç boyutlu yazıcı uygulamaları, hasta odaklı tedavi anlayışının gelişmesini sağlamaktadır (Tejhashwini et al., 2024).

İmplant teknolojilerinde elde edilen ilerlemeler, hastaların yaşam kalitesini artırmakta ve fonksiyonel kayıpların daha etkin biçimde onarılmasına imkân tanımaktadır (Sun, 2023). Tıptaki bu teknolojik gelişmeler aynı zamanda insan ömrünün uzamasına katkıda bulunmakta ve geleceğe yönelik yeni umutlar sunmaktadır (Luo, 2024).

2. Ortopedik Cerrahide Biyomalzemelerin Evrimi

Biyomalzeme ve ortopedik implantların kullanımı, ortopedik cerrahinin tarihsel süreci boyunca dikkat çekici bir gelişim göstermiştir. Antik dönemlerde ahşap veya basit metal parçalar tercih edilirken, zamanla bunların yerini paslanmaz çelik, titanyum ve kobalt-krom alaşımları almıştır. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren ise biyouyumlu özellikleri nedeniyle polietilen, polimetilmetakrilat (PMMA) ve poliüretan gibi polimerlerin implant uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaya başlandığı bilinmektedir (Navarro et al., 2008).

Günümüzde biyomalzeme araştırmalarında iki ana yaklaşım öne çıkmaktadır: fonksiyonel biyomalzemeler ve akıllı sistemler. Bu malzemeler yalnızca yapısal destek sağlamakla sınırlı kalmamakta, aynı zamanda kemik dokusunun yenilenmesine katkıda bulunmakta, enfeksiyon riskini azaltmakta ve biyolojik sinyallere yanıt verecek şekilde tasarlanarak iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Intravaia et al., 2022). Biyomalzemelerin tarihsel gelişiminde yaşanan bu dönüşüm, ortopedik cerrahinin klinik başarısını anlamlı düzeyde artırmıştır.

3. Biyomalzemeler Ve Ortopedik Kullanım Alanları

3.1 Biyomalzeme Nedir?

Biyomalzemeler, canlı dokularla doğrudan temas edebilen ve vücutta belirli bir süre kalabilen doğal veya sentetik kökenli malzemeler olarak tanımlanır. Bu materyallerin toksik olmaması, biyouyumlu özellik göstermesi ve görevini yerine getirirken biyolojik dokularla olumsuz etkileşime girmemesi gerekir (Mahmud et al., 2023). Ortopedik biyomalzemeler genellikle kemik, kıkırdak ya da bağ dokusunun yerini almak veya işlevini desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Biyomalzemelerin en temel nitelikleri arasında biyouyumluluk, mekanik dayanıklılık, biyobozunurluk ve korozif ortamlara karşı direnç gibi özellikler öne çıkar (Navarro et al., 2008). İlk biyomalzeme uygulamalarının antik dönemlere uzandığı bilinmekle birlikte, modern biyomalzeme bilimi özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren hızlı bir gelişim göstermiştir.

İmplantlar ise vücuda yerleştirilen ve çoğunlukla yapay bir işlev üstlenen medikal cihazlardır. Ortopedik implantlar, kalıcı eklem replasmanları ve geçici kırık tespit cihazları olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kalıcı implantlar, hastaların yaşam süresi boyunca vücutta işlev görmesi beklenen kalça, diz, ayak bileği, omuz, dirsek, el bileği ve parmak eklemlerinde kullanılmaktadır. Buna karşın geçici implantlar; plak, vida, pin, tel ve intramedüller çiviler gibi yapılarla kırık kemik dokusunun sabitlenmesini sağlar ve yalnızca kemik iyileşme süreci tamamlanana kadar vücutta kalmaları öngörülür.

Ortopedik implantlarda uygun malzemenin seçimi, uygulanacak tedaviye ve amaca bağlıdır. Bu nedenle metal alaşımlar, seramikler ve polimerler en sık kullanılan malzeme gruplarını oluşturmaktadır. Her bir malzeme, temel yapısal özellikleri ile ilişkili fiziksel, kimyasal ve biyolojik karakteristikler taşır. Geleneksel malzemelerin klinik başarılarına rağmen, artan ihtiyaçları karşılamak amacıyla daha gelişmiş biyomalzemeler ve yeni nesil implantların sürekli olarak geliştirildiği görülmektedir.

3.2 Ortopedide Kullanılan Biyomalzeme Türleri

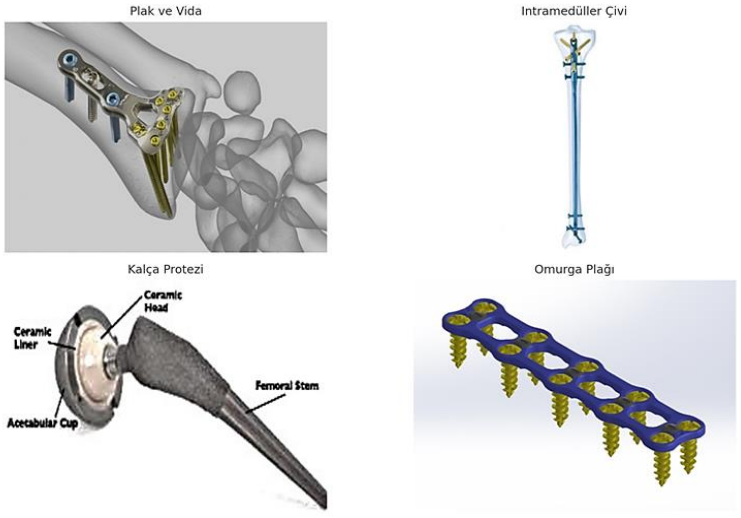
Ortopedik uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler, yapısal özelliklerine ve işlevlerine göre dört ana gruba ayrılır: metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler.

1- Metaller: Titanyum ve alaşımları, paslanmaz çelik ve kobalt-krom alaşımları gibi metaller, yüksek mekanik dayanım ve biyouyumluluk nedeniyle tercih edilir. .

2- Seramikler: Alümina ve zirkonya gibi seramikler, özellikle eklem yüzeylerinde aşınmaya dirençli yapılarıyla öne çıkar.

3- Polimerler: UHMWPE (Ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen) ve PMMA (Polimetil metakrilat) gibi polimerler, protez bileşenlerinde ve kemik çimentosu olarak kullanılır.

4- Kompozitler: Farklı malzemelerin kombinasyonu ile oluşturulan bu yapılar, hem biyolojik hem de mekanik gereksinimlere uyum sağlar (Mahmud et al., 2023).



Şekil 1. Ortopedide güncel olarak kullanılan implant türleri

Tablo 1. Ortopedik Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzeme Türlerinin Karşılaştırması

Malzeme Türü	Örnekler	Mekanik Dayanım	Biyouyumluluk	Kullanım Alanı
Metal	Titanyum, Kobalt-Krom, Paslanmaz Çelik	Yüksek	İyi	Plak, vida, protez
Seramik	Alümina, Zirkonya	Orta	Çok iyi	Eklem yüzeyleri
Polimer	UHMWPE, PMMA	Düşük-Orta	Orta	Kemik çimentosu, insert
Kompozit	Karbonsuz elyaf takviyeli polimer	Orta-Yüksek	İyi	Özel implantlar

3.3 Biyomalzeme Seçim Kriterleri

Ortopedik cerrahi uygulamalarda uygun biyomalzemenin seçimi, tedavi başarısını doğrudan etkileyen kritik bir süreçtir. Seçim yapılırken göz önünde bulundurulan başlıca kriterler şunlardır:

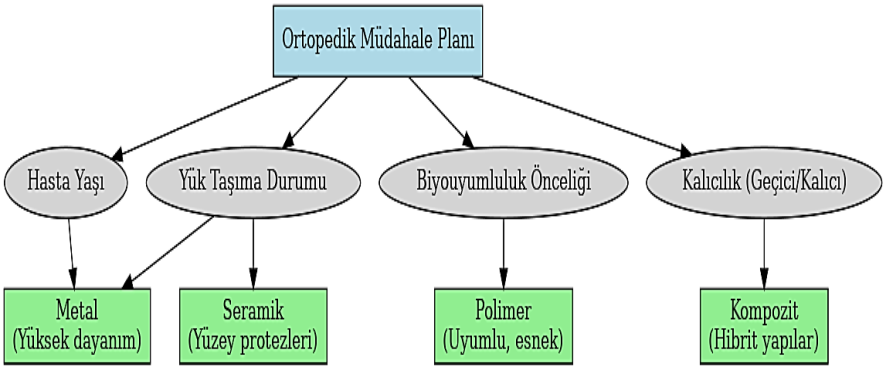
1- Hastanın yaşı ve kemik kalitesi: Genç hastalarda uzun ömürlü, dayanıklı implantlar tercih edilirken, yaşlı bireylerde biyobozunur veya daha az invaziv seçenekler ön planda tutulabilir.

2- Yük taşıma kapasitesi: Ağırlık taşıyan bölgelerde yüksek mekanik dayanımlı malzemeler (örneğin titanyum) tercih edilir.

3- Biyouyumluluk: Malzemenin vücut dokuları ile olan etkileşimi son derece önemlidir. Hedef dokuda yabancı cisim reaksiyonları, enfeksiyon riski ve iyileşme süresi bu özelliğe bağlıdır.

4- Operasyon tipi: Kalıcı implantlar için uzun ömürlü ve dayanıklı malzemeler, geçici uygulamalarda ise biyobozunur materyaller kullanılabilir.

5- Ekonomik faktörler: Malzemenin maliyeti, sağlık sistemine ve hastaya olan etkisini belirler.



Şekil 2. Biyomalzeme seçiminde etkili faktörleri gösteren karar şeması.

4. Ortopedik Biyomalzeme Ve İmplant Teknolojilerinde Yenilikçi Yaklaşımlar

Günümüzde ortopedik cerrahide kullanılan biyomalzemeler ve implant teknolojileri, yalnızca mekanik destek sağlayan yapılar olmaktan çıkmış; biyolojik süreçleri doğrudan etkileyen, enfeksiyon riskini azaltan ve doku yenilenmesini teşvik eden çok yönlü sistemler haline gelmiştir (Liu et al.,

2021). Bu dönüşümde özellikle nanoteknoloji, 3D/4D yazıcı uygulamaları, biyoaktif yüzey düzenlemeleri ve akıllı implant teknolojilerindeki ilerlemeler belirleyici olmuştur (Mousa et al., 2022).

Örneğin, yüzeyi nanoyapılarla kaplanmış titanyum implantların osteoblast hücre tutunmasını artırarak kemik-implant ara yüzeyinin bütünlüğünü güçlendirdiği gösterilmiştir (Singh et al., 2021). 3D yazıcı teknolojileri ile kişiye özel titanyum kafatası protezleri ve vertebra implantlarının üretilebilmesi mümkün hale gelmiş, 4D yazıcılarda ise çevresel uyaranlara tepki verebilen akıllı biyomalzemeler geliştirilmiştir (Tejhashwini et al., 2024). Ayrıca biyoemilebilir polimerlerden üretilen implantlar, iyileşme sürecinin sonunda kendiliğinden çözünerek ikinci bir cerrahi girişime duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır (Felfel et al., 2023). Enfeksiyon riskine karşı geliştirilen antimikrobiyal nano-kaplamaların ise özellikle travma olgularında komplikasyonları kayda değer ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Ghosh et al., 2023).

Bu teknolojilerin entegrasyonu ile geliştirilen yeni nesil implantlar, sadece yapısal stabilite sağlamakla kalmamakta; aynı zamanda hasta odaklı tedavi yaklaşımlarını öne çıkararak, bireylerin günlük yaşama daha hızlı dönmesine katkıda bulunmaktadır (Sun, 2023)

4.1 Akıllı ve Fonksiyonel Biyomalzemeler

Akıllı biyomalzemeler, geleneksel implant materyallerinin ötesine geçerek biyolojik sistemlerle etkileşime giren, çevresel uyaranlara yanıt verebilen ve iyileşme süreçlerini yönlendirebilen gelişmiş yapılardır. Bu malzemeler sıcaklık, pH, iyon yoğunluğu veya enzimatik aktivite gibi çevresel değişikliklere duyarlıdır ve böylece tedavi sürecinde aktif rol üstlenebilmektedir (Intravaia et al., 2022).

Özellikle ortopedik cerrahide, enfeksiyonlara karşı antibakteriyel ilaç salınımı yapan kaplamalar, kemik dokusunu uyarıcı büyüme faktörleri ile zenginleştirilmiş yüzeyler ve farklı uyaranlara yanıt verebilen materyaller; tedavi sürecini kişiye özel hale getirme ve iyileştirme potansiyeline sahiptir (Intravaia et al., 2022).

Tablo 2. Ortopedik cerrahide kullanılan akıllı ve fonksiyonel biyomalzeme yaklaşımları

Yenilikçi Yaklaşım	Teknoloji / Malzeme	Fonksiyon / Avantaj
Akıllı Biyomalzemeler	3D baskılı, biyolojik uyumlu polimer-seramik kompozitler	Osteogenezis uyarımı, biyodegradasyon, hücre etkileşimi
Stimuli-Responsive Kaplamalar	pH/sıcaklık duyarlı kaplama sistemleri	Enfeksiyon önleme, kontrollü ilaç salımı
Nanoyüzey Modifikasyonları	Nano-kaplama, antibakteriyel yüzeyler	Hücre proliferasyonu, osseointegrasyon, uzun implant ömrü
3D Biyo-baskı ve Elektrik Stimülasyonu	Polimerik iskeletler (ör. GelMA), Ti bazlı iletken yapılar	Kemik/kıkırdak rejenerasyonu, sinir iyileşmesi

4.2 – 3D ve 4D Yazıcı Teknolojileri

Son on yılda üç boyutlu (3D) ve dört boyutlu (4D) yazıcı teknolojilerinin ortopedik implant üretiminde devrim niteliğinde bir ilerleme sağladığı açıkça görülmektedir. Kişiye özel implantların üretilebilmesi sayesinde hasta anatomisine tam uyum sağlayan çözümler geliştirilmiş ve klasik yöntemlerin ötesine geçilmiştir. 3D baskı teknikleri, kemik defektlerinin onarımı, eklem replasmanları ve omurga deformitelerinin tedavisinde kullanılmak üzere özelleştirilmiş titanyum implantların üretiminde etkin bir biçimde kullanılmaktadır.

3D yazıcılar; manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) verilerinden elde edilen bilgilerle hasta spesifik implantların üretilmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım hem cerrahi planlamayı kolaylaştırmakta hem de implantın biyomekanik performansını artırarak iyileşme sürecini kısaltmaktadır. Kişiye özel üretilmiş kalça ve diz protezlerinin, postoperatif dönemde hastaların daha hızlı mobilize olmasını sağladığı ve implant gevşeme riskini azalttığı bildirilmiştir.

Buna ek olarak, 4D yazıcı teknolojisi “zaman” boyutunu da işin içine katarak implantların ısı, nem ve pH gibi çevresel uyaranlara yanıt vererek şekil değiştirmesine olanak tanımaktadır. Bu akıllı materyallerle üretilmiş implantların, vücut içinde hedeflenen pozisyonlara ulaşarak daha etkili ve daha az invaziv tedavi seçenekleri sunduğu gösterilmiştir. Örneğin, vücut ısısında kendiliğinden şekil alabilen 4D spinal implantlar, minimal invaziv cerrahilerde önemli bir yenilik olarak öne çıkmıştır.

Yakın dönemde gerçekleştirilen çalışmalarda, polimer bazlı hidrojel yapılar gibi biyouyumlu akıllı malzemelerden yararlanılarak 4D yazıcılarla kemik dokusuna uyum sağlayabilen, ilaç salabilen ve zaman içinde kendiliğinden parçalanabilen implantların geliştirildiği belirtilmektedir. Bu gelişmeler hem hasta odaklı tedavi imkânı sunmakta hem de komplikasyonların önlenmesine katkı sağlamaktadır. Yazıcı teknolojilerindeki hızlı ilerleme sayesinde yalnızca sabit şekilli implantlardan değil, programlanabilir ve dinamik implant tasarımlarından da söz edilmektedir. Bu yenilik özellikle pediatrik ortopedi, travma cerrahisi ve spinal deformite gibi hassasiyet gerektiren alanlarda büyük avantaj sağlamaktadır.

Tablo 3. 3D ve 4D Yazıcı Teknolojilerinin Ortopedik Uygulamalardaki Karşılaştırması

Özellik	3D Yazıcı Teknolojisi	4D Yazıcı Teknolojisi
Tanım	Katmanlı üretim ile sabit yapıda implant oluşturma	Çevresel uyarılara yanıt vererek şekil değiştiren implant üretimi
Kullanılan Malzemeler	Titanyum, PEEK, PLA, biyobozunur polimerler	Hidrojeller, akıllı polimerler, programlanabilir biyomalzemeler
Temel Amaç	Kişiye özel sabit implant üretimi	Fonksiyonel, kendiliğinden şekillenen implant üretimi
Klinik Uygulama	Kalça protezi, spinal implant, travma plakları	Deformite tedavisinde şekil değiştiren omurga implantları
Avantaj	Anatomik uyum, kısa cerrahi süre	Minimal invaziv girişim, çevresel duyarlılık
Dezavantaj	Sadece sabit form, dinamik adaptasyon yok	Yüksek üretim maliyeti, sınırlı klinik kullanım
Gelişim Düzeyi	Klinik kullanımda yaygın	Araştırma aşamasında, bazı deneysel uygulamalarda

4.3 Yüzey Modifikasyon Teknikleri

. Ortopedik implantların başarısı yalnızca kullanılan malzemelerin biyouyumlu özellikleri ile değil, aynı zamanda bu malzemelerin yüzey karakteristikleri ile de yakından ilişkilidir. Yüzey modifikasyon yöntemleri, implantların kemikle daha güçlü bir bütünleşme sağlaması (osseointegrasyon), antibakteriyel etkinliğinin artırılması ve uzun süreli

stabilitenin korunması amacıyla uygulanmaktadır. Son yıllarda bu alanda kaydedilen ilerlemeler, nanoteknolojiye dayalı kaplamalar, akıllı yüzey tasarımları ve biyolojik ajanlarla kombinasyonların geliştirilmesi ile ivme kazanmıştır.

4.3.1 Fiziksel Yüzey İşleme Yöntemleri

İmplant yüzeylerinin pürüzlendirilmesi, kemik hücrelerinin yüzeye daha güçlü şekilde bağlanmasını kolaylaştırır. Kumlama, lazer ablasyonu, plazma spreyleme ve anodizasyon gibi yöntemlerle yüzeyin mikrotopografisi değiştirilerek hücre adezyonu ve osseointegrasyon süreçleri desteklenmektedir. Nitekim titanyum implantlarda mikron ölçeğinde oluşturulan pürüzlü yüzeylerin osteoblast hücrelerinin çoğalmasını artırdığı gösterilmiştir.

4.3.2 Kimyasal Yüzey Modifikasyonları

Kimyasal kaplamalar, yüzeye biyolojik veya fonksiyonel özellikler kazandırmak için kullanılır. Öne çıkan teknikler şunlardır:

- Hidroksiapatit (HA) kaplama: Kemik mineraline benzer yapısal özelliği mevcut olup osseointegrasyonu artırır.
- Sol-jel kaplamalar: Organik-inorganik hibrit yapı oluşumunu sağlayarak kontrollü ilaç salımı sağlar.
- İyon implantasyonu: Gümüş, çinko veya bakır iyonlarıyla desteklenmiş olup antibakteriyel özellik katar.

4.3.3 Biyolojik Modifikasyonlar

İmplant yüzeylerine antibiyotikler, büyüme faktörleri (BMP-2, VEGF), sitokinler ya da osteoindüktif proteinlerin entegre edilmesi; enfeksiyon riskini azaltırken aynı zamanda kemik dokusunun yenilenme hızını artırmaktadır. Polidopamin (PDA) gibi biyouyumlu polimerlerle yapılan kaplamaların ise hücre tutunmasını güçlendirdiği ve antimikrobiyal özellik kazandırdığı bildirilmektedir.

.4.3.4 Akıllı ve Uyaran Duyarlı Kaplamalar

Son yıllarda geliştirilen çevresel uyaranlara duyarlı kaplamalar, implant yüzeyinin belirli koşullar altında (örneğin pH, sıcaklık veya manyetik alan) kontrollü ilaç salımı yapmasına imkân tanımaktadır. Bu sayede enfeksiyon

durumunda antibiyotiklerin salınması ya da kemik iyileşmesini desteklemek amacıyla büyüme faktörlerinin serbest bırakılması tetiklenebilmektedir.

4.3.5 Nano-yüzey Modifikasyonları

Nanoyapılı yüzeyler, hücre düzeyinde etkileşimleri artırarak osteoblast aktivitesini destekler. Nanoyüzey modifikasyonları, kemik implant yüzeyine biyomimetik özellik kazandırarak osseointegrasyonu önemli ölçüde artırmaktadır.

Tablo 4. Yüzey Modifikasyon Teknikleri ve Amaçları

Modifikasyon Türü	Kullanılan Teknikler	Amaç
Fiziksel	Kumlama, plazma spreyleme, anodizasyon	Hücre tutunması, yüzey pürüzlülüğü
Kimyasal	HA kaplama, sol-jel, iyon implantasyonu	Biyouyumluluk, antibakteriyel özellik
Biyolojik	Büyüme faktörleri, antibiyotik, PDA kaplama	Osseointegrasyon, enfeksiyon önleme
Akıllı kaplamalar	pH duyarlı, sıcaklık uyaranlı salım sistemleri	Kontrollü ilaç salımı
Nanoteknolojik yüzeyler	Nanotüpler, nanoparçacık kaplamalar	Hücre ile etkileşim, osteoblast proliferasyonu

4.4 Biyobozunur ve Rezorbe Olabilir İmplantlar

Biyobozunur ve rezorbe olabilen implantlar, vücutta zamanla çözünerek kaybolan ve böylece çıkarılmaları için ikinci bir cerrahi girişime ihtiyaç duyulmayan tıbbi cihazlardır. Ortopedik cerrahi alanında bu tür implantların kullanımı, geleneksel metal implantlara kıyasla pek çok avantaj sunmaktadır. En önemli üstünlükleri arasında, çıkarılma için ek operasyon gerektirmemeleri, enfeksiyon riskini azaltmaları, biyolojik uyumluluk göstermeleri ve genellikle kemik iyileşmesi ile uyumlu bir çözünme süreci izlemeleri yer almaktadır (Zhang et al., 2019).

Bu implantlarda yaygın olarak tercih edilen polimerler arasında polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve bunların kopolimeri olan polilaktik-ko-glikolikasit (PLGA) bulunmaktadır. Bu polimerler; kontrollü ilaç salımı, kemik rejenerasyonunun desteklenmesi ve geçici yapısal destek sağlama gibi işlevleriyle öne çıkmaktadır (Yue et al., 2020). Bunun yanında, magnezyum (Mg) alaşımları biyouyumlu yapıları ve kemik dokusuna benzer mekanik özellikleri sayesinde biyobozunur metal implantlarda önemli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (Wang et al., 2017).

Son dönem araştırmalar, PLA'nın nanokompozitlerle güçlendirilmesiyle mekanik dayanıklılığının ve osteointegrasyon potansiyelinin artırılabileceğini ortaya koymuştur. Örneğin PLA/Mg kompozitlerinin, magnezyumun antimikrobiyal etkileri sayesinde enfeksiyon riskini azalttığı ve biyomekanik performansı iyileştirdiği rapor edilmiştir (Yue et al., 2020).

Ayrıca biyobozunur implantlar, pediatrik ortopedi uygulamalarında da yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Çocuklarda büyüme süreci devam ettiği için metal implantların çıkarılması gerekirken, biyobozunur implantlar zamanla rezorbe olduğundan ek cerrahi müdahaleye ihtiyaç kalmamaktadır (Zhang et al., 2019).

Güncel çalışmalar, bu implantların biyomekanik dayanımı, çözünme süresi, biyolojik yanıtı ve klinik başarı oranlarına odaklanmaktadır. 2023 yılında yayımlanan bir araştırmada, PLA/Mg kompozitlerinde %15 Mg içeriğinin hem biyolojik performans hem de mekanik özellikler açısından en uygun sonucu verdiği bildirilmiştir (Yue et al., 2020).

Tablo 5. Biyobozunur Ortapedik İmplantlarda Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri

Malzeme	Tip	Avantajları	Dezavantajları	Kullanım Alanı
PLA (Polilaktik Asit)	Polimer	Yüksek biyouyumluluk, kontrollü çözünme, kolay işlenebilirlik	Düşük mekanik dayanım, gevrek yapı	Kırık sabitleme, vida, pin
PGA (Poliglikolik Asit)	Polimer	Hızlı çözünürlük, biyobozunurluk	Asidik bozunma ürünleri, inflamasyon riski	Sütür, tendon tamiri
PLGA(Polilaktik ko glikolik Asit)	Kopolimer	Çözünme süresi ayarlanabilir, ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilir	Çözünme ürünleri asidik olabilir	İlaç salınımı, kaplamalar
Magnezyum Alaşımları	Metal	Kemik benzeri elastisite, osteojenik etki, biyobozunur	Yüksek korozyon hızı, hidrojen gazı oluşumu	Kırık plakları, sabitleme

PCL (Polikaprolakton)	Polimer	Uzun çözünme süresi, elastik yapı	Düşük mekanik dayanım	Yumuşak doku mühendisliği
PLA/Mg Kompoziti	Kompozit	Yüksek dayanım, antimikrobiyal etki	Fazla Mg hızlı bozunmaya neden olabilir	Kemik vida ve sabitleme

Tablo 6. Güncel Akıllı Biyomalzeme ve Ortopedik İmplant Sistemleri

Teknoloji	Açıklama	Klinik Kullanım Durumu
Akıllı Kaplamalar	pH, sıcaklık gibi değişkenlere duyarlı, ilaç salan yüzey modifikasyonları	Deneysel ve sınırlı klinik
Antibakteriyel Nano-Yüzeyler	Gümüş iyonları, çinko oksit vb. içeren yüzey kaplamaları	Klinik kullanımda
Sensörlü İmplantlar	Yük, stres, sıcaklık ölçen mikro sensörler	Prototip ve erken klinik aşama
Büyüme Faktörü Salan Sistemler	BMP, VEGF gibi osteojenik faktörlerin lokal salımını sağlayan sistemler	Hayvan çalışmaları ve deneysel
Elektroaktif İmplantlar	Elektrik uyarımıyla hücre proliferasyonunu destekleyen yapılar	Geliştirme aşamasında
Biofeedback ve Veri Aktaran Sistemler	Kablosuz olarak veri ileten akıllı implantlar	Klinik çalışmalarda
3D ve 4D Baskılı Akıllı İmplantlar	Stimulus-yanıtlı, biçim değiştirebilen implantlar	Deneysel

4.5 Biyoaktif ve Biyomimetik Yüzey Modifikasyonları

Ortopedik implantların uzun vadeli başarısı, implant yüzeyi ile çevresindeki kemik dokusu arasındaki etkileşimin kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle son yıllarda, implant yüzeylerinin hücresel yanıtı en üst düzeye çıkaracak şekilde biyoaktif ve biyomimetik ajanlarla fonksiyonelleştirilmesi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Biyomimetik stratejiler, doğal kemik dokusunun kimyasal, yapısal ve biyolojik özelliklerini taklit ederek osseointegrasyonu artırmayı hedeflemektedir (Yu et al., 2022).

Yu ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede, yüzey mühendisliği yöntemlerinin hücre-materyal etkileşimini güçlendirdiği, tribokorozyon ve enfeksiyon riskini azalttığı ve böylece implantların kullanım süresini uzattığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada kendi kendini onaran kaplamalar, ilaç salan yüzeyler ve immünomodülatör özellikli fonksiyonel kaplamalar gibi yenilikçi yaklaşımlara dikkat çekilmiştir.

Ayrıca, titanyum yüzeyine fibrin ve aljinat bazlı 3D biyomimetik nano-lifli bir iskelet uygulandığında, osseointegrasyonun belirgin biçimde arttığı ve mezenkimal kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasının desteklendiği rapor edilmiştir (Ma et al., 2021). Protein ve biyomolekül immobilizasyonu yoluyla gerçekleştirilen yüzey modifikasyonlarının osteoblast farklılaşmasını teşvik ettiği ve kemik oluşumunu hızlandırdığı da pek çok çalışmada belirtilmiştir. Adsorpsiyon, kovalent bağlanma ve fiziksel immobilizasyon gibi yöntemlerin her biri yüzey biyouyumluluğunu artırmaya katkı sağlamaktadır (Zhang et al., 2021).

Bu gelişmelerin ışığında, implant yüzeylerinin biyoaktif ve biyomimetik ajanlarla fonksiyonelleştirilmesi, gelecekte ortopedik tedavi protokollerinde standart bir uygulama haline gelmesi öngörülen önemli bir teknolojik ilerlemeyi temsil etmektedir.

4.7 Nanoteknoloji Tabanlı İmplant Gelişmeleri

Son yıllarda nanoteknolojinin biyomalzeme bilimine ve özellikle ortopedik implantlara entegre edilmesi, bu alanda devrim niteliğinde gelişmelerin önünü açmıştır. Geleneksel ortopedik implantlarda zamanla aşınma, enfeksiyon riski, yetersiz osseointegrasyon ve biyouyumluluk sorunları görülebilirken; nanoteknoloji temelli yaklaşımlar bu problemlere karşı umut vadeden çözümler sunmaktadır (Gao et al., 2022).

Nanoyapılar, kemik dokusunun mimarisini taklit eden yüzey topografileri oluşturarak osteoblast çoğalmasını desteklemekte, osseointegrasyonu hızlandırmakta ve bağışıklık yanıtlarını düzenleyebilmektedir. Özellikle titanyum yüzeylerin nanoyapısal olarak modifiye edilmesi sayesinde daha dayanıklı ve enfeksiyona dirençli implantların geliştirildiği bildirilmiştir (Zhao et al., 2023).

2023 ve 2024 yıllarında yayımlanan çalışmalar, nanoteknolojik implantların yalnızca mekanik performansı artırmakla kalmayıp aynı zamanda hastaya özgü tedavi yaklaşımlarını da mümkün kıldığını ortaya koymuştur. Örneğin, büyüme faktörü salan nanotüplerle kaplanmış titanyum implantların

osteogenez sürecini hızlandırdığı gösterilmiştir (Fathi et al., 2022). Ayrıca nanokompozit temelli kemik greftlerinin, klasik greftlere kıyasla daha yüksek biyomekanik dayanım ve biyouyumluluk sağladığı rapor edilmiştir (Pina et al., 2023).

Bununla birlikte, nanoteknolojinin sunduğu avantajlara rağmen üretim maliyetleri, uzun dönem biyogüvenlik verilerindeki eksiklikler ve düzenleyici onay süreçleri klinik kullanımı sınırlamaya devam etmektedir. Nanoparçacıkların organizma içindeki davranışlarının tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle uzun vadeli toksisiteye yönelik araştırmaların desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Venugopal et al., 2022).

5. Geleceğe Bakış: Ortopedik Biyomalzeme Ve İmplant Teknolojilerinde Yeni Ufuklar

Ortopedik biyomalzeme ve implant teknolojileri son yıllarda büyük bir hızla ilerlemekte, bu gelişmeler hem cerrahi uygulamaların başarısını artırmakta hem de hastaların yaşam kalitesini kayda değer biçimde iyileştirmektedir (Geetha et al., 2009). Geleneksel implant materyalleri arasında titanyum alaşımları, paslanmaz çelik ve polimer esaslı yapılar yer almakta iken, günümüzde bu malzemelerin özellikleri ileri yüzey kaplama teknikleri, nanoteknoloji ve biyofonksiyonel modifikasyonlarla yeniden şekillendirilmektedir (Bose et al., 2012).

Son dönemde öne çıkan “akıllı implantlar”, sensörlerle donatılarak enfeksiyon, gevşeme veya mekanik zorlanma gibi olumsuzlukları anında tespit etme potansiyeline sahiptir. Bu sistemler ayrıca lokal ilaç salınımı yapabilmekte ve kemik iyileşmesini izleyebilmektedir. Örneğin, gelecekte enfeksiyonu algılayan, antibiyotik salabilen, kemik büyümesini destekleyen biyomoleküllerle kaplanmış ve kişiye özel üretilmiş implantların kullanıma girmesi öngörülmektedir (Kurtz & Devine, 2007).

Yüzey mühendisliği ve nanoteknoloji uygulamaları sayesinde osseointegrasyon yeteneği artırılmış biyomalzemeler geliştirilmektedir (Puckett et al., 2010). Nanoyapılı seramik ve metal kaplamalar, implant ile kemik arasındaki biyolojik bağın güçlenmesini sağlarken aynı zamanda bakteri adezyonunu azaltarak enfeksiyon riskini en aza indirmektedir (Zhao et al., 2007). Ayrıca yüzey modifikasyonu yoluyla hücre proliferasyonunu teşvik eden ve osteojenik farklılaşmayı destekleyen fonksiyonel biyomalzemeler güncel araştırmaların odak noktası olmuştur (Soumya et al., 2012).

Üç boyutlu (3D) ve dört boyutlu (4D) baskı teknolojileri de ortopedik cerrahide devrim yaratma potansiyeline sahiptir (Murr et al., 2012). Bu yöntemlerle hastaya özel implantlar üretilebilmekte ve biyolojik yapıya yüksek uyum sağlanabilmektedir. Özellikle 4D baskı teknolojisi ile çevresel koşullara göre şekil değiştiren ve biyolojik uyaranlara tepki verebilen dinamik implantların geliştirilmesi mümkün hale gelmiştir (Li et al., 2023).

Ayrıca dijital teknolojilerden yapay zekânın implant tasarımlarına entegre edilmesi, hastaya özel biyomekanik analizlerin yapılabilmesine ve en uygun implant geometrisinin önceden simüle edilmesine olanak sunmaktadır (Stewart et al., 2019). Bu durum cerrahi planlamayı daha isabetli hale getirirken ameliyat sürelerini kısaltmakta ve komplikasyon oranlarını azaltmaktadır.

Biyobozunur implant sistemleri de son dönemde dikkat çeken bir yenilik alanı olmuştur. Geçici stabilizasyon gereken durumlarda kullanılan bu implantlar, vücut tarafından zamanla emilerek ikinci bir cerrahi müdahale ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır (Yin et al., 2020). Bu sistemlerde sıklıkla magnezyum alaşımları, polilaktik asit (PLA) ve benzeri polimerler tercih edilmektedir. Bu materyaller kemik iyileşmesi tamamlandığında doğal yollardan çözünerek çıkarma işlemini gereksiz hale getirmektedir (Zhao et al., 2017).

Sonuç olarak, ortopedik biyomalzeme ve implant teknolojilerindeki ilerlemeler, sadece yapısal destek sağlamakla sınırlı kalmayıp tedavi sürecine aktif katkıda bulunan “biyolojik ortaklar” haline gelmiştir. Artan yaşlı nüfus, spor yaralanmaları, osteoporotik kırıklar ve travmalar, bu teknolojilere olan ihtiyacı her geçen gün artırmaktadır. Geleceğin implant sistemleri; biyofonksiyonel, akıllı, kişiselleştirilmiş, biyobozunur ve nanoyapılı özellikleriyle hem tedavi başarısını hem de hasta konforunu en üst düzeye çıkarmaya adaydır (Bauer & Schils, 1999). Bu bağlamda, biyomalzemeler ve implant sistemleri artık ortopedik cerrahinin başarı şansını belirleyen en kritik unsurlar arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

Bauer, T. W., & Schils, J. (1999). The pathology of total joint arthroplasty. Orthopedic Clinics, 30(2), 223-234.

Bose, S., Roy, M., & Bandyopadhyay, A. (2012). Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. Trends in Biotechnology, 30(10), 546-554.

Fathi, M. H., Mortazavi, V., & Hashemi, B. (2022). Nanostructured coatings on titanium implants for drug delivery. Journal of Biomedical Materials Research. Link

Felfel, R. M., Gideon-Adeniyi, M. J., & Roberts, G. A. F. (2023). Biodegradable polymers for orthopedic applications: Current trends and future prospects. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 111(6), 1153–1170.

Gao, C., Peng, S., Feng, P., et al. (2022). Nanotechnology in orthopedic implants. Journal of Orthopaedic Research. Link

Geetha, M., Singh, A. K., Asokamani, R., & Gogia, A. K. (2009). Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants–A review. Progress in Materials Science, 54(3), 397-425.

Ghosh, S., Das, A., & Basu, B. (2023). Antibacterial coatings for orthopedic implants. Materials Today Bio, 20, 100682. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100682

Intravaia, J. T., Graham, T., Kim, H. S., Nanda, H. S., Kumbar, S. G., & Nukavarapu, S. P. (2022). Smart orthopedic biomaterials and implants. Current Opinion in Biomedical Engineering, 25, 100439.

Kurtz, S. M., & Devine, J. N. (2007). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. Biomaterials, 28(32), 4845-4869.

Li, Y., Li, D., Xu, R., et al. (2023). 4D-printed biomaterials: new frontiers in personalized orthopaedic implants. Materials Today Bio, 20, 100663.

Liu, X., Jin, X., & Ma, P. X. (2021). Nanotechnology for orthopedic implants. Nanomedicine, 34, 102404. https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102404

Luo, Y. (2024). Toward fully automated personalized orthopedic treatments: Innovations and interdisciplinary gaps. Bioengineering, 11.

Ma, Y., Wang, C., Li, Y., et al. (2021). Engineered biomimetic nanofibrous scaffolds for bone regeneration. Journal of Biomedical Materials Research Part A. Link

Mahmud, M. Z. A., Mobarak, M., Hossain, N., Islam, M. A., & Rayhan, M. T. (2023). Emerging breakthroughs in biomaterials for orthopedic applications: A comprehensive review. Bioprinting. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2023.e00323

Mousa, M. A., Law, K., & Wang, L. (2022). Smart orthopedic implants: materials and surface modifications. Materials Science and Engineering: C, 137, 111259.

Murr, L. E., Gaytan, S. M., Medina, F., et al. (2012). Next-generation biomedical implants using additive manufacturing of complex, cellular and functional mesh arrays. Philosophical Transactions of the Royal Society A, 368(1917), 1999–2032.

Navarro, M., Michiardi, A., Castaño, Ó., & Planell, J. A. (2008). Biomaterials in orthopaedics. Journal of The Royal Society Interface, 5(27), 1137–1158. https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0151

Pina, S., Ribeiro, V. P., & Oliveira, J. M. (2023). Nanocomposite hydroxyapatite-based implants for bone regeneration. Advanced Healthcare Materials. Link

Puckett, S. D., Lee, P. P., Ciombor, D. M., Aaron, R. K., & Webster, T. J. (2010). Nanotextured titanium surfaces for enhancing skin growth on transcutaneous osseointegrated devices. Acta Biomaterialia, 6(6), 2352–2362.

Singh, A., Singh, S., & Dhiman, R. (2021). Nanostructured surfaces for orthopedic implants to enhance osseointegration. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 109(2), 175–190. https://doi.org/10.1002/jbm.a.37006

Soumya, K. V., et al. (2012). Biomimetic nanofibrous scaffolds: Fabrication, characterization and applications. International Journal of Biological Macromolecules, 50(2), 288–296.

Stewart, S. A., Domínguez-Robles, J., Donnelly, R. F., & Larrañeta, E. (2019). Implantable drug delivery systems for cancer therapy. Pharmaceutical Research, 36(2), 1–26.

Sun, Y. (2023). Nanotechnology and biomaterials in orthopaedic medical applications. Highlights in Science, Engineering and Technology, 73.

Tejhashwini, L. K., Selvam, A. K., Sai, K. P., Srimathi, S., Pandey, S., Baskar, D., & Haritha, S. (2024). 3D printing in orthopedics and healthcare applications – A review. Proceedings of the 2024 Tenth International Conference on Bio Signals, Images, and Instrumentation (ICBSII), 1–6. https://doi.org/10.1109/ICBSII61384.2024.10564081

Venugopal, A., Chellappan, D. K., & Kumar, R. (2022). Nanotoxicity in orthopedic implants: Current challenges and future directions. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. Link

Wang, J. L., Xu, J. K., Hopkins, C., Chow, D. H. K., & Qin, L. (2017). Magnesium (Mg) based biodegradable orthopedic implants: A review of current research and developments. Bioactive Materials. Link

Yin, Z., Chen, X., Zhu, J., et al. (2020). Biodegradable magnesium-based orthopedic implants. Bioactive Materials, 5(2), 334–347.

Yu, Y., Zhang, M., Zhang, B., et al. (2022). A review of biomimetic coatings for bone implants. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. Link

Yue, C. Y., Goh, H. M., & Tan, M. J. (2020). Polylactic acid/magnesium-polymer composite as a multifunctional biodegradable orthopedic implant. Materials Science and Engineering: C. Link

Zhang, Y., Xu, J., Ruan, Y. C., Yu, M. K., O'Laughlin, M., Wise, H., ... & Chan, H. C. (2019). Progress of biodegradable metals for orthopedic applications. Journal of Orthopaedic Translation. Link

Zhang, Y., Chen, H., Lin, K., et al. (2021). Modulation of osteogenic differentiation by protein immobilization on implant surfaces: Mechanisms and applications. Biomaterials Science. Link

Zhao, L., Wang, H., Huo, K., et al. (2007). Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. Biomaterials, 32(24), 5706–5716.

Zhao, D., Witte, F., Lu, F., et al. (2017). Current status on clinical applications of magnesium-based orthopedic implants: A review from clinical translational perspective. Biomaterials, 112, 287–302.

Zhao, Y., Li, X., Zhou, Y., et al. (2023). Nanotopography stimulates osseointegration of titanium implants. Materials Science and Engineering: C. Link.

ÇOKLU YARALANMALI HASTADA ORTOPEDİK HASAR KONTROLLÜ CERRAHİ

Nurettin ULAŞ

- Kurum Bilgisi: Adıyaman Gölbaşı Devlet Hastanesi, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6089-1894
- Mail: ulasnurettin1728@gmail.com

İbrahim Halil DÜNDAR

- Kurum Bilgisi: Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-8915-2646
- Mail: md.dndr@gmail.com

GİRİŞ

Çoklu travma terimi; vücudun birden fazla bölgesini ya da boşluğunu ilgilendiren, hastanın normal fizyolojisini bozan ve potansiyel olarak travmaya maruz kalmamış diğer organ ve sistemlerde de fonksiyonel bozulma riskinin olduğu yaralanmaları temsil eder (Butcher ve ark., 2009).

Dünya çapında çoklu travmaya bağlı ölümlerin en sık nedeni motorlu taşıt kazalarıdır (Bikbov ve ark., 2014), bunun haricindeki nedenler olarak yüksekten düşmeler, iş kazaları, cinayet ve intihar girişimleri sayılabilir.

Travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık %80'i yaralanmadan sonraki ilk birkaç saat içinde meydana gelir ve genellikle travmatik beyin hasarı veya ciddi kan kaybı nedeni ile oluşur. Geç ölümler, ilk yaralanmadan sonraki günler veya haftalar içinde meydana gelir ve çoğunlukla çoklu organ yetmezliği ya da sepsis gibi nedenlerle ortaya çıkar (Regel ve ark., 1997).

Çoklu travma hastalarının değerlendirilmeleri, yönetimi ve prognozu izole yaralanmalardan önemli ölçüde farklıdır. Çoklu sistem yaralanmalı hastaların çoğunda ortopedik yaralanma mevcuttur. İzole ortopedik patolojilerin yönetimi daha kolay çözüme kavuşturulabilirken, çoklu sistem yaralanmalı hastada gelişen ortopedik sorunların yönetimi de daha karışık ve daha zordur.

Ciddi şekilde yaralanmış çoklu sistem yaralanmalı hastanın hızlı, doğru ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Sistematik yaklaşımla multitravmalı hastalarda mortalite ve morbidite önemli derecede önlenebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, hipoperfüzyon, hipotermi, asidoz ve koagülopati gibi fizyolojik parametrelerin cerrahi karar sürecinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle ortopedik cerrah, sadece lokal kemik ve yumuşak doku hasarını değil; hastanın genel hemodinamik stabilitesini, organ fonksiyonlarını ve metabolik rezervini de göz önünde bulundurmalıdır. Erken eksternal fiksasyon uygulamaları, minimal invaziv geçici stabilizasyon teknikleri ve aşamalı rekonstrüksiyon yaklaşımları bu konseptin temel taşlarıdır (Pape ve ark., 2003).

Hasar kontrollü cerrahide amaç travma sonrası instabil olmuş ya da olma ihtimali olan hastanın stabil olup definitif cerrahiye uygun hale geliş sürecinde, hastanın anatomisinden ziyade fizyolojisini onarmaya odaklı, kanama ve kontaminasyonu hızlı bir şekilde kontrol altına almak adına asgari

düzeyde gerekli cerrahi müdahaleyi gerçekleştirmektir (Beaven ve ark., 2015).

Bu kitap bölümünde çoklu travmalı hastaların tanımlaması, ortopedik yaralanmaların tedavi sürecindeki stratejilerin gelişimi ve bu stratejiler içinde yer alan hasar kontrollü ortopedik yaklaşımın aşamaları üzerinde durulacaktır.

Çoklu Travmanın Patofizyolojisi ve Skorlaması

Çoklu travma sadece travmanın etkilediği bölgedeki mekanik doku hasarını değil, aynı zamanda tüm sistemleri etkileyen karmaşık bir sistemik inflamatuar ve metabolik yanıt sürecini başlatır. Çoklu travma, vücudun birden fazla bölgesinde meydana gelen ciddi yaralanmaların sistemik fizyolojik dengeyi bozduğu, karmaşık bir patofizyolojik süreçtir. Bu durum yalnızca lokal doku hasarını değil, aynı zamanda hemodinamik, metabolik, immünolojik ve koagülasyon sistemlerini de etkileyen geniş kapsamlı bir yanıtı tetikler. Travmanın ardından gelişen bu yanıt, başlangıçta hayatta kalmayı destekleyen adaptif bir mekanizma iken, kontrolsüz hale geldiğinde çoklu organ yetmezliği (MODS) ve ölümle sonuçlanabilir.

Travma anında oluşan mekanik doku zedelenmesi ‘ilk vuruş’ olarak adlandırılırken, bu sürecin neden olduğu fizyolojik biyokimyasal ve immünolojik yanıtlarla ‘ikinci vuruş’ dönemi meydana gelir. İkincil vuruş döneminde hipoperfüzyon, inflamasyon ve reperfüzyon hasarı önemlidir ve bunların kontrol altında tutulması tedavinin temelini oluşturur (Keel ve ark., 2004).

Çoklu travmada skorlama, yaralanma şiddetini nicel olarak tanımlama ve mortalite riskini ortaya koymaya çalışır (Baker ve ark., 1974). Yaralanma ciddiyet skoru (ISS), politravma hastalarında en kullanılan en yaygın anatomik skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde vücudun anatomik altı bölgesine, birden altıya kadar 1 hafif 6 ölümcül olacak şekilde punalama yapılarak ortaya konulan, Kısaltılmış yaralanma ölçeği (AIS) baz alınarak yapılır. ISS hesaplanırken AIS’e göre yapılan puanlamada en yüksek puan alan üç bölge seçilerek her birinin sayısal değerlerinin kareleri toplanır elde edilen değer 16 ya eşit ya da büyükse hasta politravma olarak kabul edilir (Pape ve ark., 2014).

ISS skoru hastanın fizyolojik durumunu değerlendirmez sadece yaralanmanın anatomik şiddetini değerlendirir. Bu nedenle ISS skoruna hastanın fizyolojik durumunu da ekleyen ‘Berlin Tanımı’ geliştirilmiştir (Pape ve ark., 2014). (Tablo 1)

Tablo 1: Berlin Tanımı

Travmaya maruz kalan hastada
Hipotansiyon (SBP <90 mmHg)
GKS düşüklüğü ≤8
Asidoz (pH <7.24)
Koagülopati (INR>1.4 veya PTT >40 sn)
İleri yaş >70
Bu kriterlerin en az biri ISS ≥16 ile varsa hasta politravma kabul edilir

Çoklu Travmalı Hastada Ortopedik Yaklaşımın Gelişimi

Çoklu travma sonrası oluşan kırıklarda yaklaşım son dekatlarda değişmiştir. 1970'lerin başlarına kadar özellikle uzun kemik kırıkları esas olarak traksiyon sabitlenip uzun süreli immobilizasyonlar ile takip ediliyordu (Bone ve ark. 1989). Fakat bu prosedür uzun süre immobilizasyona bağlı oluşan kas atrofisi, tromboembolik komplikasyonlar ve akciğer enfeksiyonları gibi çok sayıda komplikasyonla ilişkilendiriliyordu (D'Alleyrand ve ark., 2013).

Bone ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınladıkları prospektif randomize bir çalışmada, erken kırık fiksasyonunun, uzun süreli traksiyonlara bağlı oluşan komplikasyonları önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir ve erken total bakım stratejisini geliştirmişlerdir (Bone ve ark., 1989). Bu strateji özellikle 1980 ve 90'larda ortopedik implantlarında gelişimi ile çoklu travmaya yaklaşımda standart haline gelmiştir. Ancak bazı yazarlar özellikle instabil çoklu travmalı hasta grubunda erken fiksasyonun zararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu erken definitif prosedürün 'ikincil vuruş' olarak bilinen yaşamı tehdit eden ikincil inflamatuar bir reaksiyonun gelişmesine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Erken total bakım stratejisinin özellikle politravmalı instabil hastalarda sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve multipl organ yetmezliği (MOF) gibi ciddi manada mortalite ve morbiditeyi arttırıcı durumlara sebep olduğunu göstermişlerdir (Giannoudis ve ark., 1999, Lichte ve ark., 2012). Daha sonra ciddi şekilde yaralanmış hastalardaki kırıkların definitif stabilizasyonunun

erken yapılmasının olumsuz sonuçları görülerek, hasar kontrollü ortopedik yaklaşım yöntemi ön plana çıkmıştır (Pape ve ark., 2003).

Volpin ve arkadaşlarının pelvis, femur ve tibia bölge kırıklarının birlikte ya da tek başına olduğu 196 politravma hastasını erken total bakım ve hasar kontrollü cerrahi açısından değerlendirdikleri çalışmalarında hasar kontrollü cerrahide genel sistemik komplikasyonların (MOF, ARDS) çok daha az görüldüğünü ortaya koymuşlardır (Volphin ve ark., 2021). Teager ve arkadaşlarının 409 hastayı değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada da hasar kontrollü cerrahinin, erken total bakım prosedürüne göre birincil tedavi döneminde daha kısa operasyon süresi ve daha az kan kaybı avantajını göstermişlerdir (Taeger ve ark., 2005).

Hasar kontrollü cerrahinin olumsuz olarak değerlendirilebilecek yönlerini ele alan bazı çalışmalarda mevcuttur. Hasar kontrollü ortopedik cerrahinin her hastaya uygun bir strateji olmadığı, stabilite, travma şiddeti, koagulasyon durumu, sıcaklık, asidoz gibi fizyolojik kriterlerin çok daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği yönünde ve aslında uygun olmayan hastalar için eksternal fiksatörlerin geçici kullanımı ardından esas fiksasyon implantına geçilmesi ve aynı zamanda hastanın hastanede yatış süresinin uzamasına bağlı olarak maliyetlerin arttığı yönünde görüş bildiren çalışmalar mevcuttur. (Guerado ve ark., 2019, Lichte ve ark., 2012). 2024 yılında yayınlan Qi ve arkadaşlarının, çoklu travma modeli oluşturulmuş sıçanlarda hasar kontrollü cerrahi ile erken total bakım stratejisinin kemik iyileşme üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışmalarında hasar kontrolü cerrahi uygulanan grupta kallus oluşumunun geciktiği ve kallus kalitesinin düşük olduğu görülmüştür buna istinaden hasar kontrollü cerrahinin özellikle ‘fiksasyon dönüşümü’ (eksternal fiksasyon + sonra internal fiksasyon) uygulandığında kemik iyileşmesinin gecikebileceği sonucuna ulaşmışlardır (Qi ve ark., 2024).

Ortopedik Hasar Kontrollü Cerrahinin Aşamaları

Hasar kontrollü ortopedik yaklaşım üç basamağı ifade eder;

1. Erken dönem fiksasyon

Geçici fiksasyon yöntemleri (ör: eksternal fiksatör). (Şekil 1) Kan kaybının durdurulması. Kompartman sendromu varsa fasyotomi yapılması. Uzun süreli cerrahiden kaçınılması.

2.Yoğun Bakım süreci

Hastanın hemodinamik olarak stabilize edilmesi. Hipotermi, asidoz ve koagülopatinin düzeltilmesi.

3. Definitif cerrahi

Kesin fiksasyon (intramedüller çivileme, plaklama vb.). Yumuşak doku rekonstrüksiyonu (gerekirse) (Malgras ve ark., 2017)

Bu aşamaların doğru sıralama ve zamanlamayla uygulanması, politravmalı hastalarda mortaliteyi düşürürken fonksiyonel iyileşmeyi belirgin biçimde artırır.



Şekil 1. Çoklu Travmalı Hastaya Pelvis Fiksatör Uygulaması

SONUÇ

Ortopedik hasar kontrollü cerrahi, özellikle çoklu travmaya maruz kalan, hemodinamik olarak instabil hastalarda yaşam kurtarıcı bir prosedürdür. Bu yaklaşımın temelinde, "önce hayatta kalım, sonra rekonstrüksiyon" ilkesi yer alır. Eksternal fiksasyon gibi geçici stabilizasyon yöntemleri sayesinde, fizyolojik denge sağlanana kadar cerrahi yük azaltılır ve sistemik komplikasyonlar önlenebilir. Yapılan çalışmalar, hasar kontrollü cerrahinin kan kaybını azalttığını, cerrahi süresini kısalttığını ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların önüne geçebileceğini ortaya koymuştur. Ancak nihai tedavi aşamasında gecikmelere ve potansiyel olarak geç kemik iyileşmesine yol açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 1974 Mar;14(3):187-96. PMID: 4814394.

Beaven, Alastair & Parker, Paul. (2015). Treatment principles of blast injuries. Surgery (United Kingdom). 33. 424-429. 10.1016/j.mpsur.2015.07.004.

Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Mortality landscape in the global burden of diseases, injuries and risk factors study. Eur J Intern Med. 2014 Jan;25(1):1-5.

Bone, L B; Johnson, K D; Weigelt, J; Scheinberg, R. Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study.. The Journal of Bone & Joint Surgery 71(3):p 336-340, Mar 1989.

Butcher N, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: the need for international consensus. Injury 2009:40(Suppl 4):S12– 22. Crossref

D'Alleyrand JC, O'Toole RV. The evolution of damage control orthopedics: current evidence and practical applications of early appropriate care. Orthop Clin N Am. 2013;44(4):499e507.

Giannoudis PV, Smith RM, Bellamy MC, Morrison JF, Dickson RA, Guillou PJ. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. J Bone Joint Surg Br. 1999;81(2): 356e361

Guerado E, Bertrand ML, Cano JR, Cerván AM, Galán A. Damage control orthopaedics: State of the art. World J Orthop. 2019 Jan 18;10(1):1-13.

Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. Injury. 2005 Jun;36(6):691-709.

Lichte P, Kobbe P, Dombroski D, Pape HC. Damage control orthopedics: current evidence. Curr Opin Crit Care. 2012;18(6):647e650.

Lichte P, Kobbe P, Dombroski D, Pape HC. Damage control orthopedics: current evidence. Curr Opin Crit Care. 2012 Dec;18(6):647-50. doi: 10.1097/MCC.0b013e328359fd57. PMID: 23037876.

Malgras B, Prunet B, Lesaffre X, Boddaert G, Travers S, Cungi PJ, Hornez E, Barbier O, Lefort H, Beaume S, Bignand M, Cotte J, Esnault P, Daban JL, Bordes J, Meaudre E, Tourtier JP, Gaujoux S, Bonnet S. Damage control: Concept and implementation. J Visc Surg. 2017 Dec;154 Suppl 1:S19-S29.

Pape HC, Grimme K, Van Griensven M, et al. Impact of intramedullary instru mentation versus damage control for femoral fractures on immunoin f

lammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. J Trauma. 2003;55(1):7e13.

Pape, H.-C., Lefering, R., & Butcher, N. (2014). The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the 'Berlin definition'. J Trauma Acute Care Surg, 77(5), 780–786.

Qi C, Becker N, Zhou N, Möckel D, Lammers T, Halbgebauer R, Greven J, Praster M, Hildebrand F, Horst K, Balmayor ER. Damage control orthopaedics is associated with impaired fracture healing and delayed recovery in a rodent model of severe multiple trauma. Bone Joint Res. 2025 Jul 11;14(7):619-632.

Regel G, Stalp M, Lehmann U, Seekamp A. Prehospital care, importance of early intervention on outcome. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1997;110:71-6.

Taeger G, Ruchholtz S, Waydhas C, Lewan U, Schmidt B, Nast-Kolb D. Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving, and safe. J Trauma. 2005 Aug;59(2):409-16; discussion 417.

Volpin G, Pfeifer R, Saveski J, Hasani I, Cohen M, Pape HC. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients- current concepts. J Clin Orthop Trauma. 2021 Jan;12(1):72-82.

EZİLME YARALANMALARINDA KOMPARTMAN SENDROMU VE YÖNETİMİ

İbrahim Halil DÜNDAR

- Kurum Bilgisi: Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adıyaman/ TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-8915-2646
- Mail: md.dndr@gmail.com

Nurettin ULAŞ

- Kurum Bilgisi: Adıyaman Gölbaşı Devlet Hastanesi, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6089-1894
- Mail: ulasnurettin1728@gmail.com

GİRİŞ

Kompartman sendromu vücuttaki esneme yeteneği sınırlı olan anatomik boşluklar(sıkı fasya dokusu ile sarılı kas kompartmanları gibi) arasındaki basıncın bir nedenden ötürü (travma , kırık , yanık, yılan sokması , doku iskemisi sonrası revaskülarizasyona bağlı ekstravazasyon , iv ilaç uygulanması vb.) artması veya anatomik boşluk hacminin dışarıdan bir bası sonucu (yanıklar sonrası oluşan skar, alçı atel uygulamaları, sıkı bandajlama vb.. azalması ile o bölgedeki dokuların beslenmesinin bozulması sonucu ortaya çıkan acil bir patolojidir (McQueen, 2021).

Tanı ve tedavisinin gecikmesi sonucu dokularda iskemi, nekroz, fonksiyon kaybı, uzuv kaybı ve hatta kliniğin ilerlemesi sonucu sistemik patolojilerin eşlik etmesi durumunda (rhabdomiyoliz ile akut tübüler nekroz, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon) ölümle sonuçlanabilen dramatik bir sendromdur.

Akut kompartman sendromunun ilk bulgusu ağrıdır. Ağrı klinik tablo ile uyumsuz bir şekilde şiddetli bir ağrıdır. Bu kas enfarktüsü sonucu oluşan bir ağrıdır. Uzuv distalinde cilt renginde solukluk, distal nabazanların alınamaması, iki nokta ayrımı ve titreşim duyusunun kaybolması ve motor fonksiyonlarda azalma veya kayıp, kompartman sendromunda görülebilen diğer önemli fizik muayene bulgularıdır.

Egzersiz kökenli kompartman sendromu, fiziksel aktivite sonucu kompartman içi basıncın artması ve dokularda iskemi, ağrı ve nadiren de olsa sinir hasarı bulguları ile kendini gösterir. İstirahat ile bulgular gerilerken, egzersize devam etmenin sonucunda durum akut kompartman sendromuna dönebilir.

Kompartman sendromunun yukarıda da bahsedildiği gibi birçok nedeni olmasına rağmen en sık sebebi travma sonucu oluşan tibia kırıkları olarak gösterilmektedir. Günümüzde açık kırıklarda cilt, ciltaltı ve fasya ile sarılı kas kompartmanlarının laserasyonu nedeniyle dekomprese olup kompartman sendromu oluşmayacağı düşüncesinin kapalı kırıklarda görülen kompartman sendromu riskinden anlamlı bir farkının olmadığı görülmüştür (Teot ve ark., 2020).

Multitravmalı hastalarda şuur bulanıklığı nedeniyle kompartman sendromunun tanısı göz ardı edilmemelidir. Yüksek enerjili travma sonucu oluşan alt ekstremite ve üst ekstremite kırıklarında kompartman sendromu açısından yakın takip gereklidir, anatomik boşluklara ekstravazasyonun

arttığı unutulmayıp serum laktat düzeyi, baz açığı ve sıvı elektrolit dengesi yakın takip edilip kompartman sendromu açısından ekstremite muayenesi ve imkân varsa kompartman içi basınç ölçümleri düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer hasta grubu ise yaşlılardır. Antikoagülan kullanma sıklığı yüksek olan yaşlılarda spontan veya yaralanma sonucu doku içine kanama olması kompartman basıncını arttırıp akut kompartman sendromuna yol açabilmektedir (Teot ve ark., 2020).

2. ve 3. Derece yanıklarda dermal hasar oluşup doku elastikiyeti kaybolmaktadır. Anatomik boşluğun esneme kabiliyeti yok olup kompartman içi hacim azalmaktadır, ayrıca inflamatuar sürecin başlaması kompartman içine ekstravazasyonu arttırıp kompartman basıncını arttırmaktadır. Yanık hastalarında kompartman sendromu takibi yakından yapılmalı multidisipliner bir yaklaşımla gereklilik halinde eskarotomi yapılmalıdır. (Kupas ve Miller, 2010).

EPİDEMİYOLOJİ

Bütün hastalıklarda olduğu gibi kompartman sendromunda da epidemiyolojinin bilinmesi tanı ve tedavi açısından önem arz eder. Kompartman sendromunun gelişmiş ülkelerde yılda ortalama görülme sıklığı 3.1/100.000'dir. Erkeklerdeki sıklık 7.3/100.000 iken kadınlarda 0.7/100.000 sıklığında görüldüğü ortaya konmuştur. (McQueen ve Gaston 2000). Erkeklerde görülme yaşı ortalaması 30 iken; kadınlarda 44 tür. Bütün toplumda ortalama yaş 32 dir (Buhr ve Cooke 1959).

Kompartman sendromunun birçok nedeni olsa da karşımıza en sık kemik dokuda oluşan kırıklar sonrası çıkar. Çocuklarda görülen kompartman sendromlarının %76 'sı bir kırık sonrası görülürken erişkinlerde de durum pek farklı değildir ve %69 oranında kompartman sendromu bir kırık sonrası görülür. Çocuklarda kompartman sendromu daha çok tibia diafiz kırıkları, distal radius ve ön kol kırıkları sonrası görülürken, erişkinlerde yapılan çalışmalarda en sık sebep tibia şaft kırıklarıdır. (Bae , Kadiyala ve Waters 2001) Pediatrik yaş grubunda kemik doku patolojisi olmadan meydana gelen akut kompartman sendromlarının %61'i iatrojenik olarak kayıtlara geçmiştir (Prasarn ve ark. 2009).

Erişkinlerde kas kütlesinin en yüksek olduğu 20-30 yaş civarında tibia diafiz kırıklarında kompartman sendromu gelişme riski 35 yaş üstü hastalara

oranla 3 kat daha yüksektir. Distal radius kırıklarında ise yaş ilerledikçe kompartman sendromu gelişme riski düşmektedir (Teot ve ark., 2020).

Akut kompartman sendromu kırıklardan sonra en sık olarak crush yaralanmalar sonucu karşımıza çıkar. Travmanın şiddeti arttıkça yumuşak doku hasarı daha yüksek seviyede olacaktır. Bu durumun akut kompartman sendromu gelişme riskini arttırdığı düşünülür. Ciddi yumuşak doku ve osseöz doku hasarı söz konusudur (Hope ve Mqueen, 2004).

PATOGENEZ

Kompartman sendromunda, ekstremitenin perfüzyonunun bozulma nedenini henüz net bir fizyolojik mekanizma açıklayabilmiş değildir. Kompartman sendromunun patogenezini açıklayabilmek adına birçok çalışma yapılmıştır. Engelleyici kritik basınç teorisi, atreriovenöz basınç farkı teorisi ve mikrovasküler tıkanma teorisi en önemli çalışmalardır. Şu ana kadar olan verilere göre en kabul gören teori doku perfüzyonunu sağlayan damarlar arasındaki basınç farkının değişmesidir. Travma sonucu kompartman içindeki basınç artışı, venlerde lümen içi basınç artışına neden olur. Fizyolojik dolaşımda kan yüksek basınçlı arterlerden düşük başınçlı venlere doğru bir akım gösterir. Venlerde lümen içi artan basınç bu fizyolojik akımı yavaşlatır. Venöz geri dönüşün azalması sıvının hücreler arası bölgeye geçmesine neden olarak kompartman boşluklarında birikmesine yol açar. Aynı zamanda lenfatik drenaj erken dönemde doku geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak artsa da zamanla interstisyel alandaki basıncın artmasına bağlı yetersiz kalacaktır. Bozulan arteriovenöz gradient sonucu dolaşım yetersiz kalacak ve dokuların oksijen ve besin gereksinimleri karşılanamayacak boyuta geldiğinde sinir ve kas dokularında iskemi gelişecektir (Henriksen, 2021).

Kompartman sendromunu açıklamaya çalışan başka bir teori ise engelleyici kritik basınç teorisidir (Burton, 1971). Bu teori trasnmural basıncın (damar içi basınç ile doku içi basınç arasındaki farkı ifade eder) azalması ile küçük çaplı damarlara etki eden basıncın kritik bir seviyeyi geçmesi sonucu, damar duvarındaki gerilme gücünün ve sonuçta kan akımına uyguladığı elastik gerginliğin kaybolması ile dolaşım için gerekli olan basınç farkı sağlanamaz ve doku perfüzyonunun azalır. Arteriol duvarındaki düz kaslar belirli bir seviyeye kadar doku basıncına karşı koyabilirler. Arteriollerin dokulara oksijen ve besin taşıyabilmesi yüksek transmural basınç farkına bağlıdır. Arteriol basıncının azalması veya doku basıncının artması sonucunda damar çeperindeki düz kaslar bu basınç

değişikliğine karşı koyamaz ve arteriollerin kollabe olmasına bağlı doku kanlanması bozulur (Roddie ve Shepherd, 1957).

Kompartman içi basınçtaki artışın kas dokusu üzerine etkileri

Çizgili kaslar ekstremitelerde iskemi sonucu en erken hasar gören dokudur. Yapılan bir çalışmada hücresel düzeyde metabolik sürecin bozulması (ph, beslenme, oksijenlenme) ve kas dokusunda histolojik olarak bozulmanın başlaması kompartman içi basınç değerlerinin sistemik diastolik basıncın 10-20 mm Hg altında veya ortalama arter basıncının 25-30 mm Hg altında olması kritik eşik olarak gösterilmiştir (Hartsock ve ark., 1998). İskelet kaslarının daha önceden hasarlı olduğu durumlarda ise kritik eşiğin daha düşük kompartman içi basınç seviyelerinde başlayabileceği ve daha erken iskemiye uğrayabileceği belirtilmiştir (Bernot ve ark., 1996). Tip 1 lifler (yavaş kasılan kırmızı lifler) enerjisi aerobik olarak trigliseridlerden karşılarken tip 2 lifler (hızlı kasılan beyaz lifler) daha çok anaerobik olarak enerji gereksinimlerini karşılarlar. Bundan dolayı tip 1 lifler akut kompartman sendromunda daha kolay iskemiye gidecektir. Crurisin ön kompartmanındaki kaslar tip 1 lifler içerirken arka kompartmanındaki kaslar daha çok tip 2 liflerden oluşur. Bu da tibia travmalarında ön kompartmanın neden daha çok etkilendiğini açıklar (Lindsay ve ark., 1990).

Doku basıncındaki artışın kemik dokusu üzerine etkileri

Kompartman sendromunun komplikasyonlarından biri de kaynamama olduğu kabul edilmektedir (McQueen ve Court Brown 1996). Kompartman sendromunda oluşan doku perfüzyon bozukluğu diafiz damarlarında basınca bağlı obstrüksiyona yol açarak periost beslenmesini bozup kırık kaynamasını olumsuz etkilemektedir (Nairo 1938). Hayvan tibiası çevresinde oluşturulan akut kompartman sendromlarında hayvan tibiasında beslenmenin bozulduğu ve kaynamanın geciktiği gözlenmiştir (McQueen, 1995).

Reperfüzyon hasarı

İskemik bir dokuda arteriovenöz gradient normal sınırlar içerisine geldikçe doku tekrar kanlanmaya başlayacaktır. Reperfüzyonun başlaması sonucu doku yıkım ürünleri hasarlı dokudan uzaklaştırılmaya başlar. Bu süreç inflamatuar yanıtı başlatır. İnflamatuar yanıtın şiddetli olması durumunda dokudaki hasar artar. Reperfüzyon sendromu, kompartman sendromunda fasyotomi yapıldıktan sonra bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir. İnflamatuar yanıt şiddetlidir ve muhtemel sebep doku yıkım ürünlerinin intrinsik koagülasyon kaskadını aktive edici faktörler ve

hücre parçalanması sonucu ortaya çıkan sitokinlerin sistemik dolaşıma katılmasıdır. Hasarlı dokudaki koagülasyon kaskadının aktiflenmesi mikrovasküler trombozlar yapıp doku beslenmesini daha da bozabileceği unutulmamalıdır (Blaisdell, 2002).

İnflamatuar yanıtın sistemik bir hal alması akut kompartman sendromunda en çok crush sendromu sonrası gelişir. Sistemik inflamatuar yanıtta beyaz küreler aktive olup sitokinler salınır. Histamin, interlökinler, tromboksan, serbest oksijen radikalleri ve lökotrienler gibi mediatörlerin yüksek oranda salınması sonucu dissemine intravasküler koagülasyon, pıhtılaşma bozuklukları ve çoklu organ yetmezlikleri gelişip ölümle sonuçlanabilir

Sistemik inflamatuar sürecin başlamasını önlemek veya şiddetini azaltmak amacıyla antioksidanlar, antitromboksan ve antiinflamatuarların kullanımı ile kas dokuda hücresel yıkımın azaltıldığı gösterilmiştir (Adams ve ark., 1995).

TANI

Akut kompartman sendromu bir ortopedik acildir ve tanısı acil olarak konulmalıdır. Kompartman sendromunun tanısında gecikme dolayısıyla tedavisinde de gecikme yaratacak ve başarısız tedavide en önemli sebeplerden biri olacaktır. (Rorabeck ve Macnab 1976) Tanının gecikmesinde muayene koşullarının yetersizliği, tam bir ekstremite muayenesinin yapılmaması, önemsememe, hastanın bilinç düzeyi, analjezikler veya anestezi önemli etkenlerdir. Kompartman sendromunun tanısında gecikme kalıcı sinir hasarı, kalıcı doku kayıpları veya kontraktürler, kronik enfeksiyonlar ve amputasyonlarla sonuçlanabilir. (Prasarn ve ark 2009) Travmanın şiddetli olduğu durumlarda kompartman sendromunda perfüzyon hasarı belirgin olup sistemik etkilerin başlayabileceği unutulmamalıdır. Bu bağlamda kompartman sendromunun tanısı acilen konulmalı ve tedavisine en erken dönemde başlanmalıdır.

Kompartman sendromunun tanısı öncelikle klinik muayene ile konur.

5 P bulgusu

1-Pain: ağrı ,2- Pallor: solukluk, 3-Pulsenesless: nabızsızlık , 4-Parestezia : parestezi, yüzeyel duyu , iki nokta ayrımı ve titreşim duyusu kaybı . 5-Paralysis: motor kayıp kompartman sendromunda tanı koymada en önemli fizik muayene bulgularıdır.

İlk belirti ağrıdır. Hissedilen ağrı iskemik doku yaralanmasının ağrısıdır. Kompartman sendromunda ağrının şiddeti hastanın kliniği ile uyumsuzluk gösterir ve ciddi boyutlarda ağrı vardır. Tipik bir bulgudur. Öte yandan kompartman hacmi geniş, tip 2 kas lifleri içeren kompartmanlarda ağrı çok şiddetli olmayabilir. Ağrı önemli bir bulgudur fakat yanlış negatif değerlendirmelere sebep olabileceği için tek başına değerlendirilmemelidir. (Ulmer 1997) Pasif hareketlerle kompartman hacmini azaltıcı yönde kas gruplarına hareket yaptırınca ortaya çıkan ağrı kompartman sendromu açısından anlamlı bir bulgudur.Çocuklarda ağrı değerlendirmesi yapmak oldukça zordur. Basit bir yumuşak doku hasarı ile kompartman sendromunu ayırmada ağrıyı pek kullanamayız. Çocuklarda travma sonrası huzursuzluk, anksiyete, ajitasyon ve artan analjezi ihtiyacı ile akut kompartman sendromunun diğer bulgularını göz önüne alarak bir değerlendirme yapmanın tanıyı kolaylaştıracağı akla getirilmelidir. (Bae, Kadiyala ve Waters 2001)

Kompartman içinden geçen sinirler travma sonrası basınç artışı nedeniyle doku perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak iskemiye uğrayabilirler. İskemi sonrası ilk bulgu sıklıkla parestezi ve hipoestezi olarak karşımıza çıkar. Kompartman sendromunun ilerlemesi durumunda paralizi kliniğe eklenir.Travma sonrası kompartman sendromunda direkt olarak sinir yaralanması da görülebilir. (Wright, Bogoch ve Hastings 1989)

Palpasyonla ekstremitede şişlik olması kompartman sendromu açısından şüphe uyandırmalıdır. Şişlik derecesi subjektif bir bulgudur sadece kompartman sendromu gelişebileceğini hatırlatması tanı konulmasında yararlı olacaktır. Aynı zamanda şişliğin varlığı yapılacak alçı, atel veya bandaj gibi uygulamalarda dikkatli olunmasını gerektirir.

Distal nabızların alınabilmesi akut kompartman sendromunu dışlamaz. Distal nabızların alınamaması veya filiform olması durumunda mutlaka arterlerin daha detaylı görüntülemeyle değerlendirilmesi gereklidir. Distal nabızlar alınsa bile kapiller dolumun yavaşlamış olması kompartman sendromu açısından anlamlıdır.

Klinik olarak tanı koyabilmek için detaylı ve ciddi bir fizik muayene yapılması şarttır. Bulguların beraber değerlendirilmesi tanısal özgünlüklerinin artmasını sağlar. Yine de akut kompartman sendromu diyebilmek için önemli bir bulguya daha ihtiyaç vardır. Bu bulgu ekstremitede sinir hasarı dışında güç kaybı olduğunun gösterilmesidir. Fakat bu bulgunun değerlendirilmesi için kliniğin iyice ilerlemesi gerekmektedir.

Bu durum hiçbir hasta için kabul edilebilir değildir. Bundan dolayı kompartman sendromunun erken tanısı için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Kompartman içi basıncın ölçülmesi

Kompartman sendromu gelişirken klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce kompartman içi basınç artar. (McQueen, Christie ve Court-Brown 1990) Normal kompartman basıncı 15 mmHg den daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kompartman içi basıncı erken dönemde ölçebilmek adına birçok yöntem geliştirilmiştir. İğneli manometre yöntemi, kapiller basınçlı kateter yöntemi, yarık uçlu kateter yöntemi (Rorabeck ve ark 1981) gibi yöntemlerle kompartman içine girilip kompartman içi basıncı ölçülmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda solid state sinyal çeviriciler (STIC) katater ucuna eklenmiş ve konvansiyonel yöntemlerden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Mc Dermott, Marble ve Yabsley, 1984). Bugün bu cihaz yaygın olarak kullanılmaktadır

Near infrared spectroskopi (NIRS) yöntemi kızılötesi ışınları kullanarak noninvazif olarak doku oksijenlenmesini ölçer. Doku oksijenlenmesinin kompartman içi basınç ile ilişkili olduğu deneysel çalışmalarda ve insan çalışmalarında kanıtlanmıştır.

Kompartman sendromu kas ve yumuşak doku hasarı ile biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin görüldüğü inflamatuar bir süreçtir. Kasların nekrozundan dolayı serum kreatin kinaz düzeyi hızlı bir şekilde yüksek değerlere ulaşır ve 4000 U/l gibi çok yüksek seviyelere ulaştığı zaman kompartman sendromu açısından hekimi uyarmalıdır. Serum kreatin kinaz düzeyinin 4000 U/1'den fazla, klor seviyesinin 104 mg/ dl'den fazla, kan üre nitrojeninin 10 mg/dl'den yüksek olması ve baz açığının olması kompartman sendromu açısından yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Van Nieuwenhoven, 1995). Bu parametrelerin yüksek saptandığı başka durumların da olabileceği unutulmamalıdır

Dekompresyon ve zamanlama

Dekompresyonun ne zaman ve hangi basınç değerinde gerekeceği hususunda birçok farklı görüş ortaya atılmıştır. Bazı görüşler dekompresyon eşiği olarak kapiller kan basıncı ile doku basıncı arasındaki farkı 30 mmHg olarak kabul ederken, bazıları 40mmHg değerindeki farkı eşik değer olarak kabul eder.

Diyastolik kan basıncı ile kompartman içi basıncı arasındaki farkın 10-30 mmHg değerinin altına düşmesi durumunda perfüzyonun bozulacağı ve doku iskemisinin başlayacağı deneysel çalışmalarla desteklenip gösterilmiştir (Whitesides , Haney ve Morimoto, 1975). Paralel bir yaklaşım olarak arter basıncı ile doku basıncı arasındaki farkın da önemine değinilmiştir. Travma sonrası ortalama arter basıncı ile doku basıncı arasındaki farkının hasarsız veya az hasarlı bir kasta 30mmHg, iskemik ve hasarlı bir kas için 40mmHg altına düşmesi kompartman sendromunu açısından riski arttırır (Heppenstall ve ark., 1988).

Tibia diafiz kırığı olan bir grup hastanın kompartman basınçları ameliyat esnasında ve post op 24 saat düzenli olarak gözlemlenmiştir. Diyastolik basınç ile doku basıncı arasındaki farkın(ΔP) 30 mmHg den düşük olduğu hastalara fasyotomi uygulanmıştır. Doku basıncı 40 mmHg üzerinde olan bir grup hastanın ΔP değerinin 30 mmHg nin altına düşmediği saptanmıştır. ΔP değeri 30 mmHg nin altına düşmeyen hastalara fasyotomi uygulanmamıştır. Fasyotomi uygulanmayan hastalarda kompartman sendromuna ait bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bu araştırmanın sonucunda kompartman sendromu olan vakalarda ΔP değerinin 30 mmHg nin altına düşmesi fasyotomi açısından güvenli bir eşik değer olarak kabul edilmiştir (McQueen, Christie ve Court-Brown, 1990).

Doku nekrozu, perfüzyonun sağlanamadığı durumlarda her geçen dakika artacaktır. Hastanın takibinde kompartman içi basınç artıyor ve diyastolik basınç ile doku basıncı arasındaki fark 30 mmHg nin altına düştüğü birkaç ölçümle gösterilebiliyorsa ve bu durum 2 saatlik bir süre için değişmeden devam ediyorsa fasyotomi yapılmalıdır. Kliniği bariz olan vakalar hariç tek bir ölçüm ile fasyotomi kararı verilmemelidir. (McQueen ve Court Brown 1996)

TEDAVİ

Akut kompartman sendromunun esas tedavisi fasyotomidir. Fasyotomi yapılıp kompartmanların basıncının düşmesi sağlanır. Fasyotominin gecikmesi halinde çok ciddi komplikasyonlar ile karşılaşırız. Akut kompartman sendromu henüz tam oturmamış ise önlenmesi açısından bazı dikkat edilmesi gereken hususlara önem verilmelidir. Öncelikle hastanın travmaya maruz kalan ekstremitesinde ciddi şişlik ve ağrı var ise alçı, atel uygulamaları konusunda daha hassas davranmak gerekecektir. Şüphe halinde alçı veya atel uygulamalarından kaçınılmalıdır. Alçının ve atelin açılması kompartman içi basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. Hasta takibi yapılırken

uzuv kalp seviyesinde tutulmalıdır. Uzvun çok yükseğe kaldırılması arteriovenöz gradienti düşürür iskemiye uğrayan kasların beslenmesi zorlaştırır. Perfüzyon basıncını korumak amaçlı hastanın vital takibi önemlidir, özellikle hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Hastaya oksijen tedavisi başlanılabilir (Rasul ve ark. 2020)

Yılan sokması sonrası gelişen akut kompartman sendromunun takibi yapılırken antivenom uygulanması kompartman sendromunu geri çevirebilir. (Rasul ve ark. 2020) Hipopefüzyonu düzeltmek için kolloid solüsyonlar ve kan ürünleri kullanılabilir.

Mannitolün doku ödemini azaltıcı yönü bilinmektedir. Kompartman basıncını azalttığı ve reperfüzyon hasarını azalattığı yönde çalışmalar mevcuttur.

Böbrek fonksiyonlarının korunması açısından iv sıvı tedavisi verilmelidir. 3-4 saatlik bir iskemi sonrası doku perfüzyonun yeniden başladığı durumda 12 saate kadar miyoglobinüri görülür. Rabdomiyoliz gelişmesini önlemek amacıyla 1-2 ml/kg/saat'lik idrar çıkışı sağlanmalıdır. İv bikarbonat tedavisi uygulanabilir. Hipovolemi, asidemi ve miyoglobineminin beraber görülmesi akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. İdrarın alkalizasyonu ve diürez böbrek fonksiyonlarını bu bağlamda korumaya yardımcı olacaktır. (Rasul ve ark. 2020)

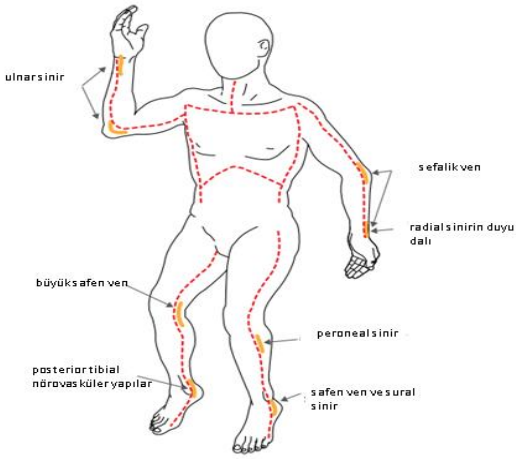
Böbrek fonksiyonlarını korumak için;

- Hipovoleminin kristaloid solüsyonlar ile düzenlenmesi
- 500 mL/saat kristaloid ve 22.4 mEq bikarbonat iv olarak verilmesi
- Diürezin saatlik 300 mL den az olması durumunda mannitol uygulanması
- Kan Ph sı 7.45 ten büyük ise asetazolamid uygulanması
- Saatlik idrar çıkışı ve vital takibi yapılması
- 6 saatte bir kan parametrelerine bakılması önerilir. (Rasul ve ark., 2020)

Fasyotomi

Tam dekompresyon sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Yapılacak insizyon kompartman sınırlarını içerecek şekilde olmalıdır. Akut kompartman sendromunda fasyotomi yapılırken minimal invaziv veya subkutanöz kesi diye bir kavram yoktur. Fasyotomi yapıldıktan sonra

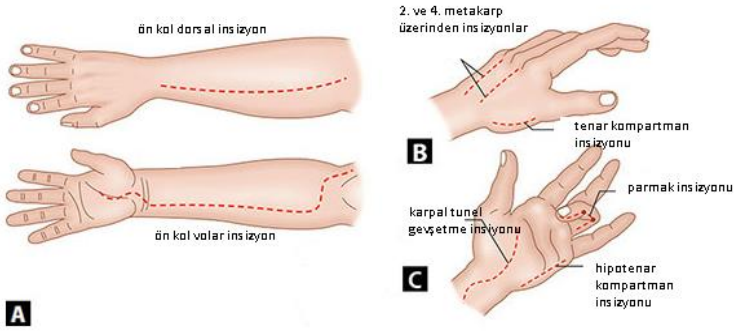
etkilenebilecek tüm kas gruplarına canlılıkları açısından bakılmalıdır. Eğer iskemik bir kas grubu varsa debride edilmelidir. Canlılığını yitirmiş dokular enfeksiyondan kaçınmak amacıyla içerde bırakılmamalıdır. Subkutan bir kesi, kas gruplarının değerlendirilememesi ve sınırlayıcı bir kesi olması nedeniyle önerilmez. Yanık hastalarına eskaratomi yapılırken insizyon sağlam deriden başlayıp tüm eskarı içerecek şekilde karşı sağlam deriye kadar uzanmalıdır. Tüm daralan alanlar gevşetilmeli ve deri altı yağ tabakasına kadar ulaşılmalıdır. Yara kenarları kesi alanında yeterince gevşetilmelidir, kesi boyunca olası rezidüel daralmalar bir parmak ile hareket ettirilerek kontrol edilmelidir. Akut kompartman sendromunda fasyotomi yapılırken, uzun kemik kırıklarının tespit edilmesi kompartmanlara erişimi kolaylaştıracaktır. Kırığın tespiti yumuşak dokuda fasyotomi esnasında oluşabilecek yeni hasarlanmaları minimize edip iyileşmeyi hızlandırır.



Şekil 1: Eskaratomide kullanılan kesilerin şematik görüntüsü. Kesikli çizgiler tercih edilen insizyonlardır. Kalın çizgiler ise nörovasküler yapıların hasar görebileceği alanlardır



Şekil 2: Cruris bölgesinde fasyotomi



Şekil 3: Ön kol ve elde fasyotomi

Yara bakımı

Fasyotomi kesileri açık bırakılıp pansumanla örtülmelidir. İlk 48 saat boyunca günde en az 2 kere yara açılıp yara dudakları kontrol edilmeli ve ıslak pansumanla örtülmelidir. Primer kapatılmamalıdır. 48 saat sonra fasyotomi yapılan bölgeler tekrar detaylı değerlendirilip yumuşak dokuda yeni gelişen bir nekroz alanının olup olmadığı kontrol edilmelidir. Tüm kas gruplarının canlılığından emin olunmadan kesiler kapatılmamalıdır.

Yaralar primer kapama için aşırı gergin ise dermato- traksiyon veya greft yöntemi ile yaralar kapatılabilir. Dermato-traksiyon yönteminde yara dudakları tedrici olarak yaklaştırılır. Bu işlemin uzun sürmesi ve yara dudaklarında nekrozun gelişebilmesi dezavantajıdır. (Janzing ve Broos 2001) Kozmetik açıdan ise greftlemeye nazaran avantajlıdır. Greftleme yönteminde cilt örtümü hemen sağlanmasına rağmen uzun dönemde morbidite oranı daha yüksektir. (Fitzgerald ve ark. 200)

VAC (vacuum assisted closure) kullanılarak primer olarak kapatılması zor yaraların greftleme gereğini azalttığı ve komplikasyon oranlarını düşürdüğü görülmüştür. (Webb 2002)

KOMPLİKASYONLAR

Akut kompartman sendromuna erken ve hızlı müdahale edilmesi birçok komplikasyonu önlemektedir. Komplikasyonların en önemli nedeni tanıda gecikme ve geç müdahaleden dolayı görülmektedir. (Hartsock ve ark. 1998) Fasyotomi için geçen sürenin 6-8 saatten daha fazla olması; kas kontraktürleri, sinir hasarları, enfeksiyonlar ve nonunion gibi komplikasyonlara neden olabilir. (Rorabeck ve Macnab 1976) Ekstremitede yumuşak doku hasarı geri dönüşümsüz seviyeye gelince enfeksiyon ve

fonksiyon kaybından dolayı amputasyonlar gerekecektir. (Finkelstein , Hunter ve Hu 1996.)

Geç kalınmış hastalarda kas nekrozunun geliştiği ve geri dönüşsüz olduğu hastalarda dekompresyonun bir faydası yoktur. Amputasyon gerektirecek vakalarda fastoyomi yapılmasının sepsis oranlarını arttırdığı görülmüştür. Amputasyon kararı verilmiş hastalarda sistemik etkilerin şiddetlenmemesi açısından amputasyonun erken dönemde yapılması gereklidir.

Vollkmann iskemik konraktürü, kompartman sendromunun geç dönem komplikasyonu olup, kas ve sinirlerin iskemisi , fonksiyon kayıpları ve buna bağlı olarak dejenerasyonu sonrası gelişen diffüz fibrozisin oluşturduğu kontraktürdür. Sinirlerin iskemisi ve bu diffüz fibrozis içinde sıkışması sonucu paralizi ve duyu bozukluğu tabloya eklenir (Tsuge 1993) Erken ve geç dönemde çeşitli tedavi yöntemleri vardır. Bunlar hastalığın klinik tablosuna göre değişmektedir. Erken dönemde ve hafif olgularda fizik tedavi, splint ve alçılamalar uygulanabilirken, geç dönemde tendon uzatmaları, kas kaydırma, tendon transferleri, serbest kas transplantasyonları gibi yöntemler denenebilir.

Kompartman sendromunun hem uzuv üzerindeki lokal etkileri hemde sistemik etkileri geç tanı ve tedaviden dolayı kaynaklanmaktadır. Bu nedenle kompartman sendromunun tanısının geciktirilmemesi, cerrahi işlemin ve zamanlamanın uygun olması ve hastanın sistemik olarak değerlendirilmesi çok önemlidir.

SONUÇ

Kompartman sendromu ekstremite deformiteleri, uzuv kaybı ve hatta ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlara neden olabilen, erken tanı ve tedavide komplikasyonların yüksek oranda azaldığı bir yaralanma durumudur. Yüksek enerjili ekstremite travmaları, kemik kırıkları, yanıklar, yılan sokmaları gibi durumlarda hekimlerin kompartman sendromu açısından ekstremite muayenelerini detaylı bir şekilde yapmaları erken tanı açısından çok önemlidir. Multitravmalı hastalarda şuur bulanıklığı nedeniyle kompartman sendromunun tanısı göz ardı edilmemelidir.

Kompartman sendromu gelişebileceği düşünülen hastalarda sık aralıklarla ekstremite muayenesi yapılıp 5 P bulgusu kontrol edilmelidir.

Kompartman sendromu gelişen hastaların tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım olmalıdır. Cerrahi olarak fasyotomi yapılıp, sıvı elektrolit dengesizliği, böbrek fonksiyon bozukluğu ve sepsis gelişebileceği unutulmamalıdır. Geç kalınmış tanı ve tedavide kalıcı sinir hasarı, kemik dokuda osteomiyelit, kas ve yumuşak doku kayıpları, ekstremite amputasyonları, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, mutlipl organ yetmezliği, sepsis veya hasta kaybıyla karşılaşılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

Adams JG , Dhar A, Shukla SD, Silver D . Effect of pentoxifylline on tissue injury and pltelet- activating factor production during ischemia-reperfusion injury. J Vasc Surg 1995;21:742-748

Author: Abraham T Rasul, Jr, MD, FAAPMR, FCCP; Chief Editor: Consuelo T Lorenzo, MD. Acute Compartment Syndrome Updated: Apr 24, 2020 https://emedicine.medscape.com/article/307668-overview

Bae DS, Kadiyala RK , Waters PM. Acute compartment syndrome in children : contemporary diagnosis , treatment and outcome. J Pead Orthop 2001;21:680-688

Bae DS, Kadiyala RK , Waters PM. Acute compartment syndrome in children : contemporary diagnosis , treatment nd outcome. J Paed Orthop 2001 ; 21.680-688

Bernot M ,Gupta R,Dobrazs J , et al. The effect of antecedent ischemia on the tolerance of skeletal muscle to increased intersititial pressure. J Orthop Trauma 1996;10:555-559

Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and referfusion syndrome : a review. Cardiovasc Surg 2002;10:620-630

Buhr AJ, Cooke AM. Fracture patterns .Lancet 1959;1:531-536

Burton A, “On the physical equilibrium of small blood vessels. J Biomechanics 1971 ; 4:155-158

D. F. Kupas and D. D. Miller, “Out-of-hospital chest escharotomy: A case series and procedure review,” *Prehospital Emerg. Care*, vol. 14, no. 3, pp. 349–354, May 2010, doi: 10.3109/10903121003770670.

F. A. Van Nieuwenhoven *et al.*, “Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein,” *Circulation*, vol. 92, no. 10, pp. 2848–2854, Nov. 1995, doi: 10.1161/01.CIR.92.10.2848.

Finkelstein JA, Hunter GA , Hu RW. Lower limb compartment syndrome : course after delayed fasciotomy. J Trauma 1996;40:342-344

Fitzgerald AM, Gaston P, Wilson Y, et al. Long-Term sequelae ef fasciotomy wounds. Br J Plast Surg 200;53:690-693

Hartsock LA , O'Farrell D, Seaber AV, et al , Effect of increased compartment pressure on the microsirculation os skeletal muscle. Microsurgery 1998 ;18:67 – 71

Heppenstall ;RB , Sapega AA, Scott R, et al. The compartment syndrome. An experimental and clinical study of muscular energy metabolism using phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Orthop 1988;226:138-155

Hope MJ, MQueen MM . Acute Compartment Syndrome in the absence of fracture . J Orthop Trauma 2004;18:220-224

I. C. RODDIE and J. T. SHEPHERD, "Evidence for critical closure of digital resistance vessels with reduced transmural pressure and passive dilatation with increased venous pressure.," *J. Physiol.*, vol. 136, no. 3, pp. 498–506, 1957, doi: 10.1113/jphysiol.1957.sp005776.

Janzing H, Broos P. Dermotraction : an effective technique fort he closure for fasciotomy a preliminary report of 15 patients. J Orthop Trauma2001;15:438-441

L. Teot, S. Otman, A. Brancati, R. Mittermayr, M. G. Jeschke, and S. E. Wolf, *Burn scar treatment*, vol. 2. 2020.

Lindsay TF , Liauw S, Rouraschin AD, et al. The effect of ischemia/referfusion on adenosine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. J Vasc Surg 1990 ;12:8-15.

M. McQueen, "Acute Compartment Syndrome," in *Acta Chirurgica Belgica*, Aug. 1998, vol. 98, no. 4, pp. 166–170, Accessed: May 14, 2021. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779241/.

Mc Dermott AGP , Marble AE , Yabsley RH. Monitoring acute compartment pressures with the STIC catheter. Clin Orthop :1984;190:192-198.

McQueen MM , Court Brown CM. Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression. J Bone Joint Surg Br 1996;78:99-104.

McQueen MM , Gaston-P , Court-Brown CM . Acute Compartment Syndrome : who is at risk ? J Bone Joint Surg Br 2000 : 82:200-203

McQueen MM ,Christie J , Court-Brown CM. Compartment pressures after

intramedullary nailing of the tibia. J. Bone Joint Surg Br. 1990;72:95-98

McQueen MM. The effect of acute compartment syndrome on bone blood flow and bone union. MD Thesis , University of Edinburg , 1995

Nairo CV, La enfermadad de Volkman experimental. Ann Fac Med Montivideo 1938;10:87-128

O. Henriksen, "Orthostatic changes of blood flow in subcutaneous tissue in patients with arterial insufficiency of the legs," *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 34, no. 2, pp. 103–109, 1974, Accessed: May 14, 2021. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4423224/.

Prasarn ML, Quellette EA, Livingstone A ,et al. Acute pediatric upper extremity compartment syndrome in the absence of fracture. J Pedart Orthop 2009;29:263-268

Rorabeck CH, Castle GSP , Hardie R, et al. Compartmental pressure measurements : an experimental investigation using the slit catheter. J Trauma 1981;21:446-449

Rorabeck CH, Macnab L . Anterior tibial compartment syndrome complicating fravtures of the shaft of the tbia. J Bone Joint Surg Am 1976;58:549-550

Tsuge, K.: Managernent of Established Volkmannls Conrcacture. In Operative Hand Surgery, edited by D.P. Green. Ed. 3, Vol: 1 pp 593-605, Churchill Livingstone. New York, 1993.

Ulmer T. The clinical diagnosis of compartment syndrome of the lower leg : are clinial findings predictive of the disorder ? J Orthop Trauma 1997 ; 16:572-577

Webb LX, New techniques in wound menagement: vacuum –assisted wound closure. JAm Acad Orth Surg 2002;10:303-311

Whitesides TH , Haney TC, Morimoto K ,et al. Tissue pressure measurements as a determinant for need of fasciotomy. Clin Orthop 1975;113:43-51

Wright JG, Bogoch ER, Hastings DE. The ''occult'' compartment syndrome. J Trauma 1989;29:133-134

SERVİKAL OMURGA ANATOMİSİ

Turan ÇAYIR

- Kurum Bilgisi: Muş Devlet Hastanesi, Muş/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-8216-2921
- Mail: turan1788@hotmail.com

Şeyho Cem YÜCETAŞ

- Kurum Bilgisi: Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0000 0002 2891 1805
- Mail: drseyhocem@gmail.com

1. EMBRİYOLOJİ

Gastrulasyon, embriyonik süreçte gebeliğin üçüncü haftasında başlar ve trilaminar embriyonik diski oluşturur. Bu aşamada primitif çizgi embriyonun kaudal ucunda oluşarak hücre göçünü sağlar. Epiblast hücreleri, primitif çizgi aracılığıyla gerçekleştirdikleri göçler sonucunda embriyonik endoderm ve mezodermi meydana getirirken, yüzeyde kalan epiblast hücreleri embriyonik ektoderme farklılaşır. Sinir sistemi, trilaminar diskin yüzey ektoderminden köken alır (Sadler, T. W. 2022). Primitif çizginin kranial ucunda yer alan Hensen nodu aracılığıyla notokord embriyonun orta hattında uzanarak oluşmaya başlar ve bu süreç sonucunda ektoderm kalınlaşarak nöral oluğu oluşturur. Notokordun her iki yanında yer alan mezoderm üç bölgeye farklılaşır: paraksiyal mezoderm, intermediate mezoderm ve lateral mezoderm. Paraksiyal mezodermden, embriyonik gelişimin 5. haftasının sonunda 42–44 çift somitin oluşumu gözlenir(Moore ve ark. ,2021). Nöral oluk kapanma süreci sonucunda nöral tüpü oluşturur ve bu yapı merkezi sinir sisteminin temelini meydana getirir. Nöral tüp başlangıçta kranial ve kaudal nöroporlar aracılığıyla iki ucundan açıktır. Kranial nöropor yaklaşık 25. günde, kaudal nöropor ise 27. günde kapanarak nöral tüpün tamamen kapalı bir yapı haline gelmesini sağlar. Nöral tüpün kranial bölgesinden beyin, kaudal bölgesinden ise omurilik gelişir. Periferik sinir sistemi ise nöral tüpün kapanması sırasında göç eden nöral krest hücrelerinden köken alır(Gilbert, S. F. ,2019). Üçüncü embriyonik haftanın sonundan itibaren nöral tüp ve notokord etrafında paraksiyel mezodermden yaklaşık 43 somit oluşmaya başlar. Toplam somitlerden yaklaşık 34'ü sklerotoma dönüşürken çoğu koksigeal somit ve oksipital somit çifti gerileyerek kaybolur(Sadler ve ark. ,2001). Sklerotomlar notokord ve nöral tüpü sardıktan sonra her segment iki kısma ayrılır:

Kranial alan → Gevşek paketlenmiş hücreler

Kaudal alan → Daha yoğun paketlenmiş hücreler

Bu şekilde hücre gruplarının her iki yarısı bir araya gelir. Her sklerotom segmentinde bir boşluk oluşur ve bu boşluk, yapısal yoğunluklarına göre değişen iki bölgeden oluşur: Kranial yarım bağ dokusu ve intervertebral disklere gelişimsel temel oluşturan daha az yoğun hücrelerden meydana gelirken, kaudal yarım vertebral ark ve spinal çıkıntılara farklılaşan daha yoğun hücrelerden oluşur (Scheuer ve ark. 2004). Bu şekilde sklerotom

grupları 6. haftada omurga taslağını oluşturur. Her omurga segmentinin başlangıçta 3 kemikleşme merkezi bulunur fakat yaşamın ilk yılında 2 kemikleşme merkezi daha gelişecek ve omur büyüme plakası oluşumuna katkıda bulunur(O'Brien ve ark. ,2015).

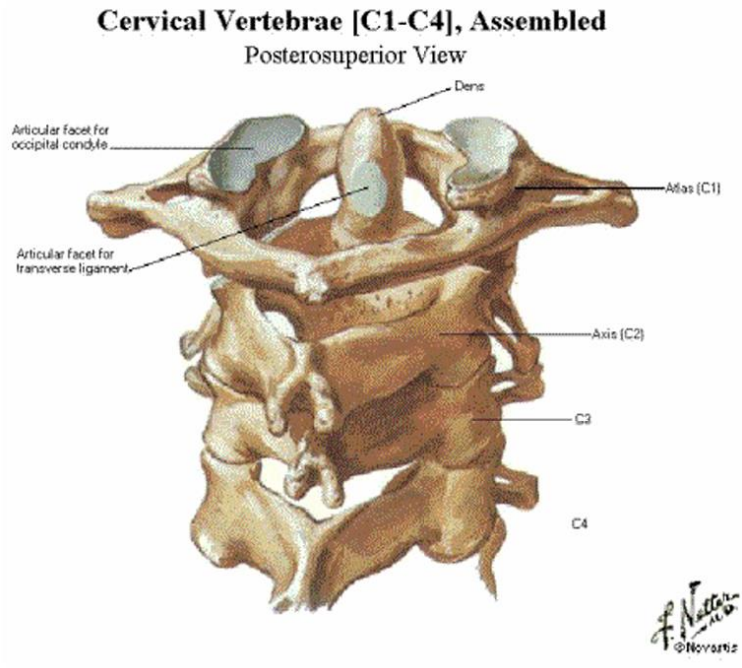
2. ANATOMİ

Servikal yedi omur, torakal 12 omur, lomber beş omur, sakral bölge birleşmiş beş omurdan, koksigeal bölge ise tek parça haline gelmiş dört ya da beş omurdan oluşur(. Platzer W. ,1985). Yedi omurdan oluşan servikal bölgede ilk iki omurga boyunda geniş bir hareket aralığı sağlarlar. Bunlara özellikli isimler verilmiştir.Sırasıyla atlas ve axis olarak adlandırılan C1 ve C2 benzersiz bir eklem kümesi oluşturur. C3-C7 gövdesi, pedikülleri, laminaları, faset eklemleri ve dikenli çıkıntıları olan daha klasik omurlardır(Standring S. ,2021). Omurganın diğer bölümlerine göre daha hareketli olan servikal omurganın özellikle üst bölgesinin kompleks anatomisi fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon ve lateral eğilme gibi başın üç boyutlu hareketlerine izin verir(Aydın AL ve ark. ,2021).

Atlas, önde kalın pürüzlü bir ön tüberkül içeren bir ön ark, rudimenter bir spinöz çıkıntı olarak yer alan ince bir arka ark, sağ-sol lateral kitle ve transvers çıkıntılardan oluşur. Vertebral arterin içinden geçtiği transvers foramen,her lateral kütlede üst ve alt faset (zigapofiz) eklemi bulunur. Üst eklem fasetleri böbrek şeklinde, içbükey olarak içe doğru bakar ve böylece aşağı ve dışa bakan oksipital kondillerle eklemlenirken daha düz olan alt eklem fasetleri ise, axisin üst fasetleriyle eklemlenmek için aşağı ve içe doğru bakar. Steele'in üçte bir kuralına göre C1 seviyesinde odontoid çıkıntı, subaraknoid boşluk ve omurilik, spinal kanalın üçte birini kaplar(Baena-Caldas GP ve ark. ,2024).Axis, odontoid çıkıntıyı (dens) içeren büyük bir vertebral gövdeye sahiptir.Konik biçimli belirgin bir çıkıntı olan bu yapı omur gövdesinden dikey olarak uzanır ve ön ile arka olmak üzere iki eklem yüzeyi içerir. Densin ön yüzeyi atlasın ön arkasıyla, arka yüzey ise atlasın transvers ligamanıyla eklemleşir ve transvers ligaman tarafından yerinde tutulur. Axis gövdesi güçlü pedikülleri, laminaları ve transvers çıkıntıları ile baş ve boyun hareketlerini kolaylaştıran kaslar için bağlantı noktaları sağlar. Axis,dönme hareketine de olanak tanıyan dışbükey ve yukarı-dışa bakan üst eklem yüzeyleri aracılığıyla atlasla eklemleşir(Standring S. ,2021). Alt servikal omurlar (C3–C7), benzer morfolojik özellikler gösteren beş omurdan oluşur. Gövdeleri küçük fakat transvers yönde geniştir ve üst yüzeylerinde uncinate çıkıntılar bulunur; bu yapılar Luschka eklemleri aracılığıyla omur listezisini

engeller. Her omurda pediküller, laminalar ve ventral–dorsal çubuklardan oluşan transvers çıkıntılar yer alır. Aralarındaki transvers foramen transvers kanalı oluşturur. Spinöz çıkıntılar genellikle kısa ve çatallıdır (bifid). C7 omuru (vertebra prominens) ise uzun, çatalsız spinöz çıkıntısıyla ayırt edilir. C6 omurunun ön tüberkülü (Chassaignac tüberkülü) klinik açıdan önemli birişaretnoktasıdır(Bland JH. ve ark. ,1990, Takeuchi M. ve ark. ,2016).

Şekil 1.



Netter'in Atlas of Human Anatomy (7. baskı) adlı kaynağından uyarlanmıştır.

Eklem Ve Bağlar

Oksipital kondiller ile atlasın lateral kitlelerindeki içbükey üst eklem yüzeyleri arasında bulunan atlanto-oksipital eklemler, bikondiler eklem tipinde olup atlanto-oksipital membranlar tarafından desteklenir.Atlanto-oksipital membranın ön kısmı foramen magnum'un ön kenarı ile atlasın ön arkusunu birleştirirken atlanto-oksipital membranın arka kısmı ise foramen magnum'un arka kenarı ile atlasın arka arkusunu birleştirir. Bu atlanto-oksipital eklem, tek başına başın fleksiyon -ekstansiyon hareketinin yarısına yakınını sağlar. Atlas ve axis arasında üç eklem noktası bulunur ve

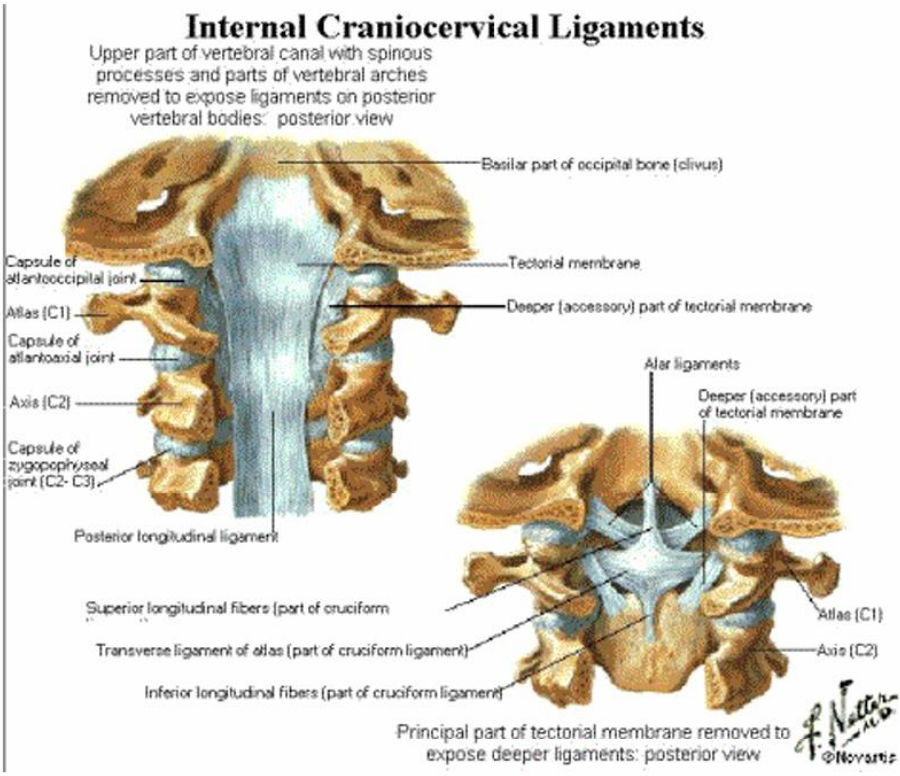
intervertebral disk bulunmaz. Atlasın lateral kitlelerinin içbükey alt eklem yüzeyleri ile axisin dışbükey üst eklem yüzeyleri lateralde birleşirken atlasın ön arkusunun arka kısmında yer alan eklem yüzü ile dens'in eklem kıkırdağı ile kaplı ön eklem yüzü medialde biraraya gelir . Bu atlantodental eklem transvers atlantal ligaman ile stabilize edilir(Standring S. ,2018, Pozzi Mucchi R. ,1997, Svakhine N ve ark. 2005). Transvers atlantal ligaman kraniyoservikal bileşkenin en güçlü, en kalın ligamanıdır bu nedenle kraniyoservikal bileşkenin baskın stabilizatörüdür ve atlasın axis üzerinde anterior subluksasyonuna karşı ilk savunma oluşturan yapı transvers atlantal ligamandır. C1'in yaklaşık 3 ila 5 mm kadar subluksasyonuna yırtılmadan dayanabilir(Naderi S ve ark. ,2003). Çift alar ligamanlar odontoidin üst yüzeyinden kaynaklanır ve oksipital kemiğe ve C1'in lateral kütlelerine yapışmak üzere iki bant halinde lateral olarak uzanır (Tun K ve ark. ,2008). Alar ligamanlar boynun dönme hareketlerini ve yanal bükülmesini sınırlamada hayati bir rol oynarken, transvers atlantal ligaman rotasyona izin verir (Cacciola F ve ark. ,2004). Arnold ligamanı (aksesuar atlantoaksiyel ligaman), atlasın lateral kitlesinden aksisin gövdesine uzanır (Tubbs RS ve ark. ,2004). Apikal ligaman, odontoid üst yüzünden foramen magnumun anteriyor ucuna uzanır (Schweitzer ME ve ar. ,1992).

Tektoryal membran vertebral kolonun posterior longitudinal ligamentinin kraniyal uzantısı olup C2 gövdesinden oksipital kemiğin baziler oluğuna uzanır(Vij N ve ark.2022).

Üst servikal omurga ile karşılaştırıldığında, 5 subaksiyel servikal omur benzer morfolojik ve işlevsel özellikte olup tipik omur yapılarıyla benzer özelliklere sahiptir. C3 ile C7 omurları unsinat denen yanal destek sağlayan kemikli lateral gövde çıkıntıları ile (luschka) eklemlenir (Bland JH ve ark. ,1990). Bu yapılar lateral fleksiyonu sınırlarlar ve bu yapılarda dejeneratif değişiklikler olduğunda vertebral arter, servikal sinir kökleri veya omuriliğin ön kısmını etkileyebilecek klinik değişiklikler gelişme eğilimi yüksektir (Hartman J ,2024). Ancak C7 bazı özellikleri ile subaksiyel servikal omurlardan ayrılır. C7 transvers foraminaları daha küçük olup bazen bulunmaz. Vertebral arterler genellikle C7 transvers foraminalarından geçmez ve C6 transvers foraminalarından başlayarak ilerler. C7 ayrıca, belirgin spinöz çıkıntısı, alt fasetler ve daha büyük bir omur gövdesi ile geçiş omuru olarak değerlendirilebilir. Supraspinal ligamen C7 spinöz çıkıntıdan sonra ligamentum nuchae olarak devam eder ve oksipital kemiğin arka dış çıkıntısında sonlanır(Takeuchi M ve ark. ,2016). Omurlar arası eklemlerin başta gelen stabilizatörleri anterior longitudinal ligaman ve posterior

longitudinal ligamandır. Bu bağlar omurganın tüm uzunluğu boyunca seyreder. Anterior longitudinal ligaman atlas seviyesinde ön atlanto-oksipital membranla devam ederken, posterior longitudinal ligaman tektorial membran olarak devam eder(Panjabi MM ve ark. ,1993).

Şekil 2.



Netter'in Atlas of Human Anatomy (7. baskı) adlı kaynağından uyarlanmıştır.

Servikal Kanlanma

Dış karotis arterleri ve arterya subclavia tarafından servikal bölgenin arteryal beslenmesi sağlanır (Peri G ve ark. ,2001). Vertebral arterler subklavien arterlerden ayrıldıktan sonra yukarı doğru kranial olarak devam ederler. C7 omurlarını anterior olarak geçtikten sonra C6 transvers foramenine girer ve transvers kanal boyunca yükselir. Axis transvers foraminalarından çıkıp lateral olarak bükülerek atlas transvers foraminalarına giriş yapar. Atlasın transvers çıkıntısından çıkarken mediale konkav bir kıvrım yapar

ardından dura mater ve araknoidi geçerek foramen magnumdan kafatasına giriş yaparlar. Vertebral arterlerin ana kolları olan servikal radiküler arterler, servikal vertebra gövdelerine kan temin ederler. Servikal omurga bölgesinden geçen karotis arterlerinden sağ karotis kominis arteri brakiyosefalik arterden köken alırken, sol karotis kominis arteri doğrudan aort arkından çıkar. Her iki karotis kominis arteri C3 vertebra düzeyinde iç ve dış karotis arterlerine dallanır.İç karotis arterleri servikal bölgede yerleşmiş olmalarına rağmen, herhangi bir servikal omurga yapısının beslenmesine katkısı olmaz(Prince EA ve ark. ,2013).

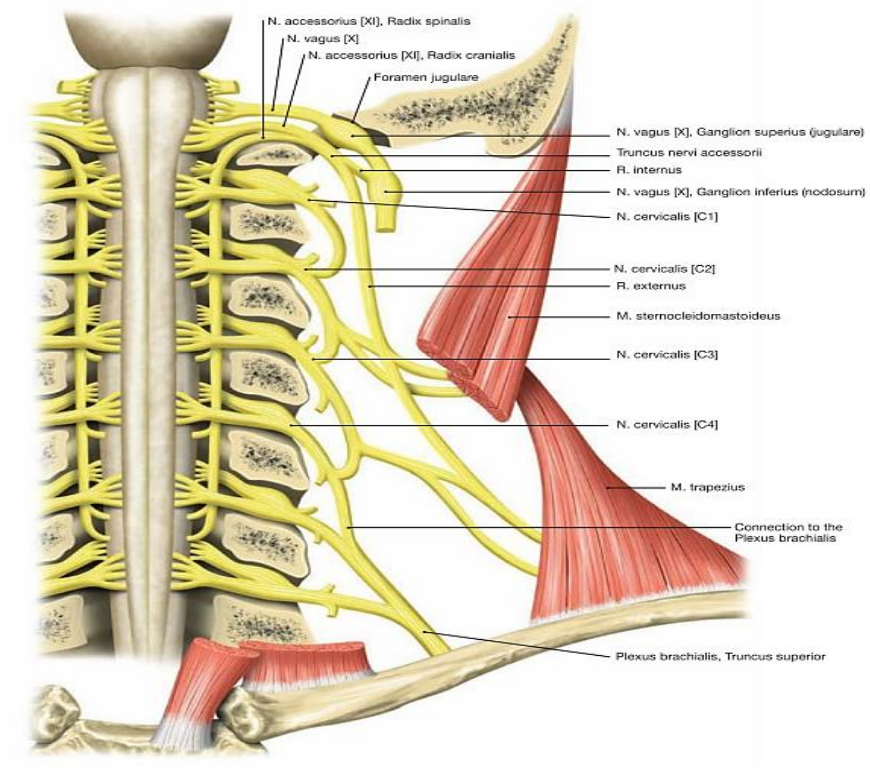
Sinirler

Omuriliğin servikal bölgesinden kaynaklanan spinal sinirler omurilikten kökçükler veya fila radicularia olarak çıkarlar. Bunlar köklere dönüşen küçük nöronal demetlerdir. Her bir omurilik siniri ön ve arka kökler birleştiğinde oluşur(Leijnse JN ve ark. ,2016). Bu sinirler efferent ve afferent lifler aracılığıyla motor ve duyusal bilgileri merkezi sinir sistemine ulaştırır. Omurilikten sekiz çift servikal sinir çıkar. C1'den C7 ye kadar tüm spinal sinirler her biri karşılık gelen omurun üzerinden intervertebral foraminalardan çıkar. C8 spinal siniri C7 omurunun altında ki intervertebral foraminalardan çıkar. Bu sekiz çift servikal sinir baş, boyun, üst extremiteler ve diyafragmanın önemli motor fonksiyonlardan sorumludur ayrıca belirli bi düzende baş, boyun, omuzlar ve üst extremitelerin duyusal innervasyonunu sağlayan pleksuslar oluştururlar(Sakellariou VI ve ark. ,2014; Lee MW ve ark. ,2008). Servikal omurga temel olarak servikal pleksus tarafından innerve edilmektedir. Servikal pleksus, ilk dört servikal sinirin ventral dallarının ve beşinci servikal sinirin bir bağlantı dalının eklenmesiyle oluşur. Servikal pleksusun motor dalları boyun hareketini ve diyaframın innervasyonunu destekler. C3 ve C4'ün ventral dalları C5'ten gelen dallarla birleşerek solunumu düzenlemek için frenik siniri innerve eder. Servikal pleksus ayrıca sternokleidomastoid ve infrahyoid kaslara ansa cervicalis (C1'den C3'e) aracılığıyla motor innervasyon sağlar. Servikal pleksus kafa derisi, boyun, göğüs ve aksillada derinin duysal innervasyonunu sağlarken, aynı bölgenin proprioseptif innervasyonunu da nervus occipitalis minor, nervus auricularis magnus (C2, C3), transvers servikal sinir (C2, C3) ve supraklaviküler sinir (C3, C4) aracılığıyla sağlar(Bican O ve ark. ,2013; Kim JS ve ark. ,2018).

Brakiyal pleksus, C5-C6-C7-C8 ve T1 ventral köklerinin birleşmesiyle oluşur. Bu sinirler üst (C5–C6), orta (C7) ve alt (C8–T1) olmak üzere üç trunkus oluşturur; trunkuslar ayrıldıktan sonra lateral, posterior ve medial

kordonları meydana getirir.Köklerden çıkan dorsalis scapula siniri rhomboid ve levator scapula kaslarını, frenik sinir diyaframını, uzun torasik sinir ise serratus anterioru innerve eder.Üst trunkustan çıkan supraskapular ve subklavius sinirleri sırasıyla supraspinatus–infraspinatus ve subklavius kaslarına dağılır. Kordon düzeyinde ise pek çok motor ve duyusal dal ayrılarak pektoralis kasları, omuz çevresi ve üst ekstremitenin geniş kas gruplarını innerve eder. Son aşamada muskulokutanöz, aksiller, radyal, median ve ulnar sinirlerden oluşan beş terminal dal, üst ekstremitenin hem motor kontrolünü hem de duyusal iletimini sağlar. T1 kökünden gelen otonom lifler, üst ekstremite ve gövdenin vazomotor kontrolünü de sağlar, böylece brakiyal pleksus hem kas-iskelet fonksiyonları hem de duyusal ve otonomik düzenlemeler açısından önemlidir(Polcaro L ve ark. ,2023; Bayot ML ve ark. ,2023).

Şekil 3.

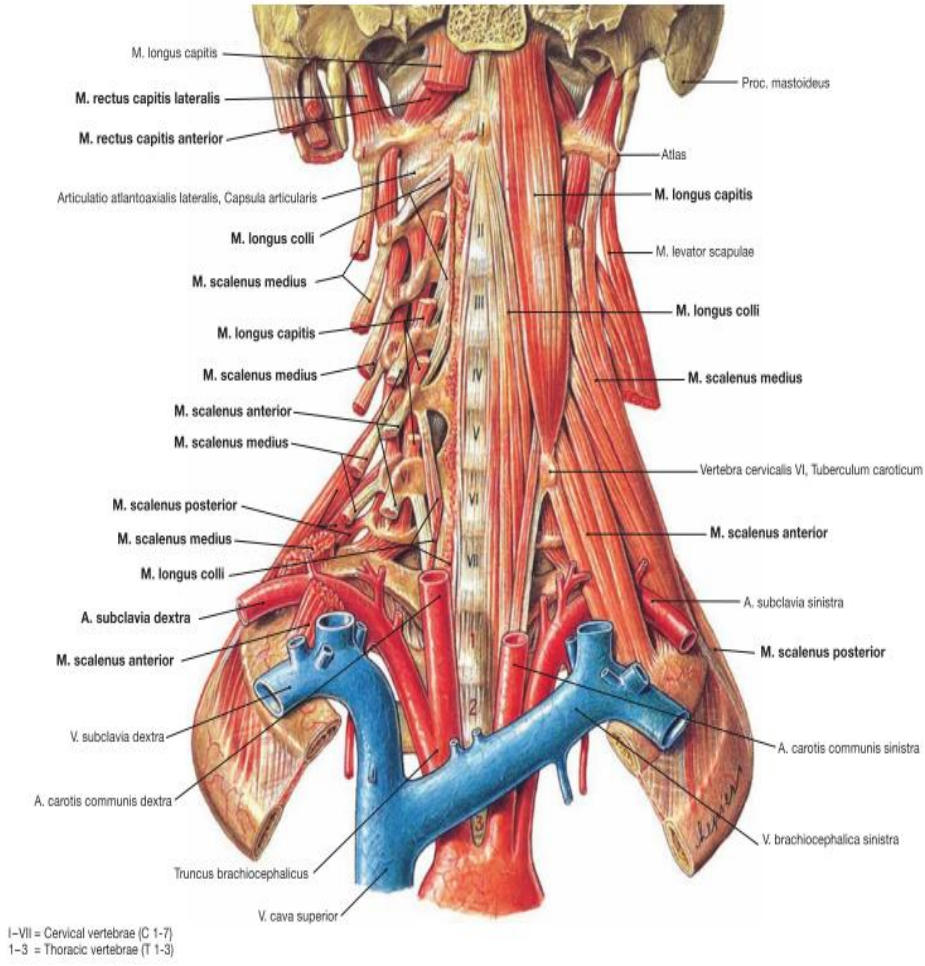


Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (15. baskı) adlı kaynaktan alınmıştır.

KASLAR

Küçük kaslar omurları etkili bir şekilde hareket ettiremezler ve omurga için proprioseptör görevi görür. Prevertebral kaslar sadece servikal omurgada bulunmakta. Servikal omurların gövdelerini ve transfers çıkıntılarını longus servicis kası birbirine bağlar. Kafayı servikal bölgeye sabitleyen longus capitis kası bu kasın üzerini kaplar. Bu kas grupları baş ve boynun zayıf fleksörleridir. Rectus anterior ve rectus lateralis, arkada rectus capitis posterior major ve minor kasları birlikte obliquus inferior ve obliquus superior kaslarıdır. Başın atlas ve aksis üzerindeki yerleşimini bu kas grupları birlikte sağlar. Postvertebral kaslar düzenli bir biçimde katmanlar ve sıralar halinde yerleşmiştir. Multifidus, en derin ve en medial yerleşimli olan kas grubudur. Kas grupları bir dikensi çıkıntıdan köken alır ve birkaç segment aşağıya doğru uzanarak faset eklem çıkıntılarına ve transvers çıkıntılara bağlanır.Multifidus kasının her iki yanında çıkıntılara bağlanan longissimus kas grupları yer alır. Servikal bölgede bu kas sistemi belirgin küçüktür. Semispinalis kas grubu, servikal bölgede belirgin şekilde gelişmiştir. Semispinalis cervicis, servikal omurların dikensi çıkıntılarından köken alır ve multifidus kasından daha uzun kas demetleriyle üst yüzeyinden seyreder. Semispinalis capitis ise boyun arka kaslarının en büyük olanı olup oksipital kemikten köken alır ve servikal enine çıkıntılara tutunur. Bu kasın üzerinde kraniyal ve laterale doğru uzanan splenius yer alır. Bu servikal posteriyor bölgedeki kaslar başa ve servikal omurgaya ekstansiyon yaptırır.Bazı kaslar omurgayla doğrudan ilişkili olmasa da, diğer yapılara etki etmek amacıyla omurgayı bir destek noktası olarak kullanır. Bu kaslar arasında boyun bölgesinde kaburgalar üzerinde fonksiyon gösteren skalen kaslar, omuz bölgesinde işlev gören levator scapulae ve trapezius kasları bulunur. Sternokleidomastoid kası ise manubrium (sternumun üst kısmı) ve klavikuladan köken alıp kafatasına uzanan baş ve boynun temel fleksör ve rotatör kası olup servikal omurga ile doğrudan bağlantısı bulunmaz. Sternokleidomastoid kasının başı döndürmesi sırasında atlas onunla birlikte döner(Bastide ve ark. ,1989; Standring ve ark. ,2008).

Şekil 4.



Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (15. baskı) adlı kaynaktan alınmıştır.

KAYNAKLAR

Aydın AL, Günerbüyük C, Aygün MY, Çerezci Ö, Öktenoğlu T. Cervical spinal biomechanics. Türk Nöroşir Derg. 2022;32:314–9.

Baena-Caldas GP, Mier-García JF, Griswold DP, Herrera-Rubio AM, Peckham X. Atlas arklarının anatomik varyasyonları: yaygınlık değerlendirmesi, sistematik inceleme ve güncellenmiş bir sınıflandırma sistemi önerisi. Front Neurosci. 2024;18:1348066.

Bastide G, Zadeh J, Lefebvre D. Are the ‘little muscles’ what we think they are? Surg Radiol Anat. 1989;11(4):255–6.

Bayot ML, Nassereddin A, Varacallo MA. Anatomy, shoulder and upper limb, brachial plexus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jul 24.

Bican O, Minagar A, Pruitt AA. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. Neurol Clin. 2013;31(1):1–18.

Bland JH, Boushey DR. Anatomy and physiology of the cervical spine. Semin Arthritis Rheum. 1990;20(1):1–20.

Cacciola F, Phalke U, Goel A. Vertebral artery in relationship to C1–C2 vertebrae: an anatomical study. Neurol India. 2004;52(2):178–84.

Gilbert SF. Developmental Biology. 12th ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2019.

Hartman J. Anatomy and clinical significance of the uncinate process and uncovertebral joint: a comprehensive review. Clin Anat. 2014;26(3):367–73.

Kim JS, Ko JS, Bang S, Kim H, Lee SY. Cervical plexus block. Korean J Anesthesiol. 2018;71(4):274–88.

Lee MW, McPhee RW, Stringer MD. An evidence-based approach to human dermatomes. Clin Anat. 2008;21(5):363–73.

Leijnse JN, D’Herde K. Revisiting the segmental organization of the human spinal cord. J Anat. 2016;229(3):384–93.

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

Naderi S, Cakmakçi H, Acar F, Arman C, Mertol T, Arda MN. Anatomical and computed tomographic analysis of C1 vertebra. Clin Neurol Neurosurg. 2003;105(4):245–8.

O'Brien WT, Shen P, Lee P. The dens: normal development, developmental variants and anomalies, and traumatic injuries. J Clin Imaging Sci. 2015;5:38.

Panjabi MM, Vasavada A, White AA III. Cervical spine biomechanics. Semin Spine Surg. 1993;5:10–6.

Peri G, Cappello F, Palma A, et al. Development of software in the study of carotid artery in the neck. Ital J Anat Embryol. 2001;106:273–82.

Platzer W. Atlas of Topographical Anatomy. Stuttgart: Thieme; 1985.

Polcaro L, Charlick M, Daly DT. Anatomy, head and neck: brachial plexus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Aug 14.

Pozzi Mucchi R. Trattato Italiano di Tomografia Computerizzata. Napoli: Gnocchi; 1997.

Prince EA, Ahn SH. Basic vascular neuroanatomy of the brain and spine: what the general interventional radiologist needs to know. Semin Intervent Radiol. 2013;30(3):234–9.

Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 9th ed. Copenhagen: Munksgaard; 2001.

Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.

Sakellariou VI, Badilas NK, Mazis GA, Stavropoulos NA, Kotoulas HK, Kyriakopoulos S, et al. Brachial plexus injuries in adults: evaluation and diagnostic approach. ISRN Orthop. 2014;2014:726103.

Scheuer L, Black S. The Juvenile Skeleton. London: Elsevier Academic Press; 2004.

Schweitzer ME, Hodler J, Cervilla V, Resnick D. Craniovertebral junction: normal anatomy with MR correlation. AJR Am J Roentgenol. 1992;158(5):1087–90.

Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. p.736–43.

Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed. London: Elsevier; 2021. p.131–259.

Svakhine N, Ebert DS, Stredney D. Illustration motifs for effective medical volume illustration. IEEE Comput Graph Appl. 2005;25:31–9.

Takeuchi M, Aoyama M, Wakao N, Tawada Y, Kamiya M, Osuka K, et al. Prevalence of anomalies at the C7 level: an important landmark for cervical nerve ultrasonography. Acta Radiol. 2016;57(3):318–24.

Tubbs RS, Salter EG, Oakes WJ. The accessory atlantoaxial ligament. Neurosurgery. 2004;55(2):400–2.

Tun K, Kaptanoğlu E, Cemil B, Karahan ST, Esmer AF, Elhan A. A neurosurgical view of anatomical evaluation of anterior C1–C2 for safer transoral odontoidectomy. Eur Spine J. 2008;17(6):853–6.

Vij N, Tolson H, Kiernan H, Agusala V, Viswanath O, Urits I. Pathoanatomy, biomechanics, and treatment of upper cervical ligamentous instability: a literature review. Orthop Rev (Pavia). 2022;14(3):37099.

TRAKEOBRONŞİYAL YARALANMALAR: TANIDAN TEDAVİYE MODERN YAKLAŞIMLAR VE TEKNOLOJİK YENİLİKLER

Alper TABUR

- Kurum Bilgisi: SBÜ Kocaeli Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Kocaeli/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0004-4173-9570
- Mail: drtabur01@gmail.com

Ayhan TABUR

- Kurum Bilgisi: SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Diyarbakır/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4743-766X
- Mail: ayhantabur58@gmail.com

GİRİŞ

Trakeobronşiyal yaralanmalar (TBH), travmatik veya iatrojenik nedenlerle trakea veya ana bronşların bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan nadir ancak son derece ciddi torasik acil durumlardır (Johnson, 2008; Aliev ve ark., 2024; Wang ve ark., 2025). Klinik pratikte görülme sıklığı düşük olmasına rağmen erken tanı ve müdahale yapılmadığında mortalite önemli ölçüde artar (Grewal ve ark., 2019). Hava yolu tıkanıklığı, pnömotoraks, hemotoraks, deri altı amfizem, pnömomediastinum ve ciddi solunum yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle travmatik beyin hasarı, yalnızca travma cerrahlarının değil, aynı zamanda acil tıp, torasik cerrahi, anesteziyoloji ve yoğun bakım ekiplerinin de multidisipliner yaklaşımını gerektiren karmaşık bir klinik durumdur (Welter ve Essaleh, 2020; Altinok ve Can, 2014).

Travmatik trakeobronşiyal hasarının en sık görülen etiyolojisi yüksek enerjili künt göğüs travmalarıdır. Özellikle motorlu taşıt kazaları, yüksekten düşme ve endüstriyel kazalardan kaynaklanan ani yavaşlama veya sıkıştırma mekanizmaları trakea ve bronşiyal basınçta ani değişikliklere neden olarak rüptüre yol açabilir (Doğrul ve ark.., 2020). Daha az sıklıkla, bıçak veya ateşli silah yaralanmaları gibi penetran travmalar veya zor entübasyon ve bronkoskopi gibi iatrojenik işlemler de trakeobronşiyal yaralanmaya neden olabilir (Wanek ve Mayberry, 2004). Yoğun bakım uygulamalarının artması ile birlikte iatrojenik olayların görülme sıklığı da artmaktadır. Yüksek basınçlı intratrakeal maruziyetler veya özellikle zor hava yolu yönetimi sırasında yanlış tüp konumlandırması mukozal yırtıklara ve kısmi rüptürlere neden olabilir (Moser ve ark.., 2020).

Trakeobronşiyal yaralanmaların teşhisinde karşılaşılan en büyük zorluk, klinik bulguların genellikle spesifik olmamasıdır. Hastalar nefes darlığı, öksürük, hemoptizi veya deri altı amfizemi gibi semptomlarla başvurmuş olsalar bile, bu semptomlar sıklıkla ilişkili diğer göğüs yaralanmalarıyla karıştırılabilir (Chu ve Chen, 2002). Bu nedenle, hekimlerin yüksek dikkati, düşük şüphe eşiği ve görüntüleme tekniklerinin erken kullanımı hayati önem taşımaktadır (Grover ve ark., 1979). Özellikle, çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) ve 3B rekonstrüksiyon teknikleri, tanı sürecinin vazgeçilmez araçlarıdır (Moriwaki ve ark., 2005).

Son yıllarda, tıbbın dijitalleşmesi sayesinde trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisi klasik cerrahi paradigmanın ötesine geçmiştir. Yapay zekâ tabanlı görüntü analiz yazılımları, derin öğrenme algoritmaları ve karar

destek sistemleri tanı sürecini hızlandırmakta ve hata olasılığını azaltmaktadır (Pandian ve Brenner, 2025). Benzer şekilde, robotik cerrahi ve minimal invaziv yaklaşımlar cerrahi morbiditeyi azaltmış ve ameliyat sonrası iyileşme sürelerini önemli ölçüde kısaltmıştır. Ayrıca, biyomalzemeler ve 3B baskı teknolojileri kullanılarak geliştirilen yapay trakea segmentleri, rejeneratif tıp bağlamında kişiselleştirilmiş rekonstrüksiyona olanak sağlama potansiyeline sahiptir (Sood ve ark., 2021).

Bu kitao bölümünde, trakeobronşiyal yaralanmaları epidemiyoloji ve patofizyolojiden tanı yaklaşımlarına ve modern tedavi stratejilerine kadar geniş bir bağlamda incelemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, yapay zekâ, sensör sistemleri ve robotik biliminin bu alandaki artan rolü vurgulanacak ve klasik klinik bilginin modern teknolojik yeniliklerle nasıl bütünleştiği incelenecektir. Okuyucuya yalnızca güncel bilgiler sunmakla kalmayacak, aynı zamanda tıbbın geleceğine dair umut verici bir inovatif bakış açısı da sunacaktır.

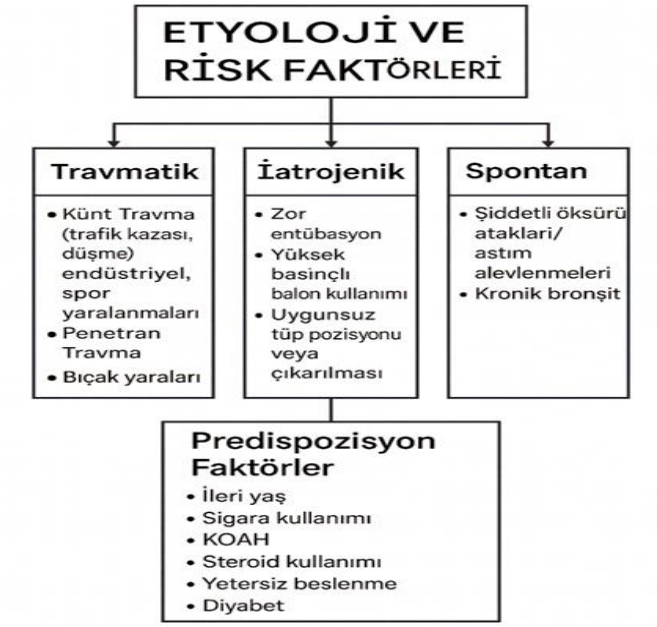
Etioloji ve Risk Faktörleri

Trakeobronşiyal yaralanmaların (TBH) etiyolojisi, travmatik, iatrojenik ve daha az sıklıkla spontan nedenle dayanır. Bu yaralanmaların büyük çoğunluğu yüksek enerjili künt göğüs travmaları ile meydana gelir (Grewal ve ark., 2019). Trafik kazaları, yüksekten düşme, endüstriyel kazalar ve spor yaralanmaları gibi ani ivme kaybı ile oluşan yüksek basınç kuvvetleri, traks içi yapı ve organlarında ani basınç değişikliklerine neden olur. Bu basınç farkları, trakea ve bronş duvarlarının tölere edebileceği elastikiyet sınırlarını aşarak mukozal yırtılmalara, kıkırdak delaminasyonuna veya tam kat yırtıklara yol açabilir (Heimer ve ark., 2018). Özellikle karina seviyesi ve proksimal sağ ana bronş, anatomik olarak sabit lokasyonları nedeniyle bu tür yaralanmalara maruz kalan bölgelerdir (Welter ve Essaleh, 2020). Travma sonrası pnömotoraks, pnömomediastinum veya subkutan amfizem, altta yatan bir trakeobronşiyal rüptürün göze çarpan klinik belirtileri olabilir; ancak bu belirtiler diğer torasik yaralanmalarla karıştırılabileceğinden, erken tanı için her zaman yüksek düzeyde klinik şüphe gereklidir (Banki ve ark., 2013). Trakeobronşiyal yaralanmaların etiyolojik faktörleri travmatik nedenler, iatrojenik nedenler ve spontan nedenleri içerir (Şekil 1). Künt göğüs travması en fazla raslanan neden olmaya devam etsede ileri yaş, sigara kullanımı ve kronik akciğer hastalığı gibi yatkınlık yaratan faktörler hava yolu rüptürüne olan duyarlılığı daha da artırır.

Künt travmaya göre daha az yaygın olan penetran yaralanmalar, doğrudan doku hasarı nedeniyle yüksek ölüm oranına neden olur. Bıçak, metal

parçaları veya ateşli silah yaralanmalarının neden olduğu penetran yaralanmalar yalnızca trakea ve bronşları değil, aynı zamanda ana mediastinal damarları, yemek borusunu ve kalbi de etkileyebilir. Bu nedenle, penetran yaralanmalar genellikle çoklu organ hasarına eşlik eder ve acil cerrahi müdahale gerektirir. Yaranın yönü, derinliği ve açısı hem etkilenen anatomik segmenti hem de kullanılan cerrahi tekniği belirler (Grillo, 2004).

Şekil 1. Trakeobronşiyal yaralanmaların etioloji ve risk faktörleri



Yoğun bakımın ihtiyacının ve yoğum bakımda kalma sürelerinin giderek artmasıyla birlikte trakeobronşiyal yaralanmaların nedenleri arasında iatrojenik nedenlerin oranında belirgin artışlar olmuştur. Zor entübasyon, yüksek basınçlı ventilasyon ve balon kullanımı, tüpün uygunsuz konumlandırılması veya tüpün ani olarak çıkarılması trakeal mukozada doğrusal yırtıklara veya zedelenmelere yol açabilir (Schneider ve ark.., 2007). Mekanik ventilasyon sırasında uygulanan yüksek pozitif basınç da mikrotravma etkileri yaratabilir ve mukozanın bütünlüğünü bozabilir. Bu komplikasyonlar trakea çapının daha küçük ve mukozanın daha ince olması nedeniyle kadınlarda daha yaygındır. Yaşlı hastalarda kıkırdak halkaların kalsifikasyonu ve doku elastikiyetinin azalması yaralanmaya karşı direnci azaltır. Uzun süreli entübasyon, tüp çapının uygunsuz seçilmesi ve yoğun bakım ortamında tüp pozisyonunun sık değiştirilmesi iatrojenik yaralanma oranlarının artmasına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (Evans ve ark..,

2015). Bazı durumalrda nadiren trakeobronşiyal yaralanmalar kendiliğinden meydana gelebilir. Şiddetli öksürük nöbetleri, astım atakları veya kronik bronşit nedeniyle artan intratorasik basınç, özellikle bronş duvarları zayıflamış hastalarda mikroyırtıklara neden olabilir. Ayrıca, bronkoskopik biyopsi, lazer cerrahisi veya stentleme gibi invaziv prosedürler de minör travmaya bağlı komplikasyonlara neden olabilir (Rieth ve ark., 2021).

Yaralanma eğilimini artıran risk faktörleri arasında ileri yaş, sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), steroid kullanımı, yetersiz beslenme, diyabet ve sistemik inflamatuar hastalıklar yer alır. Bu faktörler trakeobronşiyal duvarı zayıflatır ve iyileşmeyi geciktirir. Ayrıca, daha önce geçirilmiş trakea cerrahisi, radyasyon tedavisi veya uzun süreli entübasyon öyküsü dokunun yapısal bütünlüğünü tehlikeye atarak daha fazla yaralanmaya zemin hazırlayabilir (Johnson, 2008).

Sözkonusu bu faktörlerin yanı sıra, özellikle yapay zekâ tabanlı klinik sistemler olmak üzere son teknolojik gelişmeler, iatrojenik yaralanmaların önlenmesinde önemli bir rol oynamıştır. Sensör tabanlı geri bildirim mekanizmaları sayesinde akıllı entübasyon cihazları, tüp pozisyonunu otomatik olarak değerlendirip balon basıncını ayarlayarak operatör kaynaklı komplikasyon oluma risklerini en aza indirebilir. Aynı şekilde, yapay zekâ tabanlı görüntüleme ve erken uyarı sistemleri, travma sırasında veya entübasyon sırasında oluşabilecek mikrotravmaları erken den tespit ederek tanı konulmasını ve tedaviye başlama sürelerini kısaltabilir (Smith ve Somayaji, 2023).

Trakeobronşiyal yaralanmaların etiyolojisi çok çeşitlilikler gösterir. Bu durumun altında yüksek enerjili künt travmalar, penetran yaralanmalar ve giderek yaygınlaşan iatrojenik sebepler yer almaktadır. Bu faktörlerin birleşimi, yalnızca fizyolojik stabiliteyi değil, aynı zamanda kullanılan teknolojilerin ve klinik uygulamaların güvenlik düzeyini de belirler. Bu nedenle, travmatik hasarının (TBH) önlenmesi ve erken teşhisi, klasik Toraks Cerrahi Uzmanlığının ötesine geçen, teknoloji destekli interdisipliner bir yaklaşım gerektirir (Grewal ve ark., 2019; Welter ve Essaleh, 2020; Boutros ve ark., 2022).

Anatomik ve Fizyolojik Özellikler

Hem travmatik hem de iatrojenik yaralanmaların mekanizmalarını anlamak için trakeobronşiyal sistemin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde bilinmesi gerekir. Trakea anatomik olarak, krikoid

kıkırdaktan karina seviyesine kadar uzanan, yaklaşık 10-12 cm uzunluğunda 16-20 adet C şeklinde kıkırdak halkadan oluşan bir tüptür. Bu kıkırdak halkalar ön ve yan duvarları desteklerken, arka kısım zarımsı olup düz kas lifleri içeren bir yapıdan oluşur. Bu nedenle, trakeanın arka duvarı yaralanma sırasında en savunmasız ve kolay yırtılan bölgedir (Zhang ve ark., 2018; Brand-Saberi ve Schäfer, 2014; Hyde ve ark., 2009). Trakeobronşiyal sistemin anatomisi ve fizyolojisinin net bir şekilde anlaşılması, travmatik ve iatrojenik yaralanmaların mekanizmalarını analiz etmek için önemlidir (Zhang ve ark., 2018). Şekil 2'de görüldüğü gibi, trakea, karina ve bronşiyal bölmeleri içeren bu sistemin yapılanması ve organizasyonu, hava yolu ve gaz değişimindeki hayati rolünün temelini oluşturur.

Şekil 2. Trakeobronşiyal sistemin anatomisi ve fizyolojik özellikleri.



Trakea distalinde karina yer alır, karina; sağ ve sol ana bronşların ayrıldığı noktadır. Karina anatomik konumu ve mekanik strese duyarlılığı nedeniyle trakeobronşiyal yaralanmaların en sık görüldüğü yerdir. Sağ ana bronş, sol ana bronştan daha kısa, daha geniş ve daha diktir; bu nedenle özellikle künt travmalarda sağ anabronş daha sık etkilenir ve yaralanır. Sol ana bronş ise daha uzundur, yatay seyreder ve kalp ve büyük damarlar tarafından kısmen korunur. Bu anatomik farklılıklar, travma sonrası yaralanmaların tarafını ve şiddetini belirleyen önemli faktörler arasındadır (Zhang ve ark., 2018).

Trakea ve bronşların duvarları, çok katmanlı psödostratifiye kolumnar epitel den, submukozal bezlerden, kıkırdak halkalarından ve adventisyadan oluşur. Bu katmanların her biri, hava yolu bütünlüğünün korunmasında ve mukosiliyer klirensin korunmasında rol oynar. Trakeo bronşiyal yaralanma durumunda, bu katmanlardan herhangi birinin hasar görmesi halinde hava kaçağı, enfeksiyon, ödem ve sekonder stenoz gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Malik ve ark., 2025).

Trakeobronşiyal sistemi çevreleyen mediastinal yapıların da anatomih halleri yaralanma mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir rol oynar. Özofagus, büyük damarlar ve lenf sistemi, yaralanmanın etkilerini ağırlaştırabilen bitişik anatomik yapılardır. Özellikle mediastene (pnömomediastinum) giren hava, kalp ve büyük damarlar üzerinde baskı oluşturarak venöz dönüşü ve kalp debisini azaltarak şoka bile neden olabilir. Bu durum trakeobronşiyal yaralanmalarda mortaliteyi artıran en önemli patofizyolojik süreçlerden biridir (Berrocal ve ark., 2004).

Fizyolojik olarak, trakeobronşiyal sistem hem hava akımının sağlanmasından hem de gaz değişimininden ve de gaz değişiminin gerçekleştiği distal yapılara yeterli hava akışının sağlanmasından sorumludur. Normal koşullar altında trakea, inspirasyon sırasında negatif intratorasik basınca dayanacak kadar esnek ve ekspirasyon sırasında yeterli sertlik sağlayacak kadar elastiktir. Yaralanma veya ameliyattan sonra ortaya çıkan yapısal anormallikler bu basınç dengesini bozarak akış direncinin artmasına, ventilasyonun bozulmasına ve oksijenasyonun azalmasına neden olur. Hakeza, trakeobronşiyal sistemin bütünlüğü sadece mekanik bir tübüler yapı dan ibart değil, aynı zamanda solunum fizyolojisinin devamlılığının temini için de hayati öneme haizdir (Finkbeiner, 1999; Zhang ve ark., 2018).

Teknolojik gelişmeler, bu anatomik ve fizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Üç boyutlu (3B) rekonstrüksiyon ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) teknikleri, hastaların bireysel anatomik farklılıkların ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve cerrahi planlama bu verilere dayanarak her hasta için kişiselleştirilebilir. Yapay zekâ tabanlı anatomik modelleme sistemleri, trakeobronşiyal sistemin yapısının sanal analizini sağlayarak olası zayıflıkların ve zafiyet alanlarının erken teşhisini mümkün kılmaktadır (Remy ve ark., 1998).

Bu teknolojik yenilikler, tanı ve planlamaya sağladığı katkı ile birlikte, aynı zamanda tıbbi personel ve hekim eğitimi konusunda da önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Cerrahi simülasyon sistemleri ve artırılmış gerçeklik

uygulamaları, cerrahların çeşitli anatomik konfigürasyonlarda sanal ameliyatlar gerçekleştirmelerine olanak sağlayarak ameliyat öncesi planlamaları güçlendirip deneyimleri ve operasyonel yeterliliği artırmakatadır. Bu yaklaşımlar, trakeobronşiyal travma tedavisinin başarı oranını artırmanın yanı sıra komplikasyon gelişme riskini de önemli ölçüde azaltmaktadır (Schachner ve ark., 2025).

Trakeobronşiyal sistemin anatomik bütünlüğü ve fizyolojik işlevi, yalnızca solunumun sürdürülmesinde değil, aynı zamanda yaralanma sonrası hayatta kalım süresi ve oranında da kritik bir rol oynar. Trakeobronşiyal yapının karmaşıklığı ve hassasiyeti, hem tanı hem de cerrahi yaklaşımlar için derinlemesine anatomi bilgisi gerektirir. Görüntüleme teknikleri ve yapay zekâ tabanlı teknolojilerdeki gelişmeler, bu alandaki klinik uygulamaları geliştirmiş ve şu anda trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisinde yapay zeka destekli görüntüleme sistemleri kulanımı geliştirilmektedir (Pandian ve Brenner, 2025).

Klinik Görünüm ve Değerlendirme

Trakeobronşiyal yaralanmaların klinik görünümü, yaralanmanın yeri, kapsamı ve derinliğine ve eşlik eden torasik veya sistemik travmanın varlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Bu nedenle, travmatik trakeobransiyol hasar tanısı genellikle yüksek klinik şüphe indeksi ile dikkatli gözlem sonrası tetkiklerle kesinleştirilir. Travmatik yaralanmalar küçük mukozal yırtıklardan derin bronşiyal yırtıklara kadar değişir. Bu çeşitlilik, semptomların özgüllüğünü azaltarak tanıyı zorlaştırır. Tablo 1, trakeobronşiyal yaralanmalardaki temel klinik bulguları ve sistemik parametreleri özetlemekte ve erken tanı ve tedavi için tanısal ve prognostik önemlerini vurgulamaktadır (Antonescu ve ark., 2022; Rieth ve ark., 2021).

Tablo 1. Trakeobronşiyal yaralanmalarda klinik bulgular ve değerlendirme.

Klinik Bulgular/Parametre	Açıklama	Klinik Önemi / Yorumu
Dispne (Nefes Darlığı)	Yırtığın boyutu ve yerleşimine bağlı olarak değişen derecelerde solunum sıkıntısı.	Hava yolu tıkanıklığının erken belirtisidir; tam yırtık veya iki taraflı yaralanmalarda şiddetlidir.
Öksürük	Genellikle inatçıdır ve hemoptizi (kanlı balgam) eşlik edebilir.	Hava yolu mukozasının irritasyonu veya açığa çıkmasını düşündürür.
Hemoptizi (Kan Tükürme)	Mukozal veya vasküler yaralanmaya bağlı kan atımı.	Vakaların çoğunda görülür; ancak olmaması TBH'yi

Klinik Bulgular/Parametre	Açıklama	Klinik Önemi / Yorumu
		dışlamaz (pıhtılarla maskelenebilir).
Subkutan Amfizem	Havanın deri altı dokusuna kaçması; boyun veya göğüs duvarında krepitasyon (cıtırdama) hissedilir.	Karakteristiktir fakat özgül değildir; trakea veya bronşlardan hava kaçağına işaret eder.
Azalmış Solunum Sesleri	Oskültasyonda tek veya iki taraflı solunum seslerinde azalma.	Pnömotoraks, atelektazi veya bronş tıkanıklığını düşündürür.
Pnömotoraks / Pnömomediastinum	Radyolojik olarak plevra veya mediastende hava bulunması.	Sık eşlik eden bulgudur; drenaja rağmen devam eden pnömotoraks bronş yırtığını düşündürür.
Hipoksemi / Siyanoz	Bozulmuş ventilasyon ve gaz değişimi nedeniyle düşük oksijen satürasyonu.	Şiddetli hava yolu bozukluğu veya yaygın akciğer kollapsını gösterir.
Taşikardi / Hipotansiyon	Solunum sıkıntısına ve hemodinamik bozulmaya ait sistemik bulgular.	Hipoksi veya tansiyon pnömotoraksına bağlı olabilir; acil stabilizasyon gerektirir.
Yaş ve Komorbidite Faktörleri	İleri yaş, KOAH, kalp hastalığı veya düşük akciğer rezervine sahip hastalar.	Semptomların şiddetini artırır; solunum yetmezliği riskini yükseltir.
Kadın Cinsiyet	Anatomik olarak daha dar hava yolları ve ince mukoza yapısı.	İyatrojenik yaralanma ve entübasyon sonrası stridor gelişimine daha yatkındır.
Yapay Zekâ Destekli İzlem Sistemleri	Solunum paternleri, oksijen düzeyleri ve basınç dinamiklerinin sürekli analizi.	Hava yolu tıkanıklığı, hipoventilasyon veya ventilasyon yetmezliğini erken saptamayı sağlar.

Klinik bulgular arasında dispne, öksürük, hemoptizi, deri altı amfizemi ve azalmış solunum seslerini en sıkraslananalardır. Deri altı amfizemi, trakea veya bronş duvarındaki bir yırtıktan sızan havanın deri altına yayılmasıyla oluşur ve genellikle palpasyonda çıtırtı sesi olarak tespit edilir (Singh, 2023). Bu belirti trakeobronşiyal yaralanmanın en erken ve en çarpıcı göstergelerinden biridir fakat patagnomonik değildir. Dispnenin şiddeti, hava kaçağının derecesine ve eşlik eden pnömotoraksın varlığına bağlı olarak değişir. Küçük yırtıklar minimal solunum sıkıntısına neden olurken, derin yırtıklar hızlı solunum yetmezliğine yol açabilir (Antonescu ve ark., 2022).

Hemoptizi, mukozal bütünlüğün bozulmasının önemli bir belirtisidir. Genellikle yaralanmadan hemen sonra gelişir ve şiddeti giderek artabilir veya

azalabilir. Ancak, hemoptizinin yokluğu travma olasılığını dışlatmaz. Bazı vakalarda, pıhtılaşmanın yolaçtığı bronş tıkanıklığı nedeniyle hemoptizi gözlemlenmeyebilir. Bu nedenle, amfizem veya pnömotoraks ile ilişkili travma sonrası solunum sıkıntısı değerlendirilirken, hemoptizi olmasa bile travmatik bronşiyl ve peribronsiyal yaralanma olasılığı göz önünde tutulmalıdır (Antonescu ve ark., 2022; Charya ve ark., 2021).

Pnömotoraks, pnömomediastinum veya bilateral hava kaçaklarının gelişimi, trakeobronşiyal yaralanmalarda saptanan yaygın radyografik bulgularıdır. Pnömotoraksın drenajına rağmen hava kaçağı devam ederse, bu bronşiyal veya trakeal rüptür olasılığını gösterir. Benzer şekilde, pnömomediastinumun varlığı, hava yolunun mediastene açıldığının dolaylı bir belirtisidir. Özellikle künt travmalarda, mediastende hava birikimi, kardiyak tamponada benzer hemodinamik bir etkiye neden olabilir (Polireddy ve ark., 2022).

Klinik tabloya eşlik eden sistemik semptomlar da tanıya yardımcı olur. Hipoksemi, taşikardi, hipotansiyon ve siyanoz genellikle geniş yırtıklarda veya bilateral lezyonlarda görülür. Hipoksi gelişimi hem mekanik obstrüksiyondan hem de bozulmuş gaz değişiminden kaynaklanır. Bu hastalarda erken solunum desteği hayati öneme sahiptir. Ayrıca, geniş yırtıklarda hava inspirasyon sırasında mediastene girer ancak ekspirasyon sırasında geri çıkamaz, bu da hava hapsine ve mediastinal basınçta ilerleyici bir artışa neden olur (Kole ve ark., 2021).

Trakeobronşiyal hasarı değerlendirirken demografik faktörler de ve komorbidite faktörleri de önemlidir. Altta yatan kardiyopulmoner hastalıklar ve azalmış solunum rezervi nedeniyle ileri yaş, semptomların şiddetini ve klinik gidişatı kötüleştirebilir. Ancak genç bireylerde kompanzasyon mekanizmalar daha etkili olduğundan, semptomlar daha geç ortaya çıkabilir. Kadınlarda, anatomik olarak daha dar hava yolu çapları, entübasyon sonrası erken stridor veya inhalasyon zorluğu olarak kendini gösterebilir (Alnemare, 2024).

Fizik muayene sonuçlarına ilave olarak teknoloji destekli izleme sistemleri, klinik değerlendirmede önemli bir rol oynar. Modern yapay zekâ destekli hasta takip sistem cihazları, hastanın solunum parametrelerini, oksijen satürasyonunu, kalp atış hızını ve karbondioksit seviyelerini anında analiz edebilir ve olası bozulmaları erken bir aşamada tespit edebilir. Bu sistemlerde kullanılan yapay zekâ tabanlı erken uyarı algoritmaları, solunum düzenlerindeki veya gaz değişimindeki küçük değişiklikleri bile tespit ederek

sağlık personelini uyarır. Bu sistemler sayesinde, hava yolu tıkanıklığı, solunum yetmezliği veya kardiyopulmoner fonksiyonlarda ki normal dışı değişikliklerde, bozulmalar gelişmeden önce hemen müdahale edilebilir (Rieth ve ark., 2021; Nevzghoda ve ark., 2024).

Güncel çalışmalar, bu tür yapay zekâ tabanlı sistemlerin, özellikle yoğun bakım ve acil servislerde TBI tanısındaki gecikmeleri azalttığını ortaya koymuştur. Sensör tabanlı veri analizi sistemi, hasta monitörlerinde gözden kaçabilecek anormallikleri (örneğin, artan inspiratuar basınç, düşük tidal hacim veya oksijen satürasyonundaki dalgalanmalar) otomatik olarak erken tespit olanağı sağlar ve takip ekibini uyarır. Bu yaklaşım, mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasına katkıda bulunan önemli bir yeniliktir (Pandian ve Brenner, 2025).

Trakeobronşiyal yaralanmaların klinik bulguları genellikle spesifik değildir ve sıklıkla diğer göğüs patolojileriyle örtüşür. Bu nedenle, tanı süreci kapsamlı bir öykü, detaylı fizik muayene, uygun görüntüleme teknikleri ve gerektiğinde endoskopik incelemeleri içermelidir. Yüksek derecede dikkatli bir değerlendirme klinik şüphe ve teknolojik destekli izleme sistemlerinin etkin kullanımını sağlayan multidisipliner bir yaklaşım, erken tanı ve başarılı tedavi için çok önemlidir.

Tanısal Yaklaşımlar

Trakeobronşiyal yaralanmaların tanısında yüksek klinik şüphe, ayrıntılı fizik muayene ve ileri görüntüleme tekniklerinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Tanı erken konulmadığında mortalite hızla artar (Boutros ve ark.., 2022). Bu nedenle, tanı sürecindeki öncelikle, klinisyenin hastanın travma öyküsünü dikkatlice sorgulaması ve semptomları olası hava yolu yaralanması ile ilişkilendirmesi gerekir. Künt göğüs travması, zor entübasyon, ateşli silah veya bıçak yaralanması öyküsü ve eş zamanlı dispne, deri altı amfizemi, hemoptizi veya kalıcı hava kaçağı olan hastalarda trakeobronşiyal yaralanmadan şüphelenilmelidir (Antonescu ve ark.., 2022). Tablo 2, hızlı ve doğru tanıya ulaşmak için geleneksel görüntüleme, bronkoskopi ve AI destekli tanısal ve operatif araçları entegre eden trakeobronşiyal yaralanmalar için multimodal tanı ve iş akışını özetlemektedir.

Tablo 2. Trakeobronşiyal yaralanmalarda tanısal yaklaşımlar.

Tanısal Adım / Araç	Temel Özellikler ve Bulgular	Klinik Değeri / Avantajları	Kısıtlılıklar / Dikkat Edilmesi Gerekenler
Klinik Değerlendirme	Travma öyküsü, mekanizması ve semptomların (dispne, subkutan amfizem, hemoptizi, kalıcı hava kaçağı) dikkatli değerlendirilmesi.	İlk şüpheyi oluşturur; görüntüleme testlerinin seçimine rehberlik eder.	Spesifik değildir; bulgular diğer torasik yaralanmalarla örtüşebilir.
Akciğer Grafisi (PA Görünüm)	Pnömotoraks, pnömomediastinum, mediastinal genişleme, trakeal deviasyon gibi dolaylı bulguları saptar.	Kolay erişilebilir, hızlı ve düşük maliyetli bir ilk basamak tanı aracıdır.	Küçük veya sınırlı hava yolu yırtıklarında düşük duyarlılığa sahiptir.
Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi (MDCT)	Yüksek çözünürlüklü görüntüleme ile hava yolu bütünlüğü, mediastinal hava, hematom ve komşu yaralanmaları gösterir; 3B rekonstrüksiyon sağlar.	Tanıda altın standarttır; cerrahi planlama için anatomik detay sunar.	Radyasyon maruziyeti vardır; çok küçük mukozal yırtıkları gözden kaçırabilir.
Yapay Zekâ Destekli Görüntü Analizi (Derin Öğrenme / CNN Modelleri)	BT görüntülerinde hava yolu süreksizlikleri, duvar kalınlaşması ve hava kaçaklarını otomatik olarak saptar.	Tanısal hız ve doğruluğu artırır; travma merkezlerinde kullanışlıdır.	Eğitim verisinin kalitesine bağlıdır; doğrulama ve klinik entegrasyon gerektirir.
Fiberoptik Bronkoskopi	Trakea ve bronş mukozasının doğrudan gözlenmesini sağlar; yırtığın uzunluğu, derinliği ve yönünü belirler.	Hem tanısal hem tedavi edici değeri vardır; aynı seansta aspirasyon, stent yerleştirme veya hemostaz uygulanabilir.	Uzmanlık gerektirir; yüksek hava yolu basıncı kullanılırsa mevcut yırtığı genişletebilir.
Kombine BT–Bronkoskopi Değerlendirmesi	Anatomik ve görsel bulguları çapraz doğrular; BT hava kaçağını lokalize eder, bronkoskopi mukozal defekti doğrular.	Tanısal doğruluğu ve cerrahi planlama hassasiyetini artırır.	Görüntüleme ve endoskopi birimleri arasında koordinasyon gerektirir.
Ultrason (USG) / Manyetik	Havanın görüntüleme üzerindeki etkisi	BT kontrendike olduğunda yardımcı	Hava yolu yapılarında

Tanısal Adım / Araç	Temel Özellikler ve Bulgular	Klinik Değeri / Avantajları	Kısıtlılıklar / Dikkat Edilmesi Gerekenler
Rezonans Görüntüleme (MRG)	nedeniyle deneysel kullanımdadır; pediatrik veya düşük radyasyon protokollerinde yararlı olabilir.	araç olarak kullanılabilir; yapay zekâ temelli gürültü azaltma teknikleriyle gelişmektedir.	çözünürlük sınırlıdır; çoğunlukla araştırma amaçlıdır.
Yapay Zekâ Destekli Fizyolojik İzlem	Hava yolu basıncı, tidal volüm, oksijen satürasyonu ve CO_2 trendlerinin gerçek zamanlı analizi.	Ventilasyon anormalliklerinin veya sessiz hava kaçaklarının erken saptanmasını sağlar; hasta güvenliğini artırır.	Yardımcı yöntemdir; görüntüleme doğrulamasının yerini alamaz.

İlk değerlendirme genellikle klinik şüpheyi ispatlamak için radyolojik görüntüleme ile başlar. Standart bir posteroanterior (PA) göğüs röntgeni tanı sürecinin temelini oluşturur fakat küçük lezyonları tespit etmede duyarlılığı zayıftır (Polireddy ve ark., 2022). Pnömotoraks, pnömomediastinum, mediastinal genişleme, trakeal deviasyon veya deri altı amfizem gibi diğer bulguları da ortaya koyar fakat yaralanmanın boyutu veya yeri hakkında kesin bilgi vermez. Bu nedenle, klinik şüphenin devam ettiği tüm vakalarda BT taraması yapılmalıdır (Antonescu ve ark., 2022).

Çok dedektörlü BT (MDBT), trakeobronşiyal yaralanmaların tanısında altın standart radyolojik tetkik yöntemidir. Yüksek çözünürlüğü sayesinde MDBT, trakea duvarı bütünlüğünün, mediastinal hematomların, hava kaçaklarının ve ilişkili torasik yaralanmaların ayrıntılı görüntülenmesine olanak sağlar. Ayrıca, 3B rekonstrüksiyon teknikleri, cerrahların rüptürün durumunu, yönelimini lokalizasyon olarak değerlendirmesine imkan tanır ve kesi yönünü, onarım stratejileri ile birlikte hava yolu stabilizasyon yöntemlerini belirlemede cerrahi planlamaya katkı sağlar (Zaian ve ark., 2021).

Yapay zekâ (YZ) tabanlı görüntü analiz sistemlerinin geliştirilmesi, son yıllarda BT ile yapılan değerlendirmelerde devrim yaratmıştır. Derin öğrenme algoritmaları, özellikle de evrişimli sinir ağı (CNN) tabanlı modeller, BT taramalarında olası trakea yırtıklarını otomatik olarak işaretleyebilir, hava yolu duvar kalınlığındaki değişiklikleri tespit edebilir ve radyologların yorumlama süresini kısaltabilir ve yorum kalitesini artırır. Bu sistemler, küçük hacimli lezyonların gözden kaçma olasılığını en aza indirerek tanısal

doğruluğu artırır. Büyük travma travma merkezlerinde, otomatik YZ analiz araçları klinik işleyişe entegre edilerek BT verilerinin hızlı bir şekilde önceden yorumlanmasına imkan sağlar (Chen ve ark., 2024).

Bronkoskopi, radyolojik değerlendirme bütünlüğünü tamamlayan en kritik tanı aracıdır. Fiberoptik bronkoskopi, trakeobronşiyal yaralanmaların doğrudan görüntülenebilmesini sağlar ve bu nedenle tanı için altın standart olarak kabul edilir (Gáti ve ark., 2021). Bu yöntem, trakeanın iç yüzeyinin ve ana bronşların doğrudan gözlemlenmesini sağlayarak tahrip olan alanın ve yırtığın uzunluğunu, derinliğini, yönelimini ve boyutlarını hassas bir şekilde ortaya konulmasına olanak tanır. Bronkoskopi, tanısal yaklaşımdaki görevinin yanı sıra tedavi amaçılı bir cerrahi müdahale ekipmanı olarakta kullanılabilir. Küçük yırtıklar için balon dilatasyonu, hemostazın sağlanması veya stent yerleştirme ve tamirat gibi küçük işlemlerde tanısal kullanım ile aynı seansta onarım amaçlı kullanılabilir (Lee ve ark., 2022).

Bronkoskopi sırasında, mevcut yırtıkları daha da komplike hale getirebilecek basınç dalgalanmalarından kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. İşlem deneyimli bir ekip tarafından düşük hava yolu basıncı ve kontrollü sedasyon altında yapılmalıdır (Ravikumar ve ark., 2023). Gelişmiş bronkoskopik sistemler artık mikro düzeydeki mukozal hasarı bile tespit edebilen yüksek çözünürlüklü kameralar ve gerçek zamanlı görüntü analiz yazılımlarıyla donatılmış durumdadır. Yapay zeka destekli sistemler, dokusal harabiyet, doku rengi, doku kalınlığı ve yüzey parlaklığındaki değişiklikleri analiz ederek patolojik alanları otomatik olarak belirleyerek cerrahi müdahale sırasında operatöre rehberlik eder (Lee ve ark., 2022).

Çoğu durumda bronkoskopi ve BT birbirini tamamlayıcı tanısal bigi sağlar. Örneğin, BT'de tespit edilen bir mediastinal hava kaçağının lokalizasyonu bronkoskopi ile netleştirilebilireken, bronkoskopide gözlenen bir mukozal yırtığın boyutu BT ile incelenerek şekili hacimi boyutu ve yayılımı belirlenebilir. Bu yöntemlerin birbirini tamamlayıcı şekilde birlikte kullanılması tanısal doğruluğu artırır ve cerrahi planlamadaki hataları en aza indirerek en uygun cerrahi planlamaayı yapmaya olanak sağlar (Leivaditis ve ark., 2025).

Son zamanlarda, ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de tanısal yaklaşımda kullanılabilirliği yönünden araştırılmaktadır. Ancak, trakeobronşiyal sistemin hava dolu yapısı nedeniyle tanı değerleri sınırlı kalmaktadır. Özellikle pediatrik hastalarda radyasyon maruziyetini en aza indirmek için, yapay zekâ tabanlı gürültü azaltma

algoritmalarını içeren düşük doz BT protokolleri geliştirilmiş ve daha düşük radyasyon dozlarıyla yüksek kaliteli görüntüleme sağlanmıştır (Fazlin Mohd Jailaini ve ark., 2024).

Tanı sürecinde en önemliuygulamalardan bir diğeri de fizyolojik parametrelerin sürekli izlenmesidir. Yapay zeka ile donatılmış akıllı yoğun bakım sistemleri, solunum basınçlarını, oksijen satürasyonunu, tidal hacim değişikliklerini ve tidal sonu karbondioksit seviyelerini gerçek zamanlı olarak değerlendirerek veri olarak ortaya koyar. Bu sistemlere yerleştirilmiş algoritmalar, anormal solunum modellerini erken tespit edebilir ve klinik takip ekiplerini takip parametrelerinde ki olası bozulmalara karşı uyarabilir. Neticede, teşhis edilmemiş bir trakea yırtığının neden olduğu ventilasyon anormallikleri hızla tespit edilebilir ve ciddi dekompansasyon meydana gelmeden önce zamanında müdahaleye olanak tanır. Trakeobronşiyal yaralanmaların tanısı, geleneksel klinik değerlendirmenin geliştirilerek inovatif bir süreçte multidisipliner, teknoloji odaklı bir tıbbiekol e dönüşmüştür. BT, bronkoskopi ve yapay zeka destekli görüntü analiz sistemlerinin birlikte kullanımı erken teşhisi kolaylaştırır ve tedavi başarısını artırır. Hızlı, doğru ve entegre bir tanı yaklaşımı, trakeobronşiyal yaralanmalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak üzere ihtiyaç duyulan inovatif bir yaklaşım olmaya devam etmektedir (Gáti ve ark., 2021; Lee ve ark., 2022; Chen ve ark., 2024).

Tedavi Stratejileri

Trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisinde temel hedefler hava yolu açıklığını ve bütünlüğünü korumak, güvenli gaz değişimini sağlamak ve hava kaçaklarını kontrol altına almaktır. Tedavi yaklaşımı ve cerrahi teknikler, yaralanmanın tipi, kapsamı ve yeri, hastanın klinik durumu ve eşlik eden diğer torasik veya sistemik travmalar göz önünde bulundurularak belirlenir. Bu nedenle, trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisi tek bir cerrahi teknikle sınırlı değildir; multidisipliner bir değerlendirme gerektirir (Ma ve ark., 2024). Şekil 3'te gösterildiği gibi, trakeobronşiyal yaralanmalar için tedavi stratejileri hava yolu hasarının ağırlığına ve hastanın klinik stabilitesine göre belirlenir. Küçük ve lokalize laserasyonlar genellikle konservatif olarak tedavi edilebilirken, büyük yırtıklar veya komplike vakalar cerrahi operasyon ile onarım gerektirir (Kikuchi ve ark., 2025).

Şekil 3. Trakeobronşiyal yaralanmalarda tedavi stratejileri.



Küçük, sınırlı yaralanmalar ve membranöz yırtıklar, özellikle hemodinamik olarak stabil hastalarda konservatif olarak tedavi edilebilir. Bu vakalarda tedavi, oksijen takviyesi, antibiyotik profilaksisi, dikkatli ventilasyon yönetimi ve klinik takip uygulamalarını içerir. Konservatif yaklaşımın başarısı, hava kaçağının boyutuna, hastanın solunum rezervine ve enfeksiyon riski ile yakından ilişkilidir. Düşük basınçlı mekanik ventilasyon uygulama stratejileri, hava kaçağını azaltarak iyileşme sürecini olumlu yönde destekler. Rejeneratif tıp alanında geliştirilen biyomalzemeler ve hücre bazlı onarım teknikleri, küçük trakea defektlerinin kendiliğinden iyileşmesini hızlandıran inovatif çözümler olarak ortaya çıkmaktadır (Gill ve ark., 2025).

Büyük yırtıklar, kalıcı hava kaçakları, solunum yetmezliği veya mediastinal komplikasyonlar için cerrahi onarım zorunludur. Cerrahi endikasyonlu hastalarda müdahalenin zamanlaması önemlidir. Doku ödemi ve inflamasyon gelişmeden önce erken cerrahi müdahale, daha başarılı bir cerrahi tamirat sağlar. Cerrahi müdahale de geecikilmiş vakalarda, cerrahi uygulamalar fibrozis ve enfeksiyon nedeniyle komplike hal alabilir ve bu da

hava yolu stenozu riskini ve diğer komplikasyonların gelişme riskini artırır (Anggita ve ark., 2024).

Klasik torasik cerrahi yaklaşım genellikle posterolateral torakotomi yoluyla gerçekleştirilir. Bu yöntem sağ veya sol ana bronş lezyonları için tercih edilen cerrahi teknik iken, trakea yaralanmalarına ise boyundaki servikal insizyonlar ile ulaşılabilir. Onarım sırasında birincil amaç anatomik trakeobronşiyal bütünlüğün korunması ve hava akışının kolaylaştırılmasıdır. Sturasyonlar emilebilir dikiş materyalleri ile atılır. Doku kaybı tamiratında, flep rotasyonu veya çevre dokulardan greftleme gerekebilir (Boutros ve ark., 2022).

Minimal invaziv cerrahi tekniklerinin geliştirilmesi, trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisinde önemli bir gelişme olmuştur. Video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve robotik cerrahi sistemleri hem tanısal hem de restoratif işlemler için kullanılabilen cerrahi yöntemlerdir. VATS, küçük açıklık veya insizyon yerinden geniş bir görüş alanı sağlayarak maruz kalınacak cerrahi travmayı zaltarak postoperatif komplikasyonları ve ağrıyı azaltır. Robotik cerrahi ise, yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu görüntüleme ve hassas kontrollü robotik kolları sayesinde, özellikle karina seviyesindeki karmaşık onarımlarda önemli cerrahi kazanımlar sağlar. Bu sistemler, cerrahi onarım sırasında insan elinin sınırlamalarını ortadan kaldırarak anatomik bütünlüğün en doğru şekilde cerrahi olarak yeniden yapılandırılmasına olanak sağlar (Duggan ve ark., 2024).

Yapay zekâ destekli cerrahi navigasyon sistemleri cerraahi ve takip süreçlerine entegre edilmiştir. Bu sistemler, cerrahlara ameliyat sırasında gerçek zamanlı anatomik haritalama sağlayarak cerrahi alanda rehberlik sağlamaktadır. Özellikle vasküler yapıların, sinirlerin ve bronş dallarının korunmasını gerektiren bölgelerde yüksek doğruluk oranları ile anatomik haritalanama bilgisini cerraahi ekibe sunar. Ayrıca, ameliyat süresini kısaltmakta, ameliyat sırasında komplikasyon riskini azaltmakta ve cerrahi güvenliği artırmakta önemli yeri vardır (Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Stent yerleştirme, trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisinde de en önemli müdahalelerden biridir. Bronşiyal stent yerleştirme, özellikle cerrahiye uygun olmayan hastalarda veya ileri yaş ya da eşlik eden hastalıklar nedeniyle yüksek risk altında olan hastalarda hava yolu açıklığını korur ve iyileşme sürecine katkıda bulunur. Günümüzde kullanılan silikon ve metalik stentlere ek olarak, biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerden üretilen yeni nesil

stentler ile önce geçici destek sağlar ve akabinde kendiliğinden çözünerek doku bütünlüğünün geri kazanılmasını sağlar (Johnson ve ark., 2022).

Destekleyici tedavi yaklaşımları, trakeobronşiyal yaralanma yönetiminde de önemli dir. Hemodinamik stabilitenin sağlanması, yeterli oksijenasyon ve sıvı replasmanı tedavinin temel bileşenleridir. Antibiyotik profilaksisi enfeksiyon riskini azaltan uygulama dır, erken mobilizasyon ve solunum fizyoterapisi postoperatif komplikasyonların önlenmesine yönelik diğer önemli uygulamalardır. Gelişmiş yoğun bakım izleme sistemleri, hasta ventilasyon parametrelerini, gaz değişimini ve hayati belirtileri otomatik olarak analiz ederek kişiselleştirilmiş ventilasyon stratejilerine olanak tanır (Boutros ve ark., 2022).

Yoğun bakımlarda kullanılan Yapay zeka destekli yazılımlar, özellikle postoperatif dönemde komplikasyonların erken teşhisi ve yönetimi için önemli olanaklar sağlar. Bu sistemler, hastaların solunum düzenlerindeki, hava yolu direncindeki veya gaz değişim anormalliklerindeki minimal değişiklikleri bile analiz ederek, hastalarda gelişebilecek olası darlık veya cerrahi alanlardak sızıntı riskine karşı hasta takip ekibini uyarır. Bu sayede olası komplikasyonlar için gelişmeden önce önleyici tedbirler alınarak komplikasyonlar azaltılır (Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisi, modern teknolojilerin desteği ve geleneksel cerrahi yaklaşımların entegrasyonu ile yeniden şekillendirilmiştir. Güncel tedavi süreci, konservatif tedavi, cerrahi onarım, stent yerleştirme ve yapay zeka destekli izleme sistemlerinin entegrasyonunu kapsayan inovatif bir yaklaşımı kapsamaktadır. Bu bütünsel yaklaşım, mortalite ve morbidite oranını azaltmakla birlikte hastaların fonksiyonel iyileşmesini ve yaşam kalitesini de önemli ölçüde iyileştirmektedir (Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Koplikasyonlar ve Uzun Dönem Takip

Trakeobronşiyal yaralanmalardan sonra gelişen komplikasyonlar, hastalığın seyrini ve uzun vadeli yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerdir. Bu komplikasyonlar genellikle yaralanmanın mekanizması ve boyutu, onarım zamanlaması, kullanılan cerrahi teknik, ilişkili travma ve postoperatif bakım kalitesiyle doğrudan ilişkilidir. Erken tanı ve uygun tedavinin sağlanması moretalite ve morbidite oranlarını azaltır ve fonksiyonel kayıpları azaltabilir. Bu nedenle, komplikasyonların önlenmesi ve erken

teşhisi tedavi sürecininin bütünlüğünü oluşturan ayrılmaz parçalarıdır (Moser ve ark., 2020).

En sık görülen komplikasyonlar arasında hava yolu darlığı, tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşektazi, fibrotoraks, ampiyem ve bronkoplevral fistüller bulunur. Bu komplikasyonlar hava yolu darlığı, granülasyon dokusu, fibrozis veya trakea ya da bronş duvarının yetersiz onarımından kaynaklanır. Genellikle ameliyattan 2-6 hafta sonra ortaya çıkar ve ilerleyici dispne, hırıltı ve stridor ile kendini gösterir. Komplikasyonların erken teşhisi için düzenli bronkoskopik kontroller çok önemlidir. En önemli komplikasyonlardan biri olan trakeobronşiyal darlıklar için balon dilatasyonu, lazer rezeksiyon veya stent yerleştirme gibi minimal invaziv prosedürler ile tedavileri gerçekleştirilebilirken, dirençli vakalar tedavileri için rekonstrüktif cerrahi gerektirebilir (Welter ve Essaleh, 2020).

Torasik cerrahi sonrası tekrarlayan enfeksiyonlar, trakeobronşiyal sistemin anatomik bütünlüğünün bozulması ve mukosiliyer klirensin bozulması sonucu gelişir. Büyük darlıkları veya uzun süreli mukozal ödemi olan hastalarda bu komplikasyonlar yaygın olarak görülür. Kronik enfeksiyonlar bronşektaziye yatkınlık yaratabilir ve akciğer parankiminde geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bu hastalar için uzun süreli antibiyotik tedavisi, solunum fizyoterapisi ve düzenli balgam kültürü takibi önerilmektedir (Pruitt ve ark., 1975; Scaglione ve ark., 2006).

Postoperatif dönemde, yetersiz plevral drenaj veya devam eden enfeksiyon varlığında fibrotoraks ve ampiyem gelişebilir. Plevral lamellerin fibröz doku ile füzyonu akciğer kompliansını kısıtlar ve solunum fonksiyonunu bozar. Bu komplikasyonların önlenmesinde uygun antibiyotik tedavisi ve erken drenaj kritik öneme sahiptir. İleri vakalarda dekortikasyon veya torakoplastik cerrahi müdahaleler gerekli olabilir (Richardson ve ark.., 1996). Bronkoplevral fistül önemli komplikasyonlardan biridir ve genellikle cerrahi müdahale bölgesinin yetersiz onarımı veya operasyon alanındaki dokuların oksijensiz kalmasından kaynaklanır. Fistül geliştiğinde hava kaçakları tekrar belirginleşir, akciğer kolabe olur ve enfeksiyon riski artar. Bu vakalarda cerrahi revizyon müdahalesi gerekebilir. Yoğun bakım sistemlerine entegre edilmiş sensör tabanlı hava akımı izleme teknolojileri, bronkoplevral fistüllerin erken tanısında günümüzde kullanılmaktadır. Bu sistemler, fistülün varlığını erken tespit etmek ve klinisyeni uyarmak için ventilatör devresindeki basınç değişikliklerini analiz edebilir (Salik ve ark.., 2024).

Postoperatif dönemde karşılaşılan önemli sorunlardan biri de ses tellerinini inerve eden sinir tahribatına bağlı ses kısıklığı dır. Bu komplikasyon genellikle tekrarlayan laringeal sinir yaralanmasına bağlı olup özellikle servikal trakea cerrahilerinde görülen önemli bir komplikasyondur. Bazı vakalarda geçici olmakla birlikte bazı hastalarda kalıcı hal alabilir. Bu olguların tedavisisnde ses terapisi ve gerekirse fonksiyonel cerrahi gerekebilir. Trakeobronşiyal yaralanmalarda akut tedavi kadar uzun dönem takip de önemlidir. Postoperatif dönemde düzenli klinik takip, radyolojik değerlendirme ve bronkoskopik inceleme gereklidir. Özellikle ilk altı ayda hava yolu stenozu ve tekrarlayan enfeksiyon açısından yakın izlem önerilir. Akciğer fonksiyon testleri bu dönemdeki solunum kapasitesi ve gaz değişim etkinliği hakkında önemli bilgileri ortaya koyar (Kiser ve ark., 2001).

Yapay zeka destekli izleme sistemleri uzun vadeli takibi önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Bu sistemler, hastanın solunum düzenlerini, oksijen satürasyon seviyelerini ve inspiratuar basınç değişikliklerini analiz ederek olası komplikasyonları erken dönemde tahmin edebilir. Derin öğrenme algoritmaları, bronkoskopi ve radyolojik verilerden gelen verileri değerlendirerek stenoz veya enfeksiyon gelişme riskini tahmin edebilir. Bu tür erken uyarı analizleri erken müdahaleye olanak tanıyarak mortalite ve morbiditeyi azaltır (Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Uzun süreli takip fizyolojik parametrelerin izlenmesiyle birlikte aynı zamanda psikososyal destek ve rehabilitasyon da tedavi sürecinin bütünlüğünü oluşturur. Solunum fizyoterapisi, egzersiz programları ve psikolojik danışmanlık, travmatik hastalar da fiziksel iyileşmeyi hızlandırır ve yaşam kalitesini artırır. Özellikle uzun süreli entübasyon, yoğun bakım takibi veya postoperatif stres belirtileri gösteren hastalar için multidisipliner bir rehabilitasyon programı önerilir. Trakeobronşiyal yaralanmalarda komplikasyonların erken tanınması, düzenli izleme ve teknoloji destekli izleme sistemlerinin kullanımı hem kısa hem de uzun vadede klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirir. Gelişmiş görüntüleme, sensör tabanlı izleme ve yapay zeka destekli veri analizi sayesinde komplikasyonlar retrospektif olarak tespit edilmek yerine aynı zamanda oluşabilecek komplikasyonlar önceden tahmin de edilebiliyor. Gelişmiş bu ileri düzey yaklaşım, günümüz tıbbında trakeobronşiyal yaralanmaların tedavisinde elde edilen multidisipliner yaklaşımın inovatif bir yansımasıdır (Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

SONUÇ

Trakeobronşiyal yaralanmaların tanı ve tedavisine yönelik uygulamalar, klasik cerrahi tıp döneminden dijital tıp uygulama dönemine doğru büyük bir dönüşüm içindedir. Toraks cerrahisi içinde yüksek ölüm oranına sahip bu vakalar, gelişmiş görüntüleme yöntemleri, robotik cerrahi sistemleri ve yapay zekâ destekli klinik karar alma mekanizmaları sayesinde daha erken tanınıp daha etkili bir şekilde yönetilebilmektedir. Bu durum, klinik başarı oranlarının armasıyla beraber tıpta kişiselleştirilmiş tedavinin gelişimine de önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Pandian ve Brenner, 2025; Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

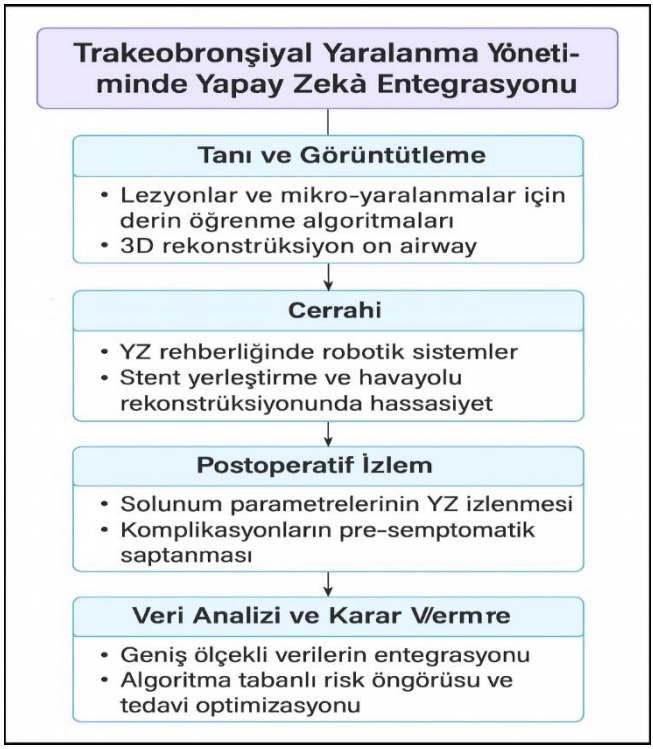
Trakeobronşiyal yaralanmaların yönetimi zamanla daha da gelişmiş teknolojik entegrasyon ve multidisipliner iş birliğinin olduğu bir sürece dönüşecektir. Yapay zekâ destekli görüntüleme algoritmaları, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve üç boyutlu (3B) modelleme teknikleriyle bir araya gelerek mikro yaralanmaların bile erken tespitine olanak sağlayacaktır. Derin öğrenme modelleri, radyolojik verilerdeki minimal doku deformasyonlarını tanıyabilecek ve klinik bulgular ortaya çıkmadan önce olası hava yolu yaralanmalarını tespit etmeye olanak sağlayacaktır. Tanı süreci artık yalnızca hekimdonanaımının sınırlarıyla değil, aynızamanda hesap hassasiyeti ile ortaya konulacaktır (Li ve ark.., 2025; Pandian ve Brenner, 2025; Ma ve ark.., 2024).

Yapay zekâ ile tanı, cerrahi girişim ve postoperatif süreçlere de giderek daha fazla kullanılması, trakeobronşiyal yaralanmaların yönetim algoritmasını yeniden düzenlemiştir. Şekil 4'te gösterildiği gibi, yapay zekâ destekli araçlar artık otomatik görüntü analizi, robotik hassas cerrahi ve kontrollü postoperatif izleme sistemleri aracılığıylahasta yönetim süreçlerini destekleyerek, yapay zeka destekli veriye dayanan bir yönerim süreci olulturmaktadır (Li ve ark., 2025; Pandian ve Brenner, 2025; Ma ve ark., 2024; Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Biyoteknoloji ve rejeneratif tıp alanındaki gelişmeler, tedavi seçeneklerinde önemli bir yer alacaktır. İnsan vücudunda parçalanabilir polimerlerden veya hastanın kendi hücrelerinden üretilen yapay trakea segmentleri, gelecekte anatomik bütünlüğün temininde kullanılan bir tedavi seçeneği olacaktır. Üç boyutlu biyobaskı teknolojileri, her hasta için bireysel anatomisine göre trakea protezi oluşturmayı mümkün kılacaktır. Doku entegrasyon potansiyeline sahip bu protezler üzerinden rejeneratif iyileşme oluşacaktır. Kök hücre tedavileri ve doku mühendisliği üzerine

olançalışmalar, post operatif komplikasyonların önlenmesinde örenğin hava yolu darlığı ve yara izini önlemede beklentilerin yüksek olduğu stratejilerdir (Sood ve ark., 2021).

Şekil 4. Trakeobronşiyal yaralanmaların gelecekte yönetimi için yapay zeka entegrasyonu.



Yapay zekâ destekli robotik sistemler, ameliyat sırasında anatomik sınırları gerçek zamanlı olarak belirlemelerine imkan sağlayan düzeylere ulaşarak ve damarsal yapıların ve sinirlerin korunarak cerrahi operasyonların gerçekleştirilmesine imkan sağlamaktadır. İlerleyen süreçte, tüm cerrahi planlamalar artırılmış gerçeklik (AR) ve sanal gerçeklik (VR) teknolojileriyle desteklenecek ve bu sayede cerrahlar, ameliyattan önce hastanın anatomisini üç boyutlu sanal bir ortamda inceleyebilecek ve en uygun cerrahi girişim stratejisini belirleyebileceklerdir. Bu simülasyonlar, cerrahi komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlarken diğer bir yöndende öğrenme süreçlerinin hızlandırılmasına katkıda bulunacaktır (Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Yoğun bakım ve takip alanında da Yapay zekâ destekli erken uyarı sistemleri, sensör tabanlı solunum izleme cihazları ve veri analitiği tabanlı

klinik karar destek yazılımları, postoperatif komplikasyonları gelişmeden önce belirlemeye yardımcı olacaktır. Hastaların solunum düzenlerini, gaz değişim parametrelerini ve ventilatör basınç değerlerini sürekli olarak analiz ederek erken uyarı oluşturacaktır. Stenoz, fistül veya enfeksiyon gibi komplikasyonlar semptomatik hale gelmeden önce önlenebilecektir (Ma ve ark., 2024; Luo ve ark., 2025; Chen ve ark., 2021).

Trakeobronşiyal yaralanma yönetiminde, yapay zekâ ve büyük veri analitiğinin entegrasyonu önemli bir gelişim beklentisidir. Farklı hastanelerden, cerrahi merkezlerden ve klinik çalışmalardan toplanan büyük ölçekli hasta verileri, algoritmalar kullanılarak analiz edilecek ve komplikasyon risklerini öngören, tedavi sonuçlarını karşılaştıran ve en uygun klinik yaklaşımları öneren rehberlik sistemleri oluşturulacaktır.Klinik karar alma süreçlerinin yalnızca deneyime dayalı olarak değil, aynı zamanda bilimsel verilere dayalı öngörü modellerine de dayanmasını sağlayacaktır (Li ve ark.., 2025; Pandian ve Brenner, 2025; Ma ve ark.., 2024; Luo ve ark.., 2025; Chen ve ark.., 2021).

Sonuç olarak, trakeobronşiyal yaralanma yönetimi artık cerrahın deneyimine dayanmanın yanı sıra ileri teknolojilerin, multidisipliner ekiplerin ve veri odaklı sistemlerin iş birliğiyle planlanan bütünsel bir klinik sürece dönüşecektir. Gelişmiş görüntüleme yöntemleri, yapay zekâ tabanlı tanı algoritmaları, robotik cerrahi ve biyoteknolojik onarım stratejileri sayesinde, trakeobronşiyal yaralanmalar gelecekte daha düşük mortalite ve daha yüksek fonksiyonel başarı ile tedavi edilebilecektir. Bu dönüşüm, tıpta teknolojik ilerlemelerle birlikte, aynı zamanda hasta güvenliği, kişiselleştirilmiş tedavi ve etik sorumluluğun yeniden tanımlanmasını da beraberinde getirmiş olacaktır. Trakeobronşiyal yaralanmaların tanıdan tedaviye uzanan seyri, modern tıbbın dijital çağda ulaştığı inovasyonun güçlü bir yansımasıdır.

KAYNAKLAR

Aliev, D., Metelmann, I., Keller, M., Zeidler, S., Prasse, G., Steinert, M., & Krämer, S. (2024). Tracheobronchial injury after blunt thoracic trauma—lessons to learn in diagnosis, treatment, and postoperative care: a case series. Journal of Thoracic Disease, 16(9), 6237.

Alnemare, A. K. (2024). Age-specific differences in Laryngotracheal trauma characteristics: A retrospective study of clinical profiles, outcomes, and mortality risk. Journal of Clinical Medicine, 13(12), 3508.

Altinok, T., & Can, A. (2014). Management of tracheobronchial injuries. The Eurasian journal of medicine, 46(3), 209.

Anggita, D., Wiriansya, E. P., Santoso, A., & Putrawan, H. A. (2024). Persistent Air Leak. Jurnal Respirologi Indonesia, 44(2), 161-169.

Antonescu, I., Mani, V. R., & Agarwal, S. (2022). Traumatic injuries to the trachea and bronchi: a narrative review. Mediastinum, 6, 22.

Banki, F., Estrera, A. L., Harrison, R. G., Miller III, C. C., Leake, S. S., Mitchell, K. G., ... & Kaiser, L. R. (2013). Pneumomediastinum: etiology and a guide to diagnosis and treatment. The American Journal of Surgery, 206(6), 1001-1006.

Berrocal, T., Madrid, C., Novo, S., Gutiérrez, J., Arjonilla, A., & Gómez-León, N. (2004). Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. Radiographics, 24(1), e17-e17.

Boutros, J., Marquette, C. H., Ichai, C., Leroy, S., & Benzaquen, J. (2022). Multidisciplinary management of tracheobronchial injury. European Respiratory Review, 31(163).

Brand-Saberi, B. E., & Schäfer, T. (2014). Trachea: anatomy and physiology. Thorac Surg Clin, 24(1), 1-5.

Charya, A. V., Holden, V. K., & Pickering, E. M. (2021). Management of life-threatening hemoptysis in the ICU. Journal of thoracic disease, 13(8), 5139.

Chen, Z., Zhang, Y., Yan, Z., Dong, J., Cai, W., Ma, Y., ... & He, J. (2021). Artificial intelligence assisted display in thoracic surgery: development and possibilities. Journal of Thoracic Disease, 13(12), 6994.

Chen, C., Tang, F., Herth, F. J., Zuo, Y., Ren, J., Zhang, S., ... & Li, S. (2024). Building and validating an artificial intelligence model to identify tracheobronchopathia osteochondroplastica by using bronchoscopic images. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 18, 17534666241253694.

Chu, C. P. W., & Chen, P. P. (2002). Tracheobronchial injury secondary to blunt chest trauma: diagnosis and management. Anaesthesia and intensive care, 30(2), 145-152.

Dogrul, B. N., Kiliccalan, I., Asci, E. S., & Peker, S. C. (2020). Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. Chinese journal of traumatology, 23(03), 125-138.

Duggan, J., Rodriguez, G., Peters, A., Antevil, J., & Trachiotis, G. (2024). Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in trauma: a narrative review. Video-Assisted Thoracic Surgery, 9.

Evans, D., McGlashan, J., & Norris, A. (2015). Iatrogenic airway injury. BJA Education, 15(4), 184-189.

Fazlin Mohd Jailaini, M., Jazman Che Rahim, M., Aireene Wan Ahmed, W., Farid Abdull Wahab, S., Faisal Abdul Hamid, M., & Zara Mohammad Nasseri, F. (2024). The role of upper airway ultrasonography in tracheal necrosis diagnosis: a case report. The Ultrasound Journal, 16(1), 35.

Finkbeiner, W. E. (1999). Physiology and pathology of tracheobronchial glands. Respiration physiology, 118(2-3), 77-83.

Gáti, N., Kassai, T., Prokopp, T., Vizi, A., & Hetthéssy, J. (2021). Pediatric tracheal injuries: report on 5 cases with special view on the role of bronchoscopy and management. Injury, 52, S63-S66.

Gill, T. K., Loo, G. H., Muthkumaran, G., & Kosai, N. R. (2025). Posterior membranous tracheal injury during mckeown oesophagectomy. A case report with literature review. Frontiers in Oncology, 15, 1560437.

Grewal, H. S., Dangayach, N. S., Ahmad, U., Ghosh, S., Gildea, T., & Mehta, A. C. (2019). Treatment of tracheobronchial injuries: a contemporary review. Chest, 155(3), 595-604.

Grillo, H. C. (2004). Tracheal and bronchial trauma. Surgery of the trachea and bronchi. London BC Hamilton Inc, 271-90.

Grover, F. L., Ellestad, C., Arom, K. V., Root, H. D., Cruz, A. B., & Trinkle, J. K. (1979). Diagnosis and management of major tracheobronchial injuries. The Annals of thoracic surgery, 28(4), 384-391.

Hagberg, C., Georgi, R., & Krier, C. (2005). Complications of managing the airway. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 19(4), 641-659.

Heimer, J., Gascho, D., Thali, M. J., & Schweitzer, W. (2018). Thoracic trauma in fatal falls from height—Traumatic pneumopericardium correlates with height of fall and severe injury. Forensic Science, Medicine and Pathology, 14(2), 188-193.

Hyde, D. M., Hamid, Q., & Irvin, C. G. (2009). Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 124(6), S72-S77.

Johnson, C. M., Luke, A. S., Jacobsen, C., Novak, N., & Dion, G. R. (2022). State of the science in tracheal stents: a scoping review. The Laryngoscope, 132(11), 2111-2123.

Johnson, S. B. (2008). Tracheobronchial injury. In Seminars in thoracic and cardiovascular surgery (Vol. 20, No. 1, pp. 52-57). WB Saunders.

Kikuchi, K., Suzuki, K., Sugo, K., Tomita, Y., Shimada, T., Eiraku, M., ... & Dohi, K. (2025). Successful Conservative Treatment of Tracheobronchial Injury as a Complication After Emergency Tracheal

Intubation in an Infant: A Case Report. The American Journal of Case Reports, 26, e947693.

Kiser, A. C., O'Brien, S. M., & Detterbeck, F. C. (2001). Blunt tracheobronchial injuries: treatment and outcomes. The Annals of thoracic surgery, 71(6), 2059-2065.

Kole, C., Vailas, M., Koliakos, N., & Schizas, D. (2021). Thoracic trauma. In Emergency Medicine, Trauma and Disaster Management: From Prehospital to Hospital Care and Beyond (pp. 223-239). Cham: Springer International Publishing.

Lee, D. H., Driver, B. E., Prekker, M. E., Puskarich, M. A., Plummer, D., Mojica, E. Y., ... & Reardon, R. F. (2022). Bronchoscopy in the emergency department. The American Journal of Emergency Medicine, 58, 114-119.

Leivaditis, V., Karamouzos, V., Aretha, D. N., Mplani, V., Papatriantafyllou, A., Prokakis, C., ... & Mplani Sr, V. (2025). Spiral Bronchial Rupture in a Young Trauma Patient: Critical Role of Bronchoscopy and Surgical Precision. Cureus, 17(2).

Li, H., Zhen, N., Lin, S., Li, N., Zhang, Y., Luo, W., ... & Luo, G. (2025). Deployable machine learning-based decision support system for tracheostomy in acute burn patients. Burns & Trauma, 13, tkaf010.

Luo, T., Zhang, Y., Xu, B., Zhang, C., Zhang, L. W., Ran, X., & Fu, M. (2025). Non-Intubated versus Intubated Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for the Treatment of Thoracic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Propensity Score-Matched Cohorts. Frontiers in Surgery, 12, 1661466.

Ma, Y., Yue, T., & He, Q. (2024). Tracheal injury following robotic thyroidectomy: A literature review of epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment and 3 case reports. Asian Journal of Surgery, 47(1), 83-88.

Malik, M., Kumar, N., & Dixit, C. P. (2025). Pathophysiology of Respiratory Disorders. In Fundamentals of Veterinary Pathophysiology (pp. 140-151). CRC Press.

Moriwaki, Y., Sugiyama, M., Matsuda, G., Toyoda, H., Kosuge, T., Uchida, K., ... & Suzuki, N. (2005). Usefulness of the 3-dimensionally reconstructed computed tomography imaging for diagnosis of the site of tracheal injury (3D-tracheography). World journal of surgery, 29(1), 102-105.

Moser, J. B., Stefanidis, K., & Vlahos, I. (2020). Imaging evaluation of tracheobronchial injuries. Radiographics, 40(2), 515-528.

Nevzghoda, O., Nevzghoda, A., Rak, L., Zhykovskiy, V., & Ivaskevych, Y. (2024). Thoracic Trauma: Diagnosis and Treatment. SSP Modern Pharmacy and Medicine, 4(3), 1-14.

Pandian, V., & Brenner, M. (2025). Tracheostomy in the Digital Age: How Artificial Intelligence and Immersive Technologies Are Redefining Airway Care. Tracheostomy: Official Journal of the Global Tracheostomy Collaborative, 2(1), 5-14.

Phalen, R. F., & Oldham, M. J. (1983). Tracheobronchial airway structure as revealed by casting techniques. American Review of Respiratory Disease, 128(2P2), S1-S4.

Polireddy, K., Hoff, C., Kinger, N. P., Tran, A., & Maddu, K. (2022). Blunt thoracic trauma: role of chest radiography and comparison with CT—findings and literature review. Emergency Radiology, 29(4), 743-755.

Pruitt Jr, B. A., Erickson, D. R., & Morris, A. (1975). Progressive pulmonary insufficiency and other pulmonary complications of thermal injury. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 15(5), 269-379.

Remy, J., Remy-Jardin, M., Artaud, D., & Fribourg, M. (1998). Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. European radiology, 8(3), 335-351.

Ravikumar, N., Ho, E., Wagh, A., & Murgu, S. (2023). The role of bronchoscopy in the multidisciplinary approach to benign tracheal stenosis. Journal of Thoracic Disease, 15(7), 3998.

Richardson, J. D., Miller, F. B., Carrillo, E. H., & Spain, D. A. (1996). Complex thoracic injuries. Surgical Clinics of North America, 76(4), 725-748.

Rieth, A., Varga, E., Kovács, T., Ottlakán, A., Németh, T., & Furák, J. (2021). Contemporary management strategies of blunt tracheobronchial injuries. Injury, 52, S7-S14.

Salik, I., Vashisht, R., Sharma, S., & Abramowicz, A. (2024). Bronchopleural fistula. StatPearls.

Scaglione, M., Romano, S., Pinto, A., Sparano, A., Scialpi, M., & Rotondo, A. (2006). Acute tracheobronchial injuries: impact of imaging on diagnosis and management implications. European journal of radiology, 59(3), 336-343.

Schachner, E. R., Lawson, A. B., Martinez, A., Grand Pre, C. A., Sabottke, C., Abou-Issa, F., ... & Spieler, B. (2025). Perspectives on lung visualization: three-dimensional anatomical modeling of computed and micro-computed tomographic data in comparative evolutionary

morphology and medicine with applications for COVID-19. The Anatomical Record, 308(4), 1118-1143.

Schneider, T., Storz, K., Dienemann, H., & Hoffmann, H. (2007). Management of iatrogenic tracheobronchial injuries: a retrospective analysis of 29 cases. The Annals of thoracic surgery, 83(6), 1960-1964.

Singh, S. (2023). Respiratory symptoms and signs. Medicine, 51(10), 684-692.

Smith, E., & Somayaji, D. (2023). Data Trauma: A Concept Analysis. CIN: Computers, Informatics, Nursing, 10-1097.

Sood, V., Green, G. E., Les, A., & Ohye, R. G. (2021). Advanced therapies for severe tracheobronchomalacia: a review of the use of 3D-printed, patient-specific, externally implanted, bioresorbable airway splints. In Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual (Vol. 24, pp. 37-43). WB Saunders.

Wanek, S., & Mayberry, J. C. (2004). Blunt thoracic trauma: flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. Critical care clinics, 20(1), 71-81.

Wang, T. J., Ali, I., Rai, S., & Murray, N. (2025). Imaging of tracheobronchial and laryngeal injuries. Emergency Radiology, 32(3), 457-461.

Welter, S., & Essaleh, W. (2020). Management of tracheobronchial injuries. Journal of thoracic disease, 12(10), 6143.

Zaian, S. A., Abd-Allatif, N. A., & Saker, L. K. (2021). Role of multidetector computed tomography in evaluation of chest trauma. Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls, 5(4).

Zhang, H., Han, X., & Zhang, L. (2018). Tracheobronchial Histology, Anatomy, and Physiology. In Airway Stenting in Interventional Radiology (pp. 1-14). Singapore: Springer Singapore.

ORTOPEDİ AMELİYATLARINDA CERRAHİ ROBOTUN YERİ

Rıdvan Oğuz KARA

- Kurum Bilgisi: Gölbaşı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0004-9761-7492
- Mail: ridvanoguzkara@gmail.com

GİRİŞ

Ortopedi' de birçok endikasyonda çeşitli ameliyatlar yapılmaktadır. Teknolojik gelişmeler hayatımızın her alanına dokunduğu gibi ameliyathaneye de dokunmaktadır. Günümüzde popülaritesi giderek artan robotik cerrahi uygulamalar ortopedide giderek artmaktadır. Robot, diz ve kalça osteoartritinde artroplasti uygulamalarında kullanılmaktadır. Artroplasti dışındaki ortopedik ameliyatlarda şimdilik uygulanmamaktadır.

Osteoartrit en sık görülen kronik eklem hastalığıdır (Zhang & Jordan, 2010). Diz ve kalça osteoartritinin ileri evrelerinde artroplasti ameliyatı ile hastaların ağrıları azalır ve günlük yaşama tekrar katılabilirler. Osteoartrit hastaları; giderek artan ağrı ile hareket kabiliyetlerinde azalma, yaşam kalitesinde düşüş yaşamaktadır. İleri evre osteoartritte, son 40 yılda popüler olan ve giderek gelişmekte olan artroplasti ameliyatları ile hastaların ağrıları azalmakta, hareket kabiliyetleri ve yaşam kaliteleri artmaktadır.

Diz ve Kalça Osteoartriti

Diz osteoartritinde Kellgren-Lawrence (KL) derecelendirme sistemi kullanılır (Jang, Lee & Ju, 2021). Evre 3 ve 4 ileri osteoartrit kabul edilir ve artroplasti uygulanmaktadır. Cerrahi kararı alırken fizik muayene, hastanın öyküsü ve tek ayak üzerinde çekilmiş 2 yönlü anteroposterior(ap) (Şekil 1) ve lateral grafiler kullanılır. Hasarlı kompartmana göre parsiyel veya total diz artroplastisi uygulanabilir. Parsiyel diz artroplastisinde medial veya lateral kompartmandaki hasarlı tibia ve femur kesileri sonrası femoral, tibial komponent ve polietilen insert uygulanır. Total diz protezinde (Şekil 2) hasarlı femur ve tibia kesileri sonrası uygun femoral ve tibial komponent ile polietilen insert yerleştirilir. Patellanın durumuna göre patellada değiştirilebilir (Cherian et al., 2014). Geçmişte diz protezi ameliyatlarında çimentosuz komponentler de kullanılırken günümüzde çimentolu komponentler tercih edilmektedir (Irmola, 2021). Uygun endikasyonlarda uygulanan ameliyatlarda hasta memnuniyeti çok yüksektir. Yapılan çalışmalarda ağrı skorları ve hareket fonksiyonlarının ameliyat öncesi döneme göre ciddi şekilde iyileştiği görülmüştür. Her ameliyatta olduğu gibi diz artroplastisi ameliyatında ameliyatın başarısı, cerrahın tecrübesi, protezin kalitesi ve hastanın ameliyat sonrası rehabilitasyonuna bağlıdır. Son yıllarda patellofemoral eklem için de implantlar üretilmiştir ancak bu artroplasti ameliyatı sadece robot ile mümkündür.



Şekil 1. Gonartroz diz ap x-ray



Şekil 2. Total diz protezi ap x-ray

Kalça osteoartritinin ileri evrelerinde (Şekil 3) total kalça protezi uygulanmaktadır. Cerrahi kararı alırken hastanın kasık bölgesindeki ağrı, fizik muayene ve ap pelvis grafisi kullanılır. Ameliyat sonrası hastaların memnuniyet oranları %98 kadar yüksektir. Hasarlı kıkırdak ve kemik dokusu çıkartılır, asetabular komponent ve femoral komponent uygun bir baş ve polietilen insert ile yeni kalça eklemini oluşturur. Femoral komponent, femurun durumuna göre çimentolu veya çimentosuz olacak şekilde seçilebilir (Petis, 2015).



Şekil 3. Koksartroz pelvis ap x-ray

Robotik Cerrahi

Öncelikle robotik sistemler kendi başına ameliyat yapmamaktadır. Robot ameliyatımızı kolaylaştırmak ve daha iyi sonuçlar almak için oluşturulmuş bir sistemdir, insan hatalarını en aza indirip en iyi dizilimi sağlamak amaçlanmıştır. 1990'lı yıllarda ilk olarak ortaya çıkan robotik sistemler total kalça protezi ve total diz protezi ameliyatlarında kullanılmış ancak artan ameliyat süreleri, maliyetler ve komplikasyonlarla ilgili endişeler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (Banerjee, 2016). Günümüzde ilerleyen teknoloji ve her geçen gün artan artroplasti sayısı ile artroplastiyi daha iyi hale getirmek için robotik sistemler tekrar popüler hala gelmiştir.

Robot yardımlı diz artroplastisinde, cerrah ameliyat öncesi hastaya en uygun implant boyutlarını, insert kalınlığını, protezin kemik üzerindeki kesin konumlarını belirleyebilir. Bazı sistemler ameliyat öncesi Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile ameliyat öncesi planlamasını yapar, bazı sistemler ameliyat içerisinde belirlenen kemik noktalarını robota tanıtarak bu işlemi gerçekleştirir. Cerrah ameliyata girmeden, kemik kesilerini, implant boylarını belirlemiş olur. Konvansiyonel cerrahide kesi guidelarını cerrah kendisi yerleştirirken, robotik yardımlı cerrahide robot kendisi yerleştirmektedir. Cerrah intraoperatif robot tarafından yönlendirilmeyecek ek dengeleme adımları gerekebileceğini bilmelidir (Stulberg & Zadzilka, 2021).

Robotik diz artroplastisinin öğrenme eğrisi 10-20 vaka arası değişmektedir. Öğrenme eğrisi, vakanın robotik bölümüne ayrılan cerrahi süre ile ilişkiliydi ve bu süre her vaka daha kısalıp optimize olmaktadır. (8) Robotik diz artroplastisinde, tüm protezler aynı robot ile yapılamamaktadır, her firma robotunu sadece kendi ürettiği protezlerin uygulanabileceği şekilde tasarlamıştır. Robot ile unikompartmantel diz protezi, total diz protezi ve bazı robotlarda patellofemoral implant uygulanabilmektedir. Bir meta-analizde robotik total diz protezlerinin konvansiyonel total diz protezlerine kıyasla daha üstün postoperatif anatomik ve mekanik hizalama sağladığını göstermektedir. Ancak, fonksiyonel ve klinik sonuçlar ile komplikasyon oranları iki yöntem arasında benzer bulunmuştur (Mahure et al., 2022). Tüm robot sistemlerinde, veriler sistemlerin geliştirilmesi için toplanmakta olup gelecekte yapılacak büyük ölçekli araştırmalar yol gösterici olacaktır.

Total kalça artroplastisi uygulamasında, asetabular komponentin yerleştirilmesi sırasında açısal problemler olabilmektedir. Robotik yardımlı kalça protezi, komponenti planladığımız açıda implanta etme imkânı sunar. Asetabulumu planladığımız açıda rimerize (Şekil 4) etmemize yardımcı olur

ve orijinal komponenti istediğimiz açıda implante etmemizi sağlar ve her aşamada dereceleri robotun bilgilendirici ekranında görebiliriz. Total kalça protezi uygulamasında robotik sistemlerin büyük çoğunluğu hastanın supin pozisyonda yatırılmasını gerektirmekte olup, bu nedenle anterior ve lateral yaklaşım kullanılmaktadır. Bir kohort çalışmada robotik total kalça artroplastisi, komponent konumlandırma doğruluğunda ve fonksiyonel sonuçta iyileşme ile ilişkilendirilmiş, ancak kısa ve orta vadeli takipte komplikasyon oranlarında veya sağ kalımda konvansiyonel yöntemle arasında bir fark gözlenmemiştir (Alrajeb et al., 2023; Ng et al., 2021).



Şekil 4. Maket üzerinde asetabulumun robotik cerrahi ile hazırlanması

SONUÇ

Özetle artroplastiyi en iyi hale getirmek için çıkan bu robotik sistemlerin radyolojik olarak implantı daha iyi yerleştirmemize yardımcı olmaktadır, ancak kısa ve orta vadede klinik ve fonksiyonel sonuçlarda konvansiyonel yöntemlerle arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm merkezlerde bulunmayan robotik sistemler, operasyon süresini öğrenme eğrisine bağlı olarak uzatmakta ve ekstra bir maddi yük getirmektedir. Unutmamak gerekir ki robotun amacı artroplasti cerrahının ameliyatı en iyi

şekilde gerçekleştirmesini sağlamaktır. İlerleyen yıllarda maliyetin düşmesi ve robotun geliştirilip, yaygınlaşmasıyla robotik cerrahinin her artroplasti hekimi tarafından öğrenilmesi ve gerektiğinde kullanılması gerekecektir.

KAYNAKLAR

Alrajeb R, Zarti M, Shuia Z, Alzobi O, Ahmed G, Elmhiregh A. Robotic-assisted versus conventional total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 2023 Dec 22;34(3):1333–43.

Banerjee S, Cherian JJ, Elmallah RK, Pierce TP, Jauregui JJ, Mont MA. Robot-assisted total hip arthroplasty. Expert Rev Med Devices. 2016 Jan 2;13(1):47–56.

Cherian JJ, Kapadia BH, Banerjee S, Jauregui JJ, Issa K, Mont MA. Mechanical, Anatomical, and Kinematic Axis in TKA: Concepts and Practical Applications. Curr Rev Musculoskelet Med. 2014 Jun 27;7(2):89–95.

Irmola T, Ponkilainen V, Mäkelä KT, Robertsson O, W-Dahl A, Furnes O, et al. Association between fixation type and revision risk in total knee arthroplasty patients aged 65 years and older: a cohort study of 265,877 patients from the Nordic Arthroplasty Register Association 2000–2016. Acta Orthop. 2021 Jan 2;92(1):91–6.

Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. Int J Mol Sci. 2021 Mar 5;22(5):2619.

Mahure SA, Teo GM, Kissin YD, Stulberg BN, Kreuzer S, Long WJ. Learning curve for active robotic total knee arthroplasty. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2022 Aug 20;30(8):2666–76.

Ng N, Gaston P, Simpson PM, Macpherson GJ, Patton JT, Clement ND. Robotic arm-assisted versus manual total hip arthroplasty. Bone Joint J. 2021 Jun 1;103-B(6):1009–20.

Petis S, Howard JL, Lanting BL, Vasarhelyi EM. Surgical approach in primary total hip arthroplasty: anatomy, technique and clinical outcomes. Canadian Journal of Surgery. 2015 Apr 1;58(2):128–39.

Stulberg BN, Zadzilka JD. Active robotic technologies for total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg. 2021 Dec 14;141(12):2069–75.

Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. Clin Geriatr Med. 2010 Aug;26(3):355–69.

PEDİATRİK HASTALARDA AYAK VE AYAK BİLEĞİ PATOLOJİLERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Kayhan KARAKUŞ

- Kurum Bilgisi: Radyoloji ABD, Çocuk Radyolojisi BD, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat/TÜRKIYE
- ORCID: 0000-0003-4516-8985
- Mail: drkayhan58@gmail.com

GİRİŞ

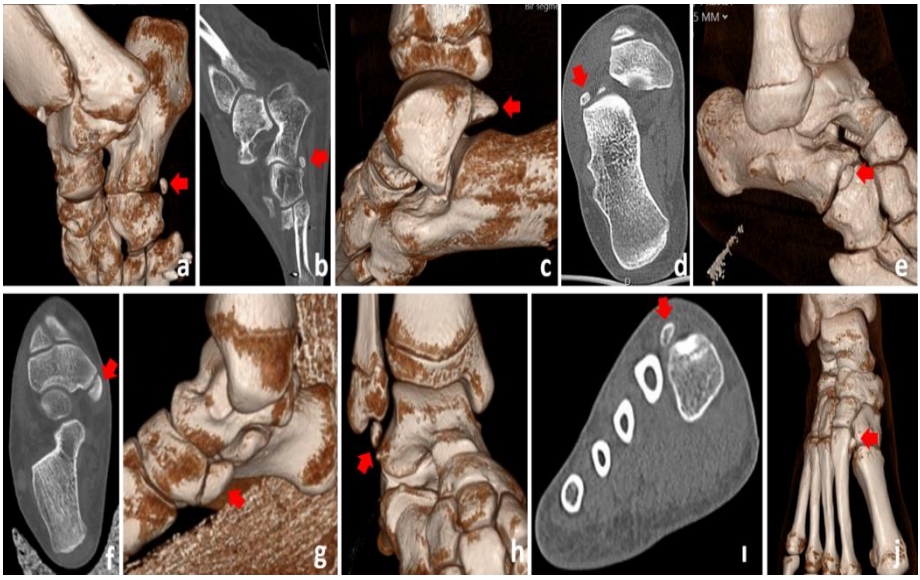
Bu çalışmada, seçilmiş olgular üzerinden, pediatrik hastalarda, ayak ve ayak bileğinde izlenen bazı önemli patolojilerdeki radyolojik bulgular sunulmaktadır.

Aksesuar Kemikler Ve Sesamoidler

Ayak ve ayak bileğinde yaklaşık 15 adet aksesuar kemik bulunmaktadır, genellikle asemptomatiktir. En sık izlenenler; os trigonum(%13), os tibiale eksternum (aksesuar navikuler kemik) (%10) ve os peroneumdur(%10). **Os subtibiale ve os subfibulare;** sekonder ossifikasyon merkezine benzer. Os subfibulare küçük, yuvarlak şekillidir. Semptomatik hastalarda avülsiyon frakturunu dışlamak önemlidir. **Os trigonum;** en büyük aksesuar kemiklerdendir, talus posterioruna kıkırdak bir sinkondrozla bağlıdır, üçgen şeklindedir, 15 mm'ye kadar boyutta olabilir, sıklıkla bilateraldir. Talus posteriorundaki çıkıntı 7-13 yaşta ossifiye olur, bu yapının os trigonum ile füzyonu (Stieda fenomeni) ise ossifikasyondan 1 sene sonra gerçekleşir. %7 -14 olguda füzyon gerçekleşmez. Os trigonum sendromu (posterior talar çıkıntıda fraktur, fleksör hallusis longus tendiniti, posterior tibiotalar impingement) aşırı kullanım(balerin) veya travmaya sekonder gelişir. Tedavide konservatif önlemler yetersiz kalırsa os trigonum cerrahi olarak çıkarılır. **Os talotibiale;** anterior impingement sendromu ile ilişkili olabilir ve nadir izlenir**. Os tibiale eksternum(aksesuar navikuler kemik);** tibialis posterior tendonu (TP) içerisinde veya tendona yapışıktır, naviküler kemiğin posteromedial tuberositesinin arkasında yer alır, sıklıkla bilateraldir (%70). Os navikulare TP tendonu ile naviküler kemiğe bağlanır. Patolojilerinde ağrı ve pes planus izlenebilir. Os navikulare çok büyük boyutta ise TP'yi navikuler kemik medialine displase edebilir. En sık semptomu yürürme, koşma ve ağırlık kaldırmayla artan medial yan ayak ağrısıdır. Aksesuar navikuler kemikler Geist sınıflamasına göre 3 tipe ayrılır, en çok semptomatik olanı tip 2'dir. Semptomatik hastalarda os navikulare cerrahi olarak çıkarılıp, TP normal yerine yerleştirilir. **Os peroneum;** küboid tünel öncesinde, peroneus longus tendonu (PLT) içerisindedir. %30 bilateraldir. Peroneal fraktur travmaya bağlı olup PLT yırtığı eşlik edebilir. **Os kalkaneus sekundarius;** anterior kalkaneal çıkıntının aksesuar kemiğidir. %5 sıklıkta izlenir. Anterior kalkaneal proçesteki bifurkat ligament avulsiyon frakturunu taklit edebilir. **Os intermetatarseum;** nadir izlenir, sıklıkla asemptomatiktir, dorsal midfoot ağrısına neden olabilir. Sıklıkla 1. ve 2. metatarsal kemiklerin

bazisi arasında dorsalde izlenir. Serbest, komşu kemikle eklemleşmiş veya füzyone şekilde olabilir (Resim 1).

Halluks sesamoidleri: metatarsal oluklarda, fleksör hallusis brevisin komşuluğunda bulunur. Medial sesamoid daha büyüktür. Darbeyi emme, 1.metatars başını yükseltme ve fleksör tendonu destekleme fonksiyonu vardır. Sesamoidlerde izlenebilen patolojiler; separesyon(fragmente/bipartite), fraktur, enfeksiyon (sesamoidit), osteokondrit (OCD), AVN (avasküler nekroz) ve artritdir. Separe sesamoid sıklıkla konjenital sebeblidir. Sesamoidit genç sporcularda izlenen, komşu yumuşak dokuda ödemin de eşlik ettiği, separe sesamoidde aşırı kullanıma bağlı skleroz artımıdır. Sesamoid frakturu sıklıkla medial sesamoidde izlenir, transvers seyirlidir ve travmadan daha çok stres frakturune bağlıdır. Sesamoidit travma ile ilişkiliyken, OCD ve AVN ise fragmentasyon ve stres frakturu ile ilişkilidir. Artrit geç evrede izlenir, eklem kıkırdağında erozyon, loose body ve osteofitler vardır. Valgus deformitesinde sesamoidlerde dislokasyon izlenebilir. Sesamoid ve aksesuar kemikler sıklıkla tendonlar içerisinde veya komşuluğunda izlenir. Varyasyonel yapılar olsalarda ciddi tendon patolojilerine ve hatta artrite eşlik edebilirler (Kobashi ve ark., 2010).

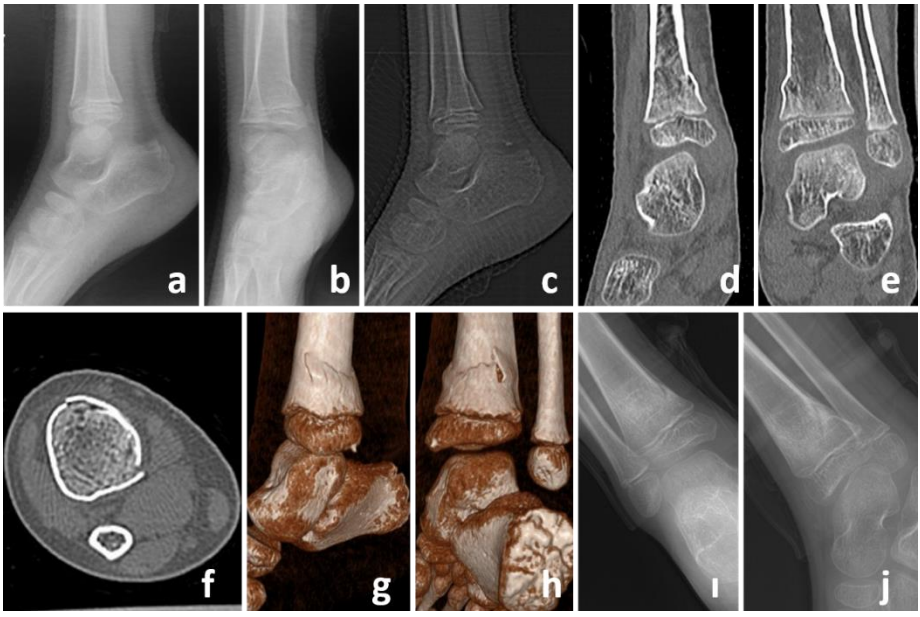


Resim 1. Ayak-ayak bileğine yönelik kemik penceresinde elde olunmuş BT ve 3 boyutlu volüm rendering BT'de aksesuar kemikler gösterilmektedir; **(a)** ve **(b)** os peroneum, **(c)** os trigonum, **(d)** ve **(e)** os kalkaneus sekundarius, **(f)** ve **(g)** os navikulare, **(h)** os subfibulare, **(ı)** ve **(j)** os intermetatarseum.

Ayak Bileği Frakturleri

Çocuklarda fiz hattını(büyüme plağını) ilgilendiren frakturler distal radiusu takiben ikinci sıklıkta ayak bileğinde izlenir, sınıflandırmada Salter-Harris(SH) sınıflaması kullanılır. 8-15 yaş erkeklerde sıktır. Radyolojik değerlendirme direkt grafi ile yapılır. BT inceleme ayrışma miktarını belirlemede ve cerrahi planlamada oldukça faydalıdır. Kendi klinik gözlemlerime dayanarak ayak bilek frakturlerinin tanısında ve preoperatif değerlendirmede BT incelemenin daha fazla katkı sağladığını düşünmekteyim. Direkt grafi ve BT ile saptanamayan okkult frakturlerin tanısında, fiz hattındaki erken kapanma düzeyinin belirlenmesinde, kemik iliği ödemi ve yumuşak doku değişikliklerinin belirlenmesinde MRG faydalıdır. İnstabil ve 2 mm'den fazla ayrışma gösteren frakturlerde cerrahi tedavi yapılır. Fraktur lokalizasyonları; ayak bilek, lateral malleol, medial malleol, tibia distali olup sıklık yüzdesi sırayla; 7.7, 3.3, 0.9 ve 3'tür. Epifiz ossifikasyon merkezi distal tibiada 3-10 ay, distal fibulada 9-22 ay arasında izlenir. Distal tibiadaki fiz hattı kızlarda 12-15, erkeklerde 15-18 yaşta kapanır. Distal tibial fiz hattında tam kapanmadan önce yaralanma olması durumunda etkilenmiş ekstremitede kısalık izlenir. Tillaux ve triplan kırıklarda fiz hattı zaten kapanmak üzere olduğu için ekstremitede kısalık beklenmez. Çocuklarda distal fibulada avulsiyon frakturunu taklit eden sekonder ossifikasyon merkezi vardır. Ergenlerde fibular büyüme proksimalde baskındır. Ayak bileği frakturlerine proksimal fibuler, 5. Metatarsal ve midfoot frakturleri eşlik edebilir. SH sınıflaması; tip1'de fiz hattında hafif genişleme/ayrışma, tip 5'te fiz hattında daralma(crush injuri), fiz hattındaki fraktur tip 2'de metafize, tip 3'te epifize, tip 4'te metafiz-epifize uzanım göstermektedir. En sık SH-2 izlenir. SH-1 ve SH-2'nin prognozu iyidir. Medial malleolde adduksiyon mekanizmasına bağlı izlenen SH-3 ve SH-4 frakturlerinde (McFarland frakturu) 2 mm'den fazla ayrışma ve cerrahi tedavide 24 saatten fazla gecikme büyüme(fiz) plağında duraksama riski taşır. Distal tibial epifiz anterolateralinin izole SH-3 tipi frakturleri (Tillaux frakturu), gençlerde distal fiz hattının henüz füzyone olmamış kısmının etkilendiği, fibuler frakturle beraber olabilen, dış rotasyon zorlamasına bağlı anterior tibiofibuler ligamentin avulsiyon frakturudur. 10-16 yaş çocuklarda, fiz hattının asimetrik kapanma gösterdiği evrede, distal tibial fiz hattında, SH-2 ve SH-3 mikst frakturu şeklinde izlenen, her 3 ortogonal düzlemi de etkilemiş frakturler, triplan frakturleri olarak isimlendirilir. Distal fiz hattında kapanma santralden başlar, en son lateral kesimi kapanır. Triplan frakturler ise en sık lateral kesimde izlenir. Sindesmoz yaralanması da ayak bilek

frakturlerine eşlik edebilir. Ayak bilek frakturlerinin tedavisinde amaç açısal deformitenin, ekstremite uzunluk farklılıklarının, posttravmatik artritin önlenmesi ve fonksiyonel bütünlüğün sağlanmasıdır. Fiz hattını ilgilendiren frakturlerde ayrışma derecesi ve deplesman değerlendirilmelidir. Fiz hattı ayrışmalarında araya normal periosteal dokunun herniye olabileceği dikkate alınmalıdır. Ayak bilek frakturlerinde tedavi sonrası anatomik ve fonksiyonel bütünlük, normal kemik dizilim durumu, kaynaşma düzeyi kontrol direkt grafiler ile takip edilmelidir. Ayak bilek frakturlerinde erken evre komplikasyonlar; kompartman sendromu, refleks sempatik distrofi, enfeksiyon, nörovasküler yaralanma ve alçıya bağlı komplikasyonlar iken geç evre komplikasyonlar; osteonekroz, fiz hattında erken kapanma, malunion, disunion ve artrofibrozisdir. Fiz hattını kateden tespit materyalleri mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır, aksi halde büyümede duraklama kaçınılmazdır (Resim 2) (Ertürk ve ark., 2019).



Resim 2. Yüksekten düşme hikayesi olan 9 yaş erkek hastada sağ tibia distal diyafizometafizer bölgede, fiz hattı ile ilişkisiz, nondeplese fraktur. **(a)** Lateral ve **(b)** AP direkt grafi, **(c)** BT skenogram, **(d)** sagital, **(e)** koronal ve **(f)** aksiyal kemik penceresinde BT, **(g)** ve **(h)** 3D volüm rendering BT imajlar, **(ı)** ve **(j)** yaklaşık 1 ay sonra elde olunmuş takip direkt grafiler.

Talus Frakturları

En sık boyun kesiminde izlenir, dorsifleksiyonda zorlama ile ilgilidir. Talus boyun bölgesi frakturlerinde vasküler zedelenme sıktır. Talus boyun frakturlerinde AP, lateral ve oblik (3 yönlü) direkt grafiler yeterlidir. Tanı konulamayan durumlarda veya preoperatif değerlendirmede BT ve MRG yapılabilir. 5 mm'den fazla deplasman gösteren frakturlerde AVN gelişme riski vardır. Çocuklarda internal fiksasyon işleminde vasküler yapılara hasar verilebilir. Postoperatif izlemde direkt grafi faydalıdır. Çocuklarda subkondral bölge kıkırdak yapısında olduğu için fraktur sonrası olası AVN'nin belirlenmesinde MRG ve sintigrafiden faydalanılır. Torsiyonel impaksiyona bağlı gençlerde de erişkinlerdekine benzer şekilde talar domda osteokondral defekt (OCD) sık izlenebilir. OCD tanısında DG genellikle yetersiz kalır bu durumda BT veya MRG yapılabilir (Aksoy ve ark., 2024).

Kalkaneal Frakturler

Kalkaneus ayağın ilk ossifiye olan kemiğidir. Çocuklarda talusun lateral çıkıntısı küçüktür ve posterior faset yere paraleldir, bu iki özellikten ve çocuğun vücut ağırlığının erişkine göre daha az olmasından dolayı kıkırdak kalkaneal yüzeye uygulanan güç daha az olmaktadır. Kalkaneal fraktur tanısında lateral, aksiyal ve dorsoplantar projeksiyonda DG'ler faydalı olur. Vertebral fraktürler (kompresyon, Burst fx) kalkaneal yaralanmaya eşlik edebilir bu bölgenin de radyolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Çocuklarda kalkaneusun anterior çıkıntısının 10 yaşına kadar DG'de izlenemediğini akılda tutmak faydalıdır. Kalkaneal tuberositasın avulsiyon kırıklarında cerrahi tedavi gerekebilir (Aksoy ve ark., 2024).

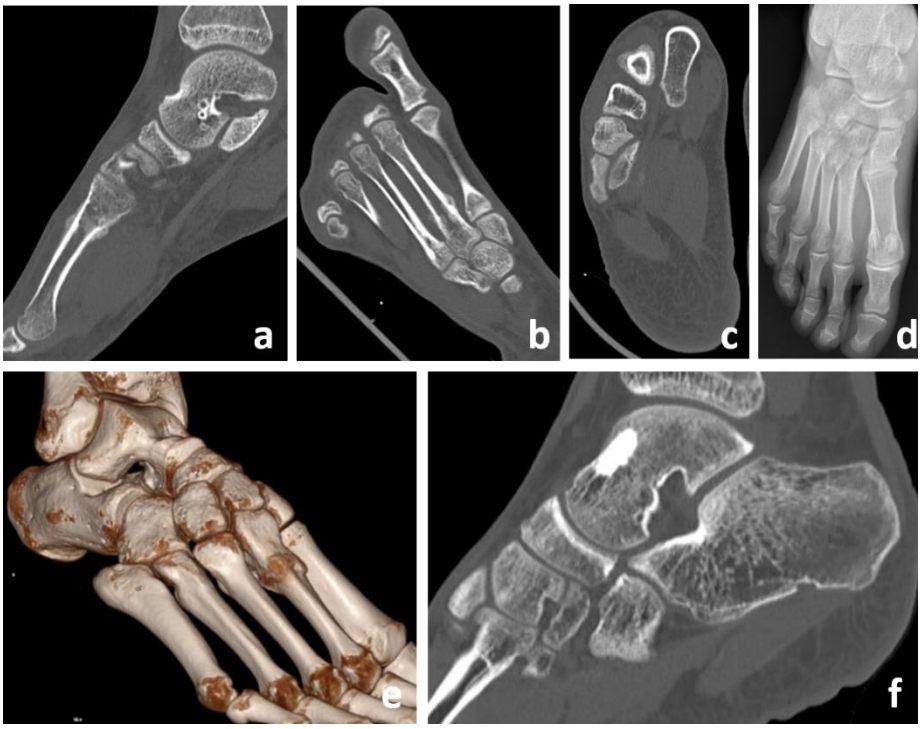
Metatars Frakturleri

Ön ayağa(forefoot) aşırı kuvvet uygulandığında metatars boynunda, direkt darbe ile de matatars şaftında fraktur izlenir. Kompartman sendromu açısından dikkatli olmak gerekir. 5. metatars bazisi frakturleri de sıktır ancak apofizyal ossifikasyon merkezi ve os vesalianum ile karıştırmamak gerekir. 1. ve 5. metatars frakturlerinde cerrahi olarak redüksiyon gerekebilir (Resim 3a-3e) (Aksoy ve ark., 2024).

Sklerotik Kemik Adacığı

İnsidental saptanan, benign, nontouch lezyonlardır. İntramedüller yerleşimde, homojen, dens görünümde, küçük, yuvarlak veya oval lezyonlardır. Komşu kortekste erozyona ve periost reaksiyonuna yol açmaz.

Spiküle konturları olması metastazdan ayrımında faydalıdır. MRG'de tüm sekanslarda hipointens izlenir, çevresinde ödem izlenmez, postkontrast serilerde kontrastlanmaz. Özellikle 1 cm'den küçük lezyonlarda sintigrafide tutulum olmaması da metastaz ve osteosarkomdan ayırt etmede faydalıdır. Bir yılda %50'den fazla boyut artışı olursa biyopsi yapmak gerekir. Ayırıcı tanıda; sklerotik metastazlar, osteid osteoma, osteoblastoma ve düşük dereceli osteosarkom düşünülmelidir (Resim 3f) (Greenspan ve ark., 1991).

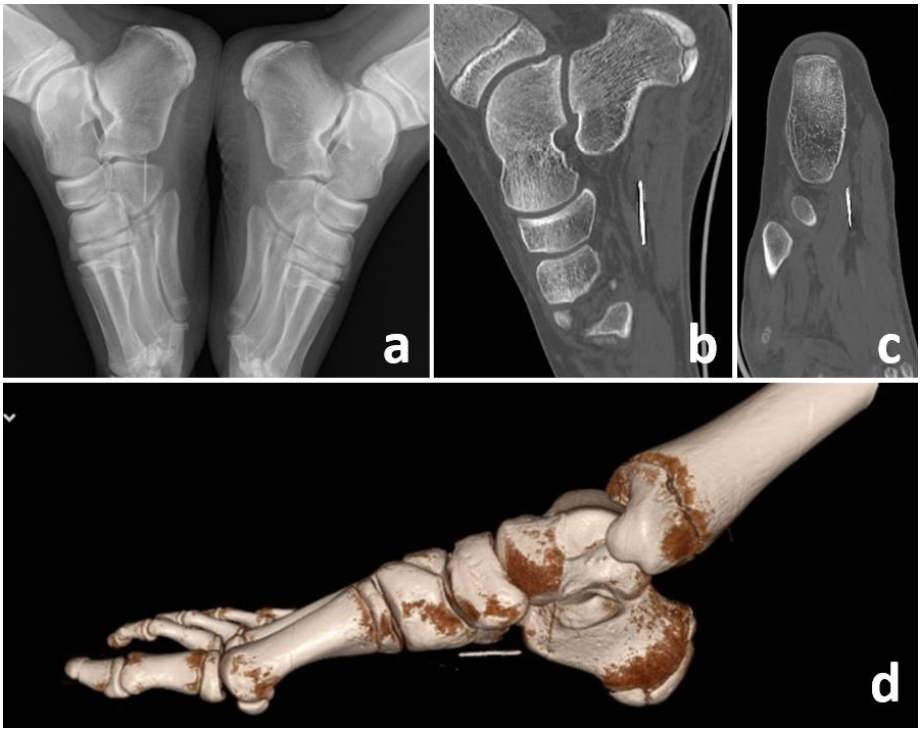


Resim 3. Sağ ayak 2. metatarsta eski iyileşmekte olan nondeplese frakture ait fibroosseöz kallus formasyonu gelişmiş 18 yaşında erkek hasta; **(a)** sagital, **(b)** aksiyal ve **(c)** koronal planda kemik penceresinde elde olunmuş BT, **(d)** direkt grafi, **(e)** 3 boyutlu volüm rendering imajlar. Aynı hastada **(f)** talusta sklerotik kemik adacığı izleniyor.

Yabancı Cisim

Yumuşak dokuda yerleşimli yabancı cisimler içeriğine bağlı olarak toksik olabilir veya enfeksiyona yol açabilir. Bazen yabancı cismi çıkarırken dokuya verilen hasar yabancı cismin kendisine bağlı hasardan daha fazla olabilir. DG özellikle metalik yabancı cisim tanısında faydalı olabilir. DG ile yabancı cisim saptanamazsa US, BT veya MRG yapılabilir. Preoperatif olarak

yabancı cismin yerinin ve özelliklerinin belirlenmesi faydalıdır. Özellikle semptomatik olan yabancı cisimler çıkarılmazsa birkaç hafta içerisinde abse veya fibröz doku gelişimi gibi komplikasyonlara yol açabilir. Tendon kılıfında yerleşen ve üst ekstremitede bulunan iğne gibi ince ve lineer morfolojiye sahip yabancı cisimler diğer yabancı cisimlere göre daha çok migrasyon göstermektedir. Çocuklarda ve derin yerleşimde yabancı cisim bulunan hastalarda ameliyathane şartlarında müdahala etmek faydalıdır. USG eşliğinde yabancı cisim çıkartma işlemi yapılması faydalıdır (Resim 4) (Ozan ve ark., 2005).

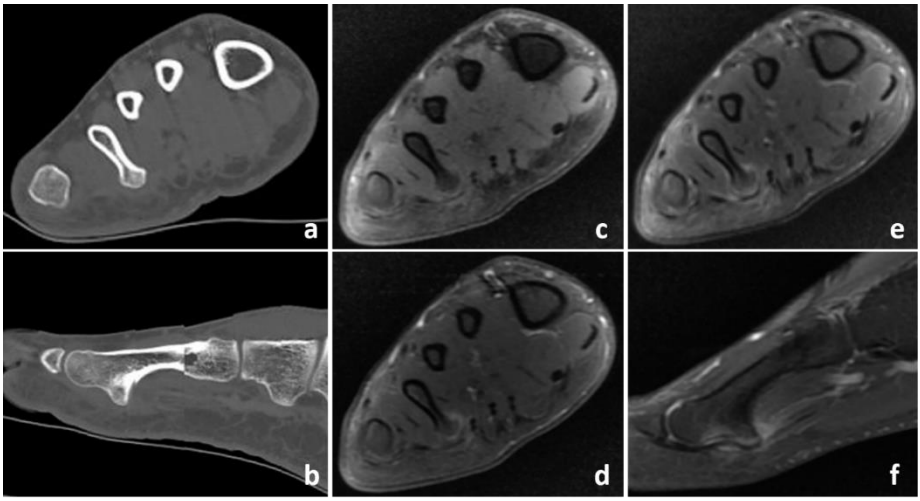


Resim 4. 13 yaş erkek hastada sağ ayak hindfootta plantar yüzde derin kas planları arasında metalik yabancı cisim. **(a)** Direkt grafi, kemik penceresinde elde edilmiş **(b)** sagital ve **(c)** koronal BT, **(d)** 3 boyutlu volüm rendering imajlar.

Osteokondrom(ekzositoz)

En sık izlenen kemik tümörüdür; tüm kemik tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Benign kemik tümörlerinin yaklaşık %50'si osteokondromdur. Displase olmuş büyüme (fizyal) kıkırdağından kaynaklanan gelişimsel kemik yüzey lezyonudur, sık izlenir, benigndir, nonneoplastiktir. Alttaki kemikle kortikomedüller devamlılık gösteren,

kıkırdak kep ile kaplı kemik çıkıntısıdır. Endokondral kemikleşme gösteren kemiklerden çıkar. Öncesinde radyasyona maruziyet olabilir. En sık diz eklemine komşu kemiklerde izlenir, metadiyafizde daha sık yerleşir. Lobule konturlu, sesil veya pedinküle olabilir. Soliter (%80) veya multipl (%20) olabilir. 10-35 yaşta sık izlenir. Deformasyona sebep olabilen, ağrısız sert kitle olarak prezente olur. İskelet maturitesi tamamlanmasına rağmen lezyon büyümeye devam ediyor ve ağrılı ise malign transformasyon (sıklıkla kondrosarkom) açısından anlamlı olabilir. Spontan regrese olabilir. Çocuklarda malign transformasyon gelişmesi nadirdir. Direkt grafi tanısaldır. Tanı net konulamadıysa, ağrı varsa veya komplikasyon düşünülüyorsa MRG yapılır. Kıkırdak kep T2A serilerde parlak izlenir. Lezyonun sapında fraktur gelişirse tanısı zordur, bu durumda T2A serilerde ilgili alanda kemik iliği ödemi saptanabilir. Osteokondrom komşu yapılara bası etkisi yapabilir; komşu yumuşak dokuda iritasyon, inflamasyon ve bazen bursa oluşumu, komşu sinire bası yapıp denervasyon nöriti, komşu vasküler yapılara bası yapıp bazen oklüzyon, AVF (arteriyovenöz fistül) veya psödoanevrizmaya yol açabilir. Vasküler komplikasyonların değerlendirilmesinde BTA (BT anjiografi) ve RDUS (Renkli Doppler US) faydalıdır. Psödoanevrizma varlığında MRG'de faz kodlama yönünde pulsasyon artefaktı izlenebilir. Kıkırdak kepe komşu osteokartilojinöz bileşkede postgadolinyumlu serilerde kontrastlanma artışı izlenebilir, kıkırdak kepte kontrastlanma artışı değişkendir. Malign transformasyonu belirlemede kemik sintigrafisi ve FDG PET faydalı olabilir. Herediter multipl ekzositoz (HME) ve soliter osteokondromda malign transformasyon oranı sırasıyla %5-11 ve %1'den az şeklindedir. HME hastalarına sıklıkla on yaşında tanı konur. İskelet maturitesi sağlanmış bir hastada kıkırdak kep kalınlığı 2 cm'nin üstündeyse malignite olasılığı daha yüksektir. HME'de metadiyafizer bölge genişlemesi tipiktir. Saplı osteokondromların komşu eklemin ters yönüne yönlenmeleri tipiktir. Kondroid kepteki kalsifikasyon bazen direkt grafide izlenebilir. Özetle osteokondrom tanısında direkt grafi, yumuşak doku bası bulgularının belirlenmesinde MRG (T2FS/STIR, nadirende kontrastlı seri) faydalıdır. Osteokondrom ayırıcı tanısında parosteal osteosarkom, miyozitis ossifikans, periosteal kondrom vardır. Semptomatik olgularda ve iskelet maturasyonu sonrası lezyonun büyümeye devam ettiği olgularda cerrahi tedavi yapılır (Resim 5) (Douis ve ark., 2012).



Resim 5. 4. metatars distalde plantar yüzde yerleşimli osteokondromu olan 17 yaşında erkek hasta. **(a)** koronal ve **(b)** sagital düzlemde kemik pencerede elde olunmuş kontrastsız BT, **(c)** koronal T1FS, **(d)** koronal PDFS, **(e)** koronal kontrastlı T1FS ve **(f)** sagital kontrastlı T1FS MR imajlarda 4. metatars distal diafizometafizer bileşkede plantar yüze doğru uzanım gösteren, kemik korteks ve medullası ile devamlılığı bulunan, kemik ekzositoz dikkati çekmektedir. Tanımlı lezyonda PDFS serilerde hiperintens izlenen postkontrast serilerde hafif kontrast tutulumu gösteren milimetrik kalınlıkta hilal şeklinde kıkırdak kep vardır.

Displaziya Epifizyalis Hemimelika (DEH) (Trevor-Fairbank Hastalığı)

Epifizyal kıkırdakta aşırı büyüme ile prezente olan, epifiz ve epifiz eşdeğeri yapılarda (patella, kalkaneus, talus, karpal kemikler, femoral trokanterler, iskium, pubis ve çoğu apofiz) izlenen osteokondromdur. Tek bir ekstremitede birden fazla eklem aynı anda etkilenir (hemimeli) ancak lateral veya medial yüzden sadece birisi etkilenir, medial taraf daha sık tutulur. Alt ekstremite (özellikle ayak-ayak bileği) tutulumu üst ekstremiteye göre 3 kat daha sıktır. Semptomlar epifiz lezyonu boyutu ve konumuna bağlıdır. Ayrıca DEH'te fizyal bar oluşumu izlenebilir. Tutulduğu kesimde mekanik semptomlar yanısıra eklemde ağrısız deformitelere ve hareket kısıtlılığına yol açabilir (Resim 6). DEH'te tarsoepifizyal aklazi (Trevor s) ve alt ekstremitede aynı taraf epifizlerin etkilenmesi (Fairbank s) ikisi birlikte izlenir (Degnan ve ark., 2018).



Resim 6. Trevor Fairbank (displazi epifizyalis hemimelika) hastalığı bulunan 8 yaşında erkek hastada sağ ayak-ayak bileğine yönelik; **(a)** direkt grafi, kemik pencerede elde olunmuş **(b)** koronal, **(c)** sagital ve **(d)** aksiyal BT, **(e)** ve **(f)** BT'den elde olunmuş 3D volüm rendering imajlar, **(g)** T1 ağırlıklı sagital, **(h)** PDFS aksiyal, **(ı)** STIR sagital, **(j)** postkontrast T1 ağırlıklı aksiyal, **(k)** PDFS koronal ve **(l)** prekontrast T1 aksiyal MR imajlar elde olunmuş.

İntraosseöz Lipom (İOL)

Nadir izlenen benign lezyondur. Kemikte en sık izlenen lipojenik tümördür. Lusent kemik lezyonlarındandır. Kalkaneusta en sık izlenen kemik lezyonudur. 4. ve 5. dekatta ve erkeklerde sık izlenir. Sıklıkla insidental saptanmakla beraber ağrıya neden olabilir. Genellikle uzun kemiklerde intramedüller yerleşimde izlenir. 3-5 cm boyutta olabilir. İyi sınırlı osteolitik lezyondur. Matur yağ hücreleri içerir. Bu yağ hücrelerinde değişik oranlarda involüsyon ve nekroz izlenir, bu histopatolojik değişiklikler Milgram tarafından yapılan intraosseöz lipom evrelendirmesinin temelini oluşturur. Evre 1; T1 ve T2 de hiperintens, STIR/FS(yağ baskılı) sekanslarda baskılanır. Evre 2; T1'de lezyon içi hipointens izlenen inklüzyonlar vardır, bu inklüzyonlar T2FS'de hiperintens(granülasyon/nekroz) veya hipointens(kalsifiye/ossifiye) izlenir. Evre 3; evre 2'ye ilaveten sıvı içeren kaviteler, sinyal void kemik septalar ve etraftaki sklerotik kemiğin kalınlaşmış-sinyal void rimini içerir. Merkezi kalsifikasyon gelişirse kokard işareti olarak isimlendirilir. Büyüyen intraosseöz lipomlar kemik korteksi aşabilir. %70 alt ekstremitede bulunur; kalkaneus (%32), femur intertrokanterik bölge (%20), tibia (%13), fibulada (%6) izlenir. İOL'de

santraldeki nekroz/granülasyon dokusu canlı yağ doku ile çevrili iken kemik infarktında santraldeki canlı yağ doku periferal granülasyon dokusu ile çevrilidir. Görüntüleme bulguları ile bu iki lezyon birbirinden ayırtedilemezse biyopsi yapılır. Semptomatik olan veya fraktur gelişen İOL'de küretaj ve kemik grefti kullanılırken diğer vakalarda konservatif yaklaşım tercih edilir. Ayırıcı tanıda; kalkanal psödotümör, basit kemik kisti, anevrizmal kemik kisti, infarkt, ve liposklerozan miksofibröz tümör düşünülür (Resim 7a-7f) (Sharma ve ark., 2021).

Kalkaneal Kist

Tanı sıklıkla insidental konur. Patolojik fraktur riski olabilir. Küçük kistler genellikle progresyon göstermez. Kalkaneal kesit alanının koronal planda tamamını, sagital planda ise en az %30'unu kaplayan kritik boyuttaki semptomatik kistler (Pogoda kriterleri) cerrahi olarak tedavi edilir. Kritik boyuta ulaşmayan kistlere patolojik fraktur eşlik etmez (Resim 7g-7h) (Gottlich ve ark., 2023).



Resim 7. Sağ kalkaneusta intraosseöz lipomu (Milgram evre 2) olan 16 yaşında erkek hasta; **(a)** kontrastsız ve **(b)** kemik penceresinde sagital BT, **(c)** aksiyal PDFS, **(d)** aksiyal ve **(e)** sagital T1, **(f)** sagital STIR. Sağ kalkaneusta intraosseöz kisti bulunan 11 yaşında erkek hastanın; **(g)** kontrastsız ve **(h)** kemik penceresinde sagital BT imajları. İntraosseöz lipomun ve intraosseöz kistin dansiteleri sırayla (–) 85 ve 30 HU ölçüldü.

Tarsal Koalisyon

Midfoot veya hindfoottaki 2 ya da daha çok kemiğin, gelişimsel (segmentasyon kusuru) olan, total veya parsiyel füzyonudur. Erkeklerde sıktır. %50 bilateraldir. Pes planus eşlik eder. Sıklıkla asemptomatiktir. Ossifikasyon yaşının daha erken olması nedeni ile kalkaneonavikuler koalisyon (KNK) talokalkaneal koalisyona (TKK) göre daha erken yaşta semptomatik hale gelir. Hindfoot-tarsal kemiklerde ağrı ve sertlik, tarsal tünel sendromu, peroneal tendon spazmı, pes planus, tibiotalar eklemde ball-socket formasyonu ve sekonder osteoartrit gelişimi izlenebilir. İki kemik arasındaki füzyone doku kemik(sinostoz), kıkırdak(sinkondroz) veya fibröz(sindesmoz) yapıda olabilir. KNK (%45) ve TKK (%45) en sık izlenen tarsal koalisyon tipleridir. KNK; kalkaneusun anterior proçesini içerir, talusta hipoplazi olabilir, oblik radyografi ile değerlendirilir, karıncayiyen burnu (anteater nose) işareti izlenebilir. TKK; sıklıkla orta faseti içerir, en iyi lateral grafide izlenir, talus ve sustentakulum tali etrafında komplet posterior halka (C işareti) ve subtalar hareket bozukluğunu gösteren talar beak işareti izlenir. AP, lateral ve 45 derece internal oblik direkt grafiler alınır. Özellikle TKK tanısında DG yetersiz kalmaktadır, bu durumda BT ve MRG kullanılır. Cerrahi planlamada BT faydalıdır. Füzyone dokunun alt tipini (özellikle nonosseöz grupta) ve olası sinyal değişikliklerini (kemik iliği ödemi, yumuşak doku ödemi) belirlemede MRG faydalıdır. Tedavisi cerrahidir, tarsal koalisyon çıkarılır, cerrahi boşluk yumuşak doku ile doldurulur, dejeneratif artrit gelişmesi durumunda artrodez veya subtalar füzyon yapılır (Resim 8) (Docquier ve ark., 2019).



Resim 8. Sağ alt ekstremitede kısalığa eşlik eden pelvik tilt, vertikal yerleşimli talus, talokalkaneal koalisyon, distal tibial epifizde gelişim geriliği ve 5. metatars ve falankslarda aplazi izlenen 6 yaşındaki erkek hasta. **(a)**, **(b)**, **(c)** ve **(d)** direkt grafi,

kemik penceresinde elde olunmuş **(e)** koronal ve **(f)** sagital BT, **(g)** ve **(h)** 3 boyutlu volum rendering imajlar.

SONUÇ

Ayak ve ayak bileğinde, anatomik ve fonksiyonel olarak karmaşık yapılar bulunur. Çocuklarda değişik büyüme ve gelişme evrelerine özel önemli farklılıklar olması nedeni ile ayak ve ayak bileğinin varyasyon ve patolojileri oldukça çeşitlidir. Bu patolojilerin radyolojik tanısında ve postoperatif takibinde, patolojinin tipine göre farklılaşan ve belirli bir algoritmik yaklaşımı olan, kesitsel inceleme yöntemleri kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

Aksoy MC, Bakırcıoğlu S. (2024). Çocuklarda ayak ve ayak bileği kırıkları. TOTBİD Dergisi, 23, 224-231.

Degnan AJ et al. (2018). More than epiphyseal osteochondromas: updated understanding of imaging findings in dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor Disease). Am J Roentgenol, 211(4), 910-9.

Docquier P, Maldaque P, Bouchard M. (2019). Tarsal Coalition in Paediatric Patients. Orthop Traumatol Surg Res, 105(1S), S123-31.

Douis H et al. (2012). The imaging of cartilaginous bone tumours. I. Benign lesions. Skeletal Radiol, 41(10), 1195-212.

Ertürk C, Diril SK. Çocuklarda ayak bileği kırıkları. (2019). TOTBİD Dergisi, 18, 450–459.

Gottlich C, Fisher JC, Campano D, Diab M. (2023). Management of Calcaneal Cysts in the Pediatric Population: A Review. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev, 10, 7(3), e22.00248.

Greenspan A, Steiner G, Knutzon R. (1991). Bone Island (Enostosis): Clinical Significance and Radiologic and Pathologic Correlations. Skeletal Radiol ,20(2), 85-90.

Kobashi Y, Tazawa Y, Suzuki S, Fujisawa JP, Kawasaki JP. (2010). Disorders of the accessory bones and sesamoids of the foot and ankle. ECR 2010 Poster Number: C-2184.

Ozan F, Altay T, Gürbüz K at al. (2015). Metallic Foreign Body in the Foot. J Clin Anal Med, 6(suppl 6), 788-91.

Sharma P, Kundu Z, Tiwari V, Digge V, Sharma J. (2021). Intraosseous Lipoma of the Calcaneum. Cureus, 2021, 13(8), e16929.

BÖBREK VE ÜRETER TAŞLARINDA GÜNCEL GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Mehmet Şakir TAŞPINAR

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4640-7434
- Mail: mehmetsakirtaspinar@hotmail.com

GİRİŞ

Üst üriner sistem taş hastalığı (böbrek ve üreter taşları) dünyanın birçok bölgesinde giderek artan insidans ve prevalans değerleriyle klinik açıdan önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yaşam boyu üriner sistem taşı ile karşılaşma ihtimali coğrafi özellikler, iklim, su tüketimi, diyet, metabolik bozukluklar gibi faktörlere bağlı olarak %5–15 arasında değişir. (Akram ve ark., 2024) Hastalığın tekrarlama riski yüksektir; bir taş düşürme öyküsü olan bireyde gelecek 5–10 yıl içinde yeni taş oluşma olasılığı anlamlı düzeyde yüksektir.(Papatsoris ve ark., 2025) Rekürren taşı olan hastalarda nüks ihtimali %50 civarındadır. (Hesse ve ark., 2003) Taş hastalığı insidansı giderek artmaktadır. Bunun sebepleri arasında durağan hayat, hareketsiz yaşam, diyet alışkanlıkları, coğrafi özellikler, obezite ve metabolik sendrom gibi sebepler olduğu düşünülmektedir. (Muslumanoglu ve ark., 2011) Taş insidansındaki artışın sebeplerinden biri de tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve taş tanısının daha rahat konulabilir hale gelmesidir. Bununla beraber tanısal yöntemlerdeki gelişmeleri tedavi yöntemlerindeki gelişmeler takip etmiş taşa bağlı morbidite ve mortalite azalmıştır. Taş hastalığı sadece semptom ve acil başvurularla değil, kronik böbrek hasarı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileriyle de önemlidir.

Patofizyoloji ve Taş Kompozisyonu

Taş oluşumu dört temel süreçle açıklanır: süpersatürasyon, kristal çekirdeklenmesi (nükleasyon), kristal büyümesi ve agregasyon ile taşın tutunması. Taş kompozisyonu; tedavi stratejileri, metabolik önlemler ve nüksü önleme planları için kritiktir. En sık görülen taş tipleri arasında kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat, ürik asit, struvit (fosfat-amonyum-magnezyum) ve sistin yer alır. (Skolarikos ve ark., 2025)

Kalsiyum taşlarının oluşumunda yüksek idrar kalsiyumu, düşük idrar volümü, hipositratüri ile birlikte oksalat alımı ve bağırsak emilim anomalileri rol oynar. Ürik asit taşlarında ise idrar pH'sının düşük olması (asidik ortam), hiperürikosüri ve düşük idrar hacmi etkenlerdir. Struvit taşları genellikle üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilidir ve çoğunlukla üreaz pozitif bakterilerle oluşur. Sistin taşları genetik bir amino asit transport bozukluğu sonucu ortaya çıkar.

Ayrıca, taş oluşumunda lokal epitelyal hasar, inflamasyon, oksidatif stres, Randall Plağı oluşumu, adezyon molekülleri (Tamm-Horsfall proteini, osteopontin) ve nükleik asit değişimleri gibi mikroçevresel etkiler de rol

oynar. Bu faktörler, sadece solüsyon kimyası açısından değil, biyolojik ortam açısından da taş gelişimini kolaylaştırır.(Papatsoris ve ark., 2025)

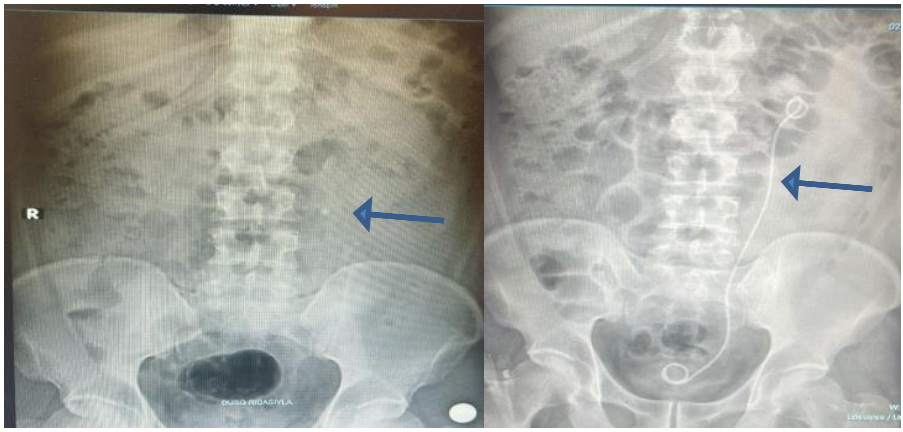
Klinik ve Tanısal Değerlendirme

Üriner sistem taşı olan hastaların hiçbir semptomu olmayabilirken çoğu zaman başta renal kolik olmak üzere farklı semptom ve bulgularla da başvurabilirler. Renal kolik, obstrüksiyon sonucu böbrek kapsülündeki gerilmeye bağlı oluşur. Renal pelvisde artan basınç prostaglandinlerin salınmasına sebep olarak ağrı yolağı başlatılır. Obstrüksiyona bağlı önce üreter peristaltizmi artar daha sonra ise düzensizleşir ve bir süre sonra da peristaltizm ortadan kalkar. Obstrüksiyon şiddeti ile ağrı genelde koreledir. Ağrı flank bölgelerde, kasıkta, skrotum ya da labiumda hissedilebilir. Hastanın fizik muayenesinde kostovertebral açı hassasiyeti (KVAH), üreter trasesinde hassasiyet veya karında hassasiyet olabilir. Taşın hareket etmesiyle obstrüksiyon ortadan kalktığında ağrıda rahatlama meydana gelir. Renal kolik dışında ağrıya bulantı-kusma, ishal ya da kabızlık eşlik edebilir. Özellikle distaldeki taşlarda urgency, pollaküri, dizüri gibi şikâyetler eşlik edebilir. Sempatik sinir sistemi uyarımına bağlı olarak hastalarda hipertansiyon, terleme, taşikardi ve taşipne gelişebilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Görüntülemede amaç doğru tanı koymak, taş lokalizasyonunu, sayısını, büyüklüğünü, komşu anatomi ilişkisini ve komplikasyonları (obstrüksiyon, hidronefroz) değerlendirmektir. Hız, doğruluk, radyasyon dozu ve erişilebilirlik arasındaki denge klinik tercihleri etkiler.

En ekonomik ve en ulaşılabilir görüntüleme yöntemlerinden birisi direk üriner sistem grafisidir (DÜSG). DÜSG ile opak taşlar tespit edilebilir. Bununla beraber DÜSG'nin sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Kilolu hastalarda, opak olmayan taşlarda, kemik yapılar ile süperpoze olan taşlarda, abdominal gaz bulunan hastalarda taş opasitesi görülemeyeceği gibi taş dışı kalsifikasyonların bir kısmı da üriner sistem taşı olarak algılanabilir. (Jackman ve ark., 2000; Sandhu ve ark., 2003; Thornbury & Parker, 1982) Opak bit üreter taşının ve operasyon sonrası takılan Dj stentin DÜSG'ndeki görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. DÜSG'nde sol proksimal üreterde taş opasitesi ve sonrasında URS yapılan hastada DJ stent görünümü

Teknolojik gelişmelerle beraber kullanımı giderek azalmış olsada klinik önemini hala koruyan bir görüntüleme yöntemi de intravenöz pyelografidir (IVP). Uygulama zorluğu, yüksek radyasyon dozu ve kontrast madde kullanılması IVP'nin dezavantajlarıdır. Taşlar hakkında opasite, konum, büyüklük bilgilerini sağlaması, obstrüksiyon, hidronefroz ve böbrek fonksiyonları hakkında anatomik ve fonksiyonel bilgiler vermesi en büyük avantajlarındandır. Örnek IVP görüntüsü Şekil 2'de gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği, kontrast alerjisi ve metformin kullanımı durumlarında IVP çekilmez.(Sandhu ve ark., 2003)



Şekil 2. Anatomik ve fonksiyonel bilgiler veren bir İVP görüntüsü

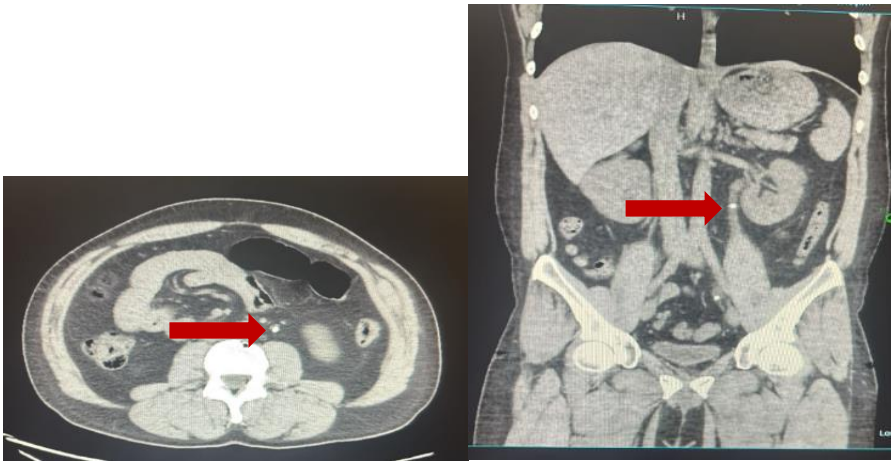
Kılavuzlarda ilk tercih önerilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir(USG). USG ucuz, hızlı, noninvaziv ve zararsız bir görüntüleme olması ile ön plana çıkmaktadır. Özgüllük ve duyarlılığı DÜSG'nden daha yüksektir. Radyasyon maruziyeti olmadığından gebelerde ve çocuklarda da güvenle kullanılabilir. Kaliks taşları, pelvisdeki taşlar, üreteropelvik bileşke(UPB) ya da üreterovezikal bileşke(UVB) taşları rahatlıkla USG ile tespit edilebilir. Ancak üreter orta kesimindeki taşlar USG ile net değerlendirilemez. Bununla beraber üreter taşına bağlı bir hidronefroz mevcutsa bu rahatlıkla USG'de görülebilir.(Şekil 3) USG'da hiperekojen görünen ve akustik gölge veren görüntüler taş tanısı koydurur. Çekime ve çekimi yapana bağımlı olup buna bağlı sübjektif görüntülerin olması USG'un bir dezavantajıdır. (Mitterberger ve ark., 2007; Patlas ve ark., 2001)



Şekil 3. Üreter taşına bağlı hidronefrotik böbrek USG görünümü

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi(BT) üriner sistem taşı tanısında altın standart hale gelmiştir denilebilir. BT'nin duyarlılığı % 98 ve özgüllüğü % 97 dir. BT'nin yaygınlaşmasıyla üriner sistem taşı tanısı konulan hasta sayısı artmıştır. Yavaş yavaş IVP'nin yerinin alan BT'nin renal fonksiyonları IVP kadar ayrıntılı gösterememesi IVP'ye göre olan dezavantajıdır. Hızlı ve kolay uygulanabilir olan BT nonopak taşları da gösterebilir. Taşların büyüklük, hacim ve dansite bilgileri, taşın konumu, böbreklerin obstrüksiyon derecesi, üreter duvarında taşın oluşturduğu ödem düzeyi, taş-cilt mesafesi, çevre organ komşulukları gibi birçok bilgiye BT sayesinde ulaşılabilir. BT de görünemeyen tek taş çeşidi İndinavir taşıdır. Pek çok avantajı olan

BT'nin radyasyona maruziyetinin olması ise en önemli dezavantajıdır. Ancak son zamanlarda taş protokol BT'lerin çekilmeye başlanması ile daha az iyonize radyasyon maruziyeti meydana gelmektedir.(Fielding ve ark., 1997; Fulgham ve ark., 2013; Jarral ve ark., 2024) Yeni ultra-düşük doz BT protokolleri de taş tanısında başarı göstermiştir. (Kandasamy ve ark., 2024) BT'nin diğer dezavantajları arasında ise maliyet ve erişilebilirlik sayılabilir. Şekil 10'da küçük olmasına rağmen çok net görüntülenen bir üreter taşının BT görünümü gösterilmiştir.



Şekil 10. Sol proksimal üreterde 4 mm büyüklüğünde taşı olan hastanın Bilgisayarlı Tomografi (BT) kesitinde böbrekler ve üreter net şekilde görüntülenmiş

Duyarlılığı çok yüksek olmasa da radyasyon maruziyeti olmadığından gebe ve çocuklarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de uygulanabilir. Taş net görüntülenemese de taşa sekonder değişiklikler MRG ile rahatlıkla gösterilebilir.

Böbrek ve Üreter Taşlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Akut Yönetim: Ağrı, Enfeksiyon Ve Obstrüksiyon

Akut renal kolikte yaklaşım üç temel hedef etrafında olmalıdır: analjezi, taş obstrüksiyonu yönetimi ve enfeksiyon kontrolü.

NSAİD'ler (örneğin metimazol, ibuprofen, diklofenak, indometazin) genellikle ilk tercih analjezi yöntemi olup, prostaglandin sentezini baskılayarak hem ağrıyı hem de üreter tonusunu azaltabilir.(Skolarikos ve

ark., 2025) Parasetamol uygun bir alternatif olabilir; opioidler ise yalnızca şiddetli ağrıda düşünülmelidir.

Eğer taş obstrükte olup anüri belirtileri varsa ve/veya sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, titreme, lökositoz vb.) varsa, acil müdahale gerekir. Bu durumda üreteral stent yerleştirme veya perkütan nefrostomi ile obstrüksiyonun açılması önceliklidir. Stent ve nefrostominin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir.(Lynch ve ark., 2008) Erken drenaj, sepsis riskini azaltır ve böbrek fonksiyonunu korur. Acil uygulanan dekompresyondan sonra tekrar idrar kültürü alınmalı ve başlanmış olan antibiyotik rejimi buna göre düzenlenmelidir. (Skolarikos ve ark., 2025)

Konservatif ve Medikal Tedavi Yaklaşımları

Küçük ve asemptomatik böbrek taşları ile özellikle ≤5–6 mm distal üreter taşları için ilk yaklaşım genellikle konservatif yönetimdir. Konservatif takip, yeterli hidrasyon, analjezikler ve taşın kendiliğinden düşürülmesini desteklemeye yönelik Medikal Ekspulsif Tedavi (MET)'yi içerir(Akram ve ark., 2024)Küçük distal üreter taşlarında MET, genellikle α-blokörler (örneğin tamsulosin) kullanılarak taş düşürme oranını artırabilir. Sistematik derlemeler bu yaklaşımın bazı hastalarda etkili olabileceğini göstermektedir.(Yan ve ark., 2024) Bununla birlikte bazı çalışmalarda da plasebo düzeyinde etkiler gözlenmiş olup bazı çalışmalarda da 5 mm'den büyük distal üreter taşlarında MET'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden MET'in etkinliği hastaya özgü değerlendirilmelidir. Avrupa üroloji klavuzları özellikle 5 mm'den büyük distal üreter taşlarında MET'nin etkili olduğu görüşünü bildirmiştir. (Skolarikos ve ark., 2025) Kombine MET yaklaşımları (örneğin α-blokör + PDE5 inhibitörü) araştırma aşamasında olup umut vadetmektedir.(Taheri ve ark., 2025) Konservatif izlem süresi genellikle 2–6 hafta arasıdır; eğer taş atılımı olmaz veya semptomlar kötüleşirse minimal invaziv girişim düşünülür.

Oral kemoliz: Ürik asit taşları için temel tedavi yöntemlerinden biridir. İdrar alkalinizasyonu (genellikle potasyum sitrat veya sodyum bikarbonat ile idrar pH'sını 6.5-7.0 arasında tutarak) taşın çözünmesini sağlar. Bu yaklaşım, uygun hasta seçimi ve düzenli idrar pH takibi ile başarılı sonuçlar vermektedir. Benzer şekilde, sistin taşları için de uygun pH hedefleri ile kemoliz denenmektedir.(Akram ve ark., 2024)

Tedavi Seçim Kriterleri: Taş Özellikleri Ve Hasta Özellikleri

Tedavi stratejisi belirlerken taş boyutu, lokalizasyon (proksimal, orta, distal üreter; renal pelvis; kaliks), taş sertliği (Hounsfield Unit (HU) değeri), hastanın klinik durumu (böbrek fonksiyonu, eşlik eden hastalıklar, gebelik durumu), taş kompozisyon tahmini ve cerrahi merkez/operatör deneyimi göz önünde bulundurulur. (Skolarikos ve ark., 2025)

Semptomatik taşlar, medikal tedaviye yanıtsız kolik ağrısı, eşlik eden enfeksiyon, böbrek fonksiyonunda bozulma veya taş boyutu nedeniyle spontan düşme olasılığı düşük olan durumlarda aktif tedavi gerektiğinde genel kabul gören tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

≤10 mm küçük üreter taşları için SWL (şok dalga litotripsi) veya URS(üreteroskopi) seçenekleri değerlendirilir

>10 mm üreter taşları için URS ve SWL

>20 mm böbrek taşları için ilk tercih PNL (perkütan nefrolitotomi) iken RIRS(retrograd intrarenal cerrahi) veya SWL de ikinci tercih tedavi seçenekleridir.

10-20 mm arası böbrek taşları için SWL/PNL/URS

<10 mm böbrek taşları için ilk seçenek SWL veya RIRS ikinci seçenek olarak PNL önerilmektedir.(Skolarikos ve ark., 2025)

Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL)

ESWL noninvaziv bir yöntem olup dışarıdan uygulanan şok dalgaları ile taşın küçük parçalara ayrılarak idrarla atılmasını sağlar. Küçük-orta boyutlu taşlar için kullanılır.(Shafi ve ark., 2016) Taşın boyutu, lokalizasyonu (renal pelvis veya proksimal üreterde), taş sertliği (HU değeri),hastanın vücut kitle indeksi ve anatomik yapılar başarısını etkiler.(Reynolds ve ark., 2018) ESWL sonrası taş fragmanlarının parçalanma durumu değerlendirilmelidir; “steinstrasse(taş yolu)” denilen fragman tıkanması riski göz önünde tutulmalıdır. Gebelik, kanama diyatezi, aktif idrar yolu enfeksiyonları, ciddi iskelet sistemi malformasyonları ve ciddi obezite, taş yakınında arteriyel anevrizma, taşın distalinde anatomik obstrüksiyon olması durumlarında ESWL kontraendikedir.(Skolarikos ve ark., 2025)

Üreteroskopi (URS) – Semi-rigid ve Flexible

Üreter taşlarının endoskopik çıkarılması için kullanılan URS, taşlara doğrudan erişim sağlar. Flexible URS (FURS) ile yapılan RIRS(retrograd intrarenal cerrahi) ile renal pelvis ve kaliks taşlarına ulaşılabilir ve lazer litotripsi yapılabilir. Meta-analizler, RIRS'ın ESWL'e göre daha yüksek taş temizleme oranı sunduğunu göstermektedir.(Geraghty ve ark., 2023) Yeni nesil lazer teknolojileri (örn. Thulium Fiber Lazer) ve tek kullanımlık fleksibl üreteroskopların geliştirilmesi RIRS'nin etkinliğini ve kullanım alanını daha da genişletmiştir. (He ve ark., 2024; Tzelves ve ark., 2023) Lazer parametreleri, akses sheath kullanımı, intrarenal basınç kontrolü ve fluoroskopi süresi başarıyı etkileyen faktörlerdir.

Perkütan Nefrolitotomi (PNL)

Büyük, staghorn veya kompleks taş yükü olan olgularda, ESWL ve RIRS'ye yanıtsız büyük alt kaliks taşları ve anatomik anormalliklerin eşlik ettiği bazı durumlar için PNL altın standart tedavidir. Mini-PNL, ultra-mini PNL gibi modifikasyonlar daha düşük invazivlik sağlar. Ancak PNL, kanama, sepsis, akciğer komplikasyonları gibi ciddi riskler içerir.(Ali ve ark., 2024) Ameliyat öncesi antikoagülan kullanımı, aktif idrar yolu enfeksiyonları, akses hattında muhtemel tümör olması, malign böbrek tümörü olması ve gebelik durumlarında PNL kontraendikedir.

Açık / Laparoskopik Piyelolitotomi

Endoürolojik cerrahiler ve ESWL deki gelişmeler sonucunda günümüzde nadiren kullanılan yöntemlerdir. Çok büyük taşlar veya eşlik eden anatomik anomaliler durumunda değerlendirilir. (Skolarikos ve ark., 2025)

Komplikasyonlar Ve Risk Yönetimi

Girişimsel tedavilerin komplikasyonları arasında kanama, hematom, sepsis, perforasyon, üreteral darlık, pulmoner komplikasyonlar ve taş fragmentasyon sorunları vardır. Bu riskler, taş yükü, enfeksiyon durumu, hastanın genel durumu ve operatör deneyimi ile doğru orantılıdır.(Ali ve ark., 2024) Komplikasyon olasılığını azaltmak için hastanın uygun seçimi, preop hazırlık ve intraoperatif dikkat çok önemlidir.

İzlem, Taş Kimyası Ve Metabolik Değerlendirme

Taş oluşumunun tekrarını önlemek için taş analizi yapılmalı; nüks riski yüksek olan bireylerde 24 saatlik idrar analizleri (kreatinin, kalsiyum, oksalat, sitrat, sodyum, ürik asit) ve serum elektrolit değerlendirmeleri planlanmalıdır. EAU 2025 kılavuzları, bireyselleştirilmiş metabolik değerlendirme önerir.(Skolarikos ve ark., 2025) Buna ek olarak, diyet değişiklikleri (sıvı alımı, sodyum kısıtlaması, oksalat kısıtlaması, hayvansal protein sınırlandırması) ve farmakoterapi (sitrat, tiopronin, allopurinol gibi ajanlar) nüksü azaltmada etkilidir.

Gelecek Yönelimler Ve İleri Teknolojiler

Holmiyum:YAG lazer, taş kırma için altın standart olmayı sürdürse de, Thulium Fiber Lazer (TFL), daha yüksek frekans ve daha ince lifler kullanma yeteneği ile taş kırma hızını artırma ve tozumlaştırma (dusting) etkisini optimize etme potansiyeline sahiptir ve kullanımı giderek artmaktadır. (He ve ark., 2024)

Derin öğrenme yaklaşımları, BT görüntülerinde taşları otomatik tanıma ve sınıflama amaçlı kullanılmaktadır. (Sharma ve ark., 2025) Ayrıca, görüntü işleme ve robotik yönlendirme ile RIRS ve taş yönlendirme teknolojileri üzerine çalışmalar artmaktadır. Foton sayıcı dedektör BT teknolojisi taş kompozisyon analizi açısından umut vadeder.(Dillinger ve ark., 2025)

SONUÇ

Üst üriner sistem taş hastalığının yönetimi günümüzde doğru görüntüleme stratejileri, uygun girişimsel yöntem seçimi, özel durumlara dikkat etme ve metabolik izlemi birlikte içeren yaklaşımla başarıya ulaşır.

Düşük doz taş protokol BT taş tanısında temel yöntem olmalıdır. Ağrı ve enfeksiyon durumunda hızlı tanı ve drenaj hayatı kurtarıcı oldupu unutulmamalıdır. Taş boyutu, lokalizasyon ve hastaya özel özellikler yöntem seçiminde kritik rol oynar. PNL büyük ve karmaşık taşlarda altın standart tedavidir. MET küçük-orta distal taşlarda kullanılabilir. Gebelik, pediatrik olgular ve enfeksiyon taşları için özel stratejiler uygulanmalıdır. Komplikasyonların en aza indirilmesi için dikkatli planlama ve hasta seçimi şarttır. Metabolik değerlendirme ve taş analizi nüksü önleme stratejisinin temelini oluşturur.

KAYNAKLAR

Akram, M., Jahrreiss, V., Skolarikos, A., Geraghty, R., Tzelves, L., Emilliani, E., Davis, N. F., & Somani, B. K. (2024). Urological Guidelines for Kidney Stones: Overview and Comprehensive Update. J Clin Med, 13(4). https://doi.org/10.3390/jcm13041114

Ali, M., Naeem, Q., Zafar, U., Abbas, A., Muhammad, F., Naqash, M., Ghouri, N., Khan, M. A., & Ali, A. (2024). Outcomes and Complications of Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL): A Single-Center Experience. Cureus, 16(9), e69567. https://doi.org/10.7759/cureus.69567

Dillinger, D., Waldeck, S., Overhoff, D., Faby, S., Jurgens, M., Schmidt, B., Hesse, A., Schoch, J., Schmelz, H., Stoll, R., & Nestler, T. (2025). Automated Kidney Stone Composition Analysis with Photon-Counting Detector CT, a Performance Study-A Phantom Study. Acad Radiol, 32(4), 2005-2012. https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.10.045

Fielding, J. R., Steele, G., Fox, L. A., Heller, H., & Loughlin, K. R. (1997). Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: a replacement for excretory urography. J Urol, 157(6), 2071-2073. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146582

Fulgham, P. F., Assimos, D. G., Pearle, M. S., & Preminger, G. M. (2013). Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. J Urol, 189(4), 1203-1213. https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.031

Geraghty, R., Lombardo, R., Yuan, C., Davis, N., Tzelves, L., Petrik, A., Jung, H., Gambaro, G., Tailly, T., Neisius, A., Skolarikos, A., & Somani, B. (2023). Outcomes of Flexible Ureteroscopy vs Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones in Pediatric Patients: A European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 210(6), 876-887. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003696

He, M., Dong, Y., Cai, W., Cai, J., Xie, Y., Yu, M., Li, C., & Wen, L. (2024). Recent advances in the treatment of renal stones using flexible ureteroscopys. Int J Surg, 110(7), 4320-4328. https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001345

Hesse, A., Brandle, E., Wilbert, D., Kohrmann, K. U., & Alken, P. (2003). Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol, 44(6), 709-713. https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00415-9

Jackman, S. V., Potter, S. R., Regan, F., & Jarrett, T. W. (2000). Plain abdominal x-ray versus computerized tomography screening: sensitivity for stone localization after nonenhanced spiral computerized tomography. J Urol, 164(2), 308-310. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893571

Jarral, F., Hamdy, A., Mohamed, G., Mobayen, R., Dave, N., Eltawil, M., Mohan, A., Abusand, O., Tokidis, E., & Akbar, J. (2024). Standardized CT KUB Protocols for Nephrolithiasis: A Retrospective Analysis of Radiation Exposure and Cranial Extent Guidelines. Cureus, 16(12), e75743. https://doi.org/10.7759/cureus.75743

Kandasamy, M., Chan, M., Xiang, H., Chan, L., & Ridley, L. (2024). Comparison of diagnostic accuracy of ultra low-dose computed tomography and X-ray of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis in the follow-up setting. J Med Imaging Radiat Oncol, 68(2), 132-140. https://doi.org/10.1111/1754-9485.13605

Lynch, M. F., Anson, K. M., & Patel, U. (2008). Percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal deobstruction Consensus based guidance. Journal of Clinical Urology, 1(3), 120-125. https://doi.org/10.1016/jbjmsu.2008.09.002

Mitterberger, M., Pinggera, G. M., Maier, E., Neuwirt, H., Neururer, R., Pallwein, L., Gradl, J., Bartsch, G., Strasser, H., & Frauscher, F. (2007). Value of 3-dimensional transrectal/transvaginal sonography in diagnosis of distal ureteral calculi. J Ultrasound Med, 26(1), 19-27. https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.1.19

Muslumanoglu, A. Y., Binbay, M., Yuruk, E., Akman, T., Tepeler, A., Esen, T., & Tefekli, A. H. (2011). Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. Urol Res, 39(4), 309-314. https://doi.org/10.1007/s00240-010-0346-6

Papatsoris, A., Geavlete, B., Radavoi, G. D., Alameedee, M., Almusafer, M., Ather, M. H., Budia, A., Cumpanas, A. A., Kiremi, M. C., Dellis, A., Elhowairis, M., Galan-Llopis, J. A., Geavlete, P., Guimera Garcia, J., Isern, B., Jinga, V., Lopez, J. M., Mainez, J. A., Mitsogiannis, I.,…Trinchieri, A. (2025). Management of urinary stones by experts in stone disease (ESD 2025). Arch Ital Urol Androl, 97(2), 14085. https://doi.org/10.4081/aiua.2025.14085

Patlas, M., Farkas, A., Fisher, D., Zaghal, I., & Hadas-Halpern, I. (2001). Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic. Br J Radiol, 74(886), 901-904. https://doi.org/10.1259/bjr.74.886.740901

Reynolds, L. F., Kroczak, T., & Pace, K. T. (2018). Indications and contraindications for shock wave lithotripsy and how to improve

outcomes. Asian J Urol, 5(4), 256-263. https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.006

Sandhu, C., Anson, K. M., & Patel, U. (2003). Urinary tract stones--Part I: role of radiological imaging in diagnosis and treatment planning. Clin Radiol, 58(6), 415-421. https://doi.org/10.1016/s0009-9260(03)00103-x

Shafi, H., Moazzami, B., Pourghasem, M., & Kasaeian, A. (2016). An overview of treatment options for urinary stones. Caspian J Intern Med, 7(1), 1-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958325

Sharma, K., Uddin, Z., Wadal, A., & Gupta, D. (2025). Hybrid Deep Learning Framework for Classification of Kidney CT Images: Diagnosis of Stones, Cysts, and Tumors. arXiv preprint arXiv:2502.04367.

Skolarikos, A., Geraghty, R., Somani, B., Tailly, T., Jung, H., Neisius, A., Petrik, A., Kamphuis, G. M., Davis, N., Bezuidenhout, C., Lardas, M., Gambaro, G., Sayer, J. A., Lombardo, R., & Tzelves, L. (2025). European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urolithiasis. Eur Urol, 88(1), 64-75. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.03.011

Taheri, M., Borumandnia, N., Abdi, H., Kashi, A. H., Nourani, S., Sheikholeslami, S., Gilvaei, Y. M., Ziaeefar, P., & Basiri, A. (2025). Which combination of medical expulsive therapy is more effective for treatment of distal ureteral stone in adults? A systematic review and network meta-analysis. BMC Urol, 25(1), 18. https://doi.org/10.1186/s12894-024-01679-2

Thornbury, J. R., & Parker, T. W. (1982). Ureteral calculi. Semin Roentgenol, 17(2), 133-139. https://doi.org/10.1016/0037-198x(82)90034-7

Tzelves, L., Geraghty, R. M., Hughes, T., Juliebo-Jones, P., & Somani, B. K. (2023). Innovations in Kidney Stone Removal. Res Rep Urol, 15, 131-139. https://doi.org/10.2147/RRU.S386844

Yan, H., Li, X., Zheng, X., Cui, Y., Huang, J., & Cheng, Y. (2024). Evaluating the safety and effectiveness of alpha-blockers versus mirabegron for medical expulsive therapy in ureteral calculi: A Systematic review and meta-analysis. PLoS One, 19(12), e0315328. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315328

VARİKOSEL YÖNETİMİNDE GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Mehmet Şakir TAŞPINAR

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4640-7434
- Mail: mehmetsakirtaspinar@hotmail.com

GİRİŞ

Varikosel, spermatik kord içindeki testisleri drene eden pampiniform pleksus venlerinin reflüye bağlı olarak oluşan patolojik dilatasyonu ve/veya kıvrımlı hale gelmesidir (Neves da Silva et al., 2022).

Varikosel sağlıklı erkeklerin %15'inde;anormal semen analizi olan erkeklerin %25'inde, primer infertilitesi olan erkeklerin yaklaşık %35'inde görülürken sekonder infertilitesi olanlarda %80'e kadar çıkan oranlarda görülmektedir. Varikoseli olan birçok kişi asemptomatik kalabilirken, varikosel, testis atrofisi ve infertilite gibi çeşitli sorunlara yol açabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), varikoselin erkek infertilitesinin tedavi edilebilir en önemli nedenlerinden biri olduğunu belirtmiştir. Varikosel anormal semen analizi, düşük sperm sayısı, azalmış sperm hareketliliği ve anormal sperm morfolojisinin en sık tespit edilen nedenidir. Bununla beraber bazı erkeklerde varikosel olmasına rağmen hastalar fertil kalabilir; bu nedenle varikoselin varlığı her zaman klinik problem anlamına gelmez (Alsaikhan et al., 2016; Kim et al., 2025; Leslie et al., 2025).

Varikoselin infertilite üzerine etkisinde yüksek ısı, adrenal hormon reflüsü, venöz hidrostatik basınç artışı, gonadotoksik metabolit reflüsü ve staz, antisperm antikor oluşumu, hipotalamus-hipofiz-gonadal eksende değişiklikler, inflamasyon ve oksidatif stres ve olası genetik yatkınlık gibi pek çok teori öne sürülmekte olup en çok suçlanan ve en kabul görmüş teoriler yüksek ısı ve oksidatif stres teorileridir (Inci & Gunay, 2013).

Varikosel öncelikle fiziksel muayene sırasında teşhis edilir ve Dubin ve Amelar sistemine göre derecelendirilir (Dubin & Amelar, 1970). Skrotal doppler USG, ven çapı ölçümü ve reflü süresinin belirlenmesinde yardımcıdır, persistent veya rekürren varikoseli belirlemek için de endikedir. 3mm'den daha geniş bir ven çapının olması ve 2 saniyeden daha uzun reflü akım olması klinik anlamlı bir varikosel ile ilişkilidir (Freeman et al., 2020).

Tedavi kararı infertilite, semen parametre bozuklukları, testis hacminde küçülme veya skrotal ağrıya dayalıdır. Anormal semen parametrelerine sahip infertil erkeklerde klinik olarak önemli varikosellerin cerrahi olarak onarılmasının sperm sayısını, hareketliliğini, morfolojisini ve gebelik oranlarını önemli ölçüde artırabileceğine dair çok sayıda çalışma ve bunlardan elde edilen kanıtlar mevcuttur (Abdel-Meguid et al., 2011; Cannarella et al., 2024; Fallara et al., 2023; Madgar et al., 1995; Okuyama et al., 1988).

Tedavide farklı yaklaşımlar kullanılabilir. En çok kullanılan tedavi yöntemleri: Mikroskopik subinguinal varikoselektomi(altın standart), Açık inguinal/retroperitoneal varikoselektomi, Laparoskopik varikoselektomi, Perkütan retrograd embolizasyon, Antegrad skrotal skleroterapi/ embolizasyon olarak sayılabilir.

Etyoloji

Varikosel, testisleri direne eden venöz sinüsler olan pampiniform pleksusun dilate tortiyoze hale gelmesidir. Bu sinüsler öncelikle internal spermatik vene(gonadal vene) direne olurlar. Testisin diğer drenaj yolları arasında kremasterik ve deferansiyel venler bulunur (Baigorri & Dixon, 2016).

Sol varikosel sıklığı sağ varikoselden yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bu insidans farkının altındaki anatomik nedenler arasında sağ internal spermatik venin direk düşük basınçlı vena kava inferiora açılırken sol spermatik venin nispeten yüksek basınçlı renal vene direne olması ve dik açıyla açılması; bazı hastalarda nutcracker sendromu nedeniyle aort ve superior mezenterik ven arasında sol renal venin sıkışarak venöz direnajın daha da kısıtlanması; antireflü valf yetersizliğinin sol internal spermatik vende daha fazla olması ve reflüye sebebiyet vermesi sayılabilir (Baigorri & Dixon, 2016; Munoz-Lopez et al., 2024). Bu nedenlerden dolayı izole sağ varikoseli olan hastalar retroperitoneal ve abdominal patolojiler açısından ileri tetkik edilmelidir.

Patofizyoloji

Varikosel kaynaklı testiküler hasarın mekanizmaları oldukça çoklu ve karmaşıktır; başlıca teoriler şu şekilde gruplanabilir:

1. Testiküler hipertermi

Venöz staz ve reflü nedeniyle skrotal ısı artışı, spermatogenezi bozucu etkiye sahiptir. Sağlıklı erkeklerde skrotal sıcaklık, vücut iç sıcaklığından 2°C daha düşüktür (Naughton et al., 2001). Testis sıcaklığı vücut içi sıcaklığına eşit olursa, sperm sayısında ve kalitesinde azalma meydana gelir. Hayvan modellerinde varikosel oluşturulduğunda testiküler ısı artışı, germ hücre apoptozu ve steroid sentez enzimlerinde inhibisyon gözlenmiştir. Isı artışının spermatogenez üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, en çok suçlanan mekanizma, Leydig hücrelerinin ve/veya spermatik tübül hücrelerinin çekirdeğindeki DNA ve proteinlerde termal hasar

olmasıdır. (Fujisawa et al., 1989; Naughton et al., 2001) Hipertermi, 17α-hidroksilaz ve 17,20-desmolaz enzimi aktivitelerini azaltarak Leydig hücre fonksiyonunu bozabilir (Eisenberg & Lipshultz, 2011). Varikosel ve bozulmuş sperm kalitesi olan erkeklerde skrotal sıcaklıkların yükseldiği ve varikoselektominin normal skrotal sıcaklığa yol açtığı bildirilmiştir (Fujisawa et al., 1989; Naughton et al., 2001; SAYPOL, 1981).

2. Venöz hidrostatik basınç, reflü ve staz

Sol testiküler venin renal vene dik açılı girişi ve uzun seyri nedeniyle hidrostatik basınç, venöz basınç farkını artırabilir; bu da kapiller drenajı bozabilir. Venöz staz, testiküler yıkım ürünlerinin temizlenmesini engelleyerek toksik metabolitlerin lokal birikimine yol açabilir (Baigorri & Dixon, 2016). Ayrıca artmış venöz basınç, intratestiküler perfüzyonu bozarak oksijen difüzyonunu engelleyebilir (Eisenberg & Lipshultz, 2011).

3.Oksidatif stres ve inflamasyon

Varikoselli erkeklerde seminal plazma ve dokular düzeyinde reaktif oksijen türleri (ROS) artışı sık olarak bildirilmiştir (Kim et al., 2025; Wang et al., 2025). ROS, sperm membran lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoza yol açabilir. İnflamatuar gen ekspresyon değişiklikleri ve endotel hasarı da ROS üretimini artırarak süreçte etkili olabilir (Wang et al., 2025).

4.Hormonal-endokrin etkiler

Varikosel, Leydig hücre fonksiyonunu bozarak intratestiküler testosteron düzeyini azaltabilir; hayvan modellerinde varikosele bağlı serum testesteron düşüşü saptanmıştır (Eisenberg & Lipshultz, 2011). Bazı çalışmalarda infertil varikoselli erkeklerde serum testosteron değerlerinin sağlıklı populasyona kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir (Clavijo et al., 2017). Ayrıca fsh/lh yanıtlarının artmış olması, gonadotropin ekseni üzerindeki etkileri düşündürmektedir (Baigorri & Dixon, 2016).

5.Genetik/epigenetik ve proteomik değişiklikler

Varikoselli bireylerde, sperm transkriptomik ve proteomik profillerde farklılıklar saptanmıştır; örneğin HSPA2, protamin-1/2 dengesizlikleri, TRPV1 ekspresyon değişiklikleri gibi moleküler anomaliler bildirilmiştir. Proteomik düzeyde oksidatif strese duyarlı enzimlerin ve DNA onarım proteinlerinin ekspresyon değişimleri olabileceği öne sürülmektedir (Munoz-Lopez et al., 2024).

6.Toksik maddeler ve ağır metaller

Sigara dumanı, kadmiyum gibi ağır metallerin seminal düzeydeki artışı, varikosel ile ilişkili fertilite düşüklüğünde etken olabileceği gösterilmiştir. Kadmiyum birikimi spermatogenez ve hücre canlılığı üzerinde toksik etki yapabildiği düşünülmektedir (Eisenberg & Lipshultz, 2011).

7.Mikrobiyom ve enzimatik değişiklikler

Son yıllarda seminal mikrobiyomun varikoselli infertil erkeklerde farklılık gösterdiği ve anaerobik bakterilerin artışının ROS üretimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (Munoz-Lopez et al., 2024) Ayrıca superoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim sistemlerindeki yetersizlik varikoselin zararlarını artırabilir (Su et al., 2021).

Bu sayılan mekanizmaların tümü birlikte veya seçici kombinasyonlarla patofizyolojide etkili olabilir ve her hastadaki baskın patofizyolojik yol farklı olabilir. Anormal semen parametreleri olan erkeklerde varikosel tedavisinden sonra semen parametrelerinde iyileşmeler gösterilmiştir. Varikoselektomi sonrası sperm DNA hasarı tersine çevrilip ROS seviyeleri düzelebilir (Agarwal et al., 2007; Jensen et al., 2017).

Tanı ve değerlendirme

Varikosel tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulur. Hastalar infertilite, skrotal ağrı veya ağırlık hissi, skrotumda dilate venlerin oluşturduğu kozmetik görünüm, testis hacminde gerileme veya diğer testise göre boyutunun küçük olması gibi şikayetlerle müracaat edebilir. Asemptomatik olan hastalar insidental olarak tespit edilebilir.

Fizik muayene ayakta yapılmalıdır. Varikosel, Dubin ve Amelar sistemine göre derecelendirilir. Bu derecelendirme sistemine göre; Subklinik varikosel fizik muayenede palpe edilemez ancak USG ile tanı konulabilir; 1.Derece varikoselde skrotumdaki variköz damarlar ancak Valsalva manevrası ile palpe edilebilir; 2.Derece varikoselde pampiniform pleksus Valsalva manevrası olmadan istirahat halinde palpe edilebilir; 3. Derece varikoselde herhangi bir manevra veya manipülasyon olmaksızın istirahat halindeki skrotumda dilate olmuş damarlar inspeksiyonla gözlenebilir (Dubin & Amelar, 1970). Fizik muayenede hastaların testis hacimleri de ölçülmelidir. Varikoseli olan hastalarda testis hacmi ile fonksiyonu arasında korelasyon görülmektedir.

Muayenedeki subjektiflik ve inter-observer değişkenliği nedeniyle özellikle palpasyonla belirlenemeyen/şüpheli vakalarda tanıyı desteklemekte skrotal doppler USG kullanılabilir. USG, ven çapı ölçümü ve reflü süresinin belirlenmesinde yardımcıdır, persistent veya rekürren varikoseli belirlemek için de endikedir. 3mm'den daha geniş bir ven çapının olması ve 2 saniyeden daha uzun reflü akım olması klinik anlamlı bir varikosel ile ilişkilidir (Freeman et al., 2020).

En az 2 kez, aralarında en az 2–4 hafta olacak şekilde semen analizi yapılmalıdır. Sperm DNA fragmentasyon testi de seçilmiş vakalarda ek değerlendirme sağlar. Özellikle gonadal disfonksiyon düşünüldüğünde serum FSH, LH, total testosteron, inhibin B gibi ölçümler yapılabilir ancak hormon değerleri tek başına karar kriteri olmamalıdır (Kim et al., 2025; Neves da Silva et al., 2022; Su et al., 2021).

İzole sağ varikoseli olan hastalar retroperitoneal kitle, renal ven obstrüksiyonu vb. gibi retroperitoneal ve abdominal patolojiler açısından ileri tetkik edilmelidir. Tekrarlayan varikosellerde venografi veya flebografi ile anatomik değerlendirme gerekebilir.

Tedavi Kararı

Tedavi kararı dikkatle planlanmalıdır. Yapılan çalışmalar sadece klinik varikoseli olan erkeklerde cerrahi varikoselektominin anormal semen parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Ağrı semptomları özellikle konservatif tedaviye yanıt vermeyen olgularda ağrı da varikoselektominin endikasyonlarından biridir. Ancak varikoselektomi sonrası skotal ağrı gerilemeyebilir. Varikoselektomi sonrası ağrının gerilemesi %48-90 hastada görülür. Adolesanlarda testis hacim farkı (> 10-20 %) veya progresif testis atrofisi göstergeleri varsa varikoselektomi önerilmektedir. Subklinik varikosellerde seçilmiş hastalar dışında tedavi önerilmez (Baek et al., 2019; Franco et al., 2023; Kim et al., 2025; Neves da Silva et al., 2022).

Tedavi Yaklaşımları

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında anormal semen parametreleri / DNA fragmantasyon indeksi ve başka sebeplerle açıklanamayan infertilitesi olan yetişkin hastalarda varikoselektomi önerilmektedir (European Association of Urology, 2025).

Varikosel tedavisinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Yapılan son çalışmalardaki kanıtlar mikroskobik (mikrocerrahi) varikoselektominin en etkili tedavi olduğunu göstermektedir. Bu yöntemde daha az nüks oranı ve daha az komplikasyon görülmektedir.

Tablo 1. Varikosel tedavi yöntemlerinin karşılaştırmalı tablosu(rekürrens ve komplikasyon oranları)

Yöntem	**Avantajları**	**Dezavantajları / riskler**	**Rekürrens/ komplikasyon**
Mikroskopik inguinal/ subinguinal varikoselektomi	En düşük rekürrens ve hidrosel oranı; en yüksek başarı	Cerrahi deneyim gerektirir, mikroskop ihtiyacı	%0,4 rekürrens %0,44hidrosel, Skrotal hematom
Açık Retroperitoneal Yüksek Ligasyon		Daha yüksek lenfatik hasar, hidrosel(%5-10) rekürrens(%15-29) oranları	Testiküler atrofi, Skrotal ödem Eksternal spermatik ven ligasyonunda başarısızlık ihtimali daha yüksek
Açık inguinal varikoselektomi	Simplicity, bilinirlik	Daha yüksek lenfatik hasar, hidrosel(%7.3), rekürrens(%2.6-13) oranları	Testiküler atrofi, epididimorşit, yara yeri enfeksiyonu, post-op ağrı, genitofemoral sinir hasarı
Skrotal yaklaşım		Yüksek komplikasyon oranları	Testiküler atrofi, arter yaralanması, skrotal hematom, hidrosel
Laparoskopik varikoselektomi	Bilateral aynı seansta; minimal kesi	Hidrosel riski(%7-43), rekürrens riski(%3-6) cerrahi ekibin deneyimi önemli	Eksternal spermatik ven ligasyonunda başarısızlık oranı daha yüksek; barsak, damar ve sinir hasarı, pulmoner emboli, pnömo-skrotum, peritonit
Perkütan retrograd embolizasyon	Minimal invaziv, kısa iyileşme süresi	Teknik başarısızlık, rekürrens riski(%3-11), operatöre bağımlı	Hidrosel (%10), hematom, yara yeri enfeksiyonu
Retrograd skleroterapi	Minimal invaziv	Hidrosel riski(%3,3), rekürrens riski(%6-9,8), teknik başarısızlık riski yüksek	yara yeri enfeksiyonu, skrotal ağrı, kontrast reaksiyonu, koil migrasyonu
Antegrad skleroterapi	Lokal anestezi ile yapılabilir, minimal kesi	Rekürrens(%5-9) Puncture hataları, teknik başarısızlık riski yüksek	Hidrosel (%5.5), hematom, enfeksiyon, ağrı, testis atrofisi, epididimoorşit

Varikosel tedavisinde uygulanan yöntemler, avantajları dezavantajları komplikasyonları özet olarak Tablo 1' de gösterilmiştir.(Asafu-Adjei et al., 2020; Baigorri & Dixon, 2016; Crestani et al., 2016; European Association of Urology, 2025; Fallara et al., 2023; Franco et al., 2023; Kim et al., 2025; Makris et al., 2018; Neves da Silva et al., 2022)

Mikroskopik subinguinal varikoselektomi (MSV)

En çok desteklenen yöntemdir. Arter ve lenfatik yapıların korunmasıyla komplikasyon riski düşürülür. Meta-analizler, MSV'nin semen parametrelerinde anlamlı iyileşme sağladığını ve gebelik oranlarını artırdığını göstermektedir. Hidrosel komplikasyonu oldukça düşüktür. Revizyon gerektiren vakalarda açık revizyon ya da embolizasyon düşünülür (Asafu-Adjei et al., 2020; Fallara et al., 2023).

Açık yüksek ligasyon

Lenfatik yapı korunmazsa hidrosel riski yüksektir; ayrıca arter hasarı riski MSV'ye göre daha yüksektir. Hâlâ bazı merkezlerde, kaynak kısıtı olan yerlerde tercih edilen bir yöntemdir (Neves da Silva et al., 2022).

Laparoskopik yaklaşım

Bilgisayarlı görüntüleme sistemleri ile damarlar ligate edilir. Genellikle bilateral olgular için avantajlıdır. Ancak lenfatik zarar nedeniyle hidrosel riski yüksektir. Bazı serilerde MSV'ye kıyasla daha olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (Kim et al., 2025; Neves da Silva et al., 2022).

Perkütan retrograd embolizasyon

Radyoloji ekiplerince venöz sistem kullanarak coil, mikrokateter, sklerozan ajanlarla ven kapanması sağlanır. Teknik başarısı operatör deneyimine çok bağlıdır; başarısızlık/rekürrens oranları değişkendir. Avantajları: kısa iyileşme süresi, kesi olmaması, aynı seansta bilateral işlem yapılabilir (Baigorri & Dixon, 2016; Kim et al., 2025; Neves da Silva et al., 2022).

Antegrad skleroterapi / embolizasyon

Sol testiküler venin skrotal girişinden antegrad kateterizasyonla ajan verilmesi. Örneğin cyanoacrylate glue kullanımında %90'a yakın semptom iyileşmesi bildirilmiştir. Ancak teknik zorlukları ve hasta işbirliğine ihtiyaç olması dezavantajdır (Le Tat et al., 2024).

Karşılaştırmalı sonuçlar

Meta-analizler, genel olarak varikosel onarımının gebelik oranlarında anlamlı, ancak görece mütevazı bir artış sağladığını göstermektedir. Sistematik review'lar, MSV'nin en iyi sonuçları verdiğini; embolizasyonun daha değişken ama avantajlı yanları olduğunu göstermektedir. Ayrıca, varikosel grade'inin tedavi yanıtını etkilediğini gösteren veriler mevcuttur: yüksek gradede daha belirgin iyileşmeler olabilir (Asafu-Adjei et al., 2020; Fallara et al., 2023; Franco et al., 2023).

Tedavi sonrası izlem ve sonuçlar

İzlem süresi ve parametre takibi

Semen parametrelerinde ilk düzelme genellikle 3–6 ay arasında görülür, maksimum etki 6–12 ayda beklenir. Postoperatif değerlendirmede en az 12 aylık izlem önerilir. Gebelik oranı, semen düzelmesi ve hasta şikayetlerinin takibi birlikte değerlendirilmelidir (Fallara et al., 2023; Kim et al., 2025; Neves da Silva et al., 2022).

Başarı oranları ve gebelik

Cerrahi/embolizasyon sonrası gebelik oranları, meta-analizlerde 1,2 – 1,5 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. Ancak başarı, eşin fertilite durumu, yaş, semen parametreleri gibi birçok faktörle ilişkilidir (Fallara et al., 2023; Franco et al., 2023; Kim et al., 2025).

Gelecek yönelimler ve araştırma öncelikleri

Varikosel yönetiminde tedavi seçenekleri yenliklere çok açıktır. Bununla beraber uzun dönem kontrollü randomize çalışmalarla varikosel onarımının gebelik başarısına etkisinin netleştirilmesi gerekmektedir.

Hastaya özel biyomarker temelli karar modelleri geliştirilebilir. (örneğin proteomik/epigenetik belirteçler) Embolizasyon tekniklerinin optimizasyonu ve daha iyi materyallerin kullanımı ile embolizasyonda daha düşük rekürrens ve komplikasyon oranları elde edilebilir.

Mikrobiyom rolü ve bu yönde terapötik müdahaleler geleceğe yön verecek çalışmalardandır. Antioksidan-inflamasyon modifiye edici tedavilerin etkinliği üzerine klinik çalışmalar yapılabilir.

SONUÇ

Varikoselin varlığı yalnızca tanı olarak değil, klinik bağlamda (infertilite, semen bozukluğu, ağrı) değerlendirilmelidir. Patofizyolojik mekanizmalar kompleks olup hipertermi, ROS, reflü, hormonal disfonksiyon, genetik/epigenetik değişiklikler, toksin birikimi gibi birçok etkene dayanır. Tanı sürecinde fizik muayene, Doppler USG, semen analizi ve gerektiğinde hormon testleri birlikte değerlendirilmelidir.Tedavi kararı dikkatli hasta seçimiyle yapılmalıdır. Mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi çoğu merkezde altın standart olarak kabul edilir. Bununla beraber embolizasyon/ skleroterapi minimal invaziv tedavi alternatifleridir. İzlem süreci en az 12 ay sürmeli hem semen parametreleri hem gebelik sonuçları birlikte izlenmelidir. Komplikasyonlar (hidrosel, rekürrens, ağrı) göz önünde tutulmalı; gerekli durumlarda ikincil müdahaleler planlanmalıdır. Gelecekte biyomarker temelli seçim, optimizasyon, mikrobiyom araştırmaları ve antioksidan müdahaleler önemli araştırma alanlarıdır.

KAYNAKLAR

Abdel-Meguid, T. A., Al-Sayyad, A., Tayib, A., & Farsi, H. M. (2011). Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. Eur Urol, 59(3), 455-461.

Agarwal, A., Deepinder, F., Cocuzza, M., Agarwal, R., Short, R. A., Sabanegh, E., & Marmar, J. L. (2007). Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 70(3), 532-538. https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.04.011

Alsaikhan, B., Alrabeeah, K., Delouya, G., & Zini, A. (2016). Epidemiology of varicocele. Asian J Androl, 18(2), 179-181.

Asafu-Adjei, D., Judge, C., Deibert, C. M., Li, G., Stember, D., & Stahl, P. J. (2020). Systematic Review of the Impact of Varicocele Grade on Response to Surgical Management. J Urol, 203(1), 48-56.

Baek, S. R., Park, H. J., & Park, N. C. (2019). Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. Andrologia, 51(2), e13187.

Baigorri, B. F., & Dixon, R. G. (2016). Varicocele: A Review. Semin Intervent Radiol, 33(3), 170-176.

Cannarella, R., Shah, R., Hamoda, T. A. A., Boitrelle, F., Saleh, R., Gul, M., Rambhatla, A., Kavoussi, P., Toprak, T., Harraz, A. M., Ko, E., Ceker, G., Durairajanayagam, D., Alkahidi, N., Kuroda, S., Crafa, A.,

Henkel, R., Salvio, G., Hazir, B.,…Global Andrology, F. (2024). Does Varicocele Repair Improve Conventional Semen Parameters? A Meta-Analytic Study of Before-After Data. World J Mens Health, 42(1), 92-132.

Clavijo, R. I., Carrasquillo, R., & Ramasamy, R. (2017). Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men. Fertil Steril, 108(3), 364-369.

Crestani, A., Giannarini, G., Calandriello, M., Rossanese, M., Mancini, M., Novara, G., & Ficarra, V. (2016). Antegrade scrotal sclerotherapy of internal spermatic veins for varicocele treatment: technique, complications, and results. Asian J Androl, 18(2), 292-295.

Dubin, L., & Amelar, R. D. (1970). Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. Fertil Steril, 21(8), 606-609.

Eisenberg, M. L., & Lipshultz, L. I. (2011). Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. Indian J Urol, 27(1), 58-64. https://doi.org/10.4103/0970-1591.78428

European Association of Urology. (2025). EAU Guidelines. EAU Annual Congress, Madrid.

Fallara, G., Capogrosso, P., Pozzi, E., Belladelli, F., Corsini, C., Boeri, L., Candela, L., Schifano, N., Deho, F., Castiglione, F., Muneer, A., Montorsi, F., & Salonia, A. (2023). The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials. Eur Urol Focus, 9(1), 154-161.

Franco, A., Proietti, F., Palombi, V., Savarese, G., Guidotti, M., Leonardo, C., Ferro, F., Manna, C., & Franco, G. (2023). Varicocele: To Treat or Not to Treat? J Clin Med, 12(12).

Freeman, S., Bertolotto, M., Richenberg, J., et al., members of the, E.-S. W. (2020). Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. Eur Radiol, 30(1), 11-25.

Fujisawa, M., Yoshida, S., Kojima, K., & Kamidono, S. (1989). Biochemical changes in testicular varicocele. Arch Androl, 22(2), 149-159.

Inci, K., & Gunay, L. M. (2013). The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. Clinics (Sao Paulo), 68 Suppl 1(Suppl 1), 89-98.

Jensen, C. F. S., Ostergren, P., Dupree, J. M., Ohl, D. A., Sonksen, J., & Fode, M. (2017). Varicocele and male infertility. Nat Rev Urol, 14(9), 523-533. https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.98

Kim, D. K., Kim, D. S., Kam, S. C., Lee, H. S., Lee, W. K., Song, S. H., Korean Society for Sexual, M., & Andrology Clinical Practice Guideline, C. (2025). Recent Guidelines and Perspectives for Varicocele: A Clinical Consensus and Recommendations from the Korean Society for Sexual Medicine and Andrology. World J Mens Health, 43(4), 748-757. https://doi.org/10.5534/wjmh.240290

Le Tat, T., Jost, R., Hanotin, C., Lucas, A., Laouisset, L., Hakime, A., & Kuoch, V. (2024). Antegrade embolization of varicocele with cyanoacrylate glue: a case report. CVIR Endovasc, 7(1), 52.

Leslie, S. W., Sajjad, H., & Siref, L. E. (2025). Varicocele. In StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846314

Madgar, I., Weissenberg, R., Lunenfeld, B., Karasik, A., & Goldwasser, B. (1995). Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril, 63(1), 120-124.

Makris, G. C., Efthymiou, E., Little, M., Boardman, P., Anthony, S., Uberoi, R., & Tapping, C. (2018). Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review. Br J Radiol, 91(1088), 20170445.

Munoz-Lopez, C., Wong, A., Lewis, K., Bole, R., Vij, S. C., & Lundy, S. D. (2024). The Evolving Landscape of Male Varicocele Pathophysiology in the Era of Multi-Omics: A Narrative Review of the Current Literature. Biology (Basel), 13(2).

Naughton, C. K., Nangia, A. K., & Agarwal, A. (2001). Pathophysiology of varicoceles in male infertility. Hum Reprod Update, 7(5), 473-481.

Neves da Silva, H. V., Meller, R. L., Ogundipe, E. A., & Rochon, P. J. (2022). Varicoceles: Overview of Treatment from a Radiologic and Surgical Perspective. Semin Intervent Radiol, 39(5), 490-497.

Okuyama, A., Fujisue, H., Matsui, T., Doi, Y., Takeyama, M., Nakamura, N., Namiki, M., Fuijoka, H., & Matsuda, M. (1988). Surgical repair of varicocele: effective treatment for subfertile men in a controlled study. Eur Urol, 14(4), 298-300. https://doi.org/10.1159/000472964

SAYPOL, D. C. (1981). Varicocele. Journal of Andrology, 2(2), 61-71.

Su, J. S., Farber, N. J., & Vij, S. C. (2021). Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. Andrologia, 53(1), e13576.

Wang, L. H., Zheng, L., Jiang, H., & Jiang, T. (2025). Research advances in inflammation and oxidative stress in varicocele-induced male infertility: a narrative review. Asian J Androl, 27(2), 177-184.

PROSTAT KANSERİ ETİYOLOJİSİ VE TARAMASINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Volkan SELMİ

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2605-9935
- Mail: volkanselmi@hotmail.com

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), 2020'de dünya çapında tahmini 1,4 milyon tanı ve 375.000 ölümle birlikte, erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir. Dünya ülkelerinin yarısından fazlasında erkeklerde en sık teşhis edilen kanser, tüm ülkelerin dörtte birinde erkekler arasında önde gelen ölüm nedenidir (Bergengren ve ark., 2023).

Bir otopsi çalışması, yaşla birlikte PK prevalansının arttığını bildirmiştir (Bell ve ark., 2015). Farklı etnik geçmişleri olan ve farklı coğrafi alanlarda yaşayan erkekler arasında otopsiyle saptanan PK sıklığında da farklılık vardır.

Dünya çapında mortalite oranlarında nispeten daha az değişiklik vardır. Oranlar genellikle Afrika kökenli popülasyonlarda yüksekken, ABD'de orta ve Asya'da çok düşük saptanmıştır. PK'ne bağlı mortalite çoğu Batı ülkelerinde azalmıştır, ancak azalmanın büyüklüğü ülkeler arasında değişmektedir.

Prostat Kanseri İçin Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çok çeşitli endojen, eksojen ve çevresel faktörlerin, PK gelişme riski ile ilişkisi irdelenmiştir. Büyük olasılıkla ırksal bir faktör olduğu düşünülmektedir, ancak ABD'ye göç eden Asyalılar, ABD doğumlu Asyalılar ile karşılaştırıldığında PK riskinin yaklaşık yarısına sahip oldukları gözlenmektedir. Bu da çevresel ve/veya diyet faktörlerinin de PK etiyolojisinde yeri olduğu anlamına gelmektedir.

Prostat Kanseri için kalıtsal risk faktörleri

Temel olarak PK ile tutarlı bir şekilde ilişkili üç kalıtsal risk faktörü vardır: etnik köken/aile öyküsü, çeşitli genlerde nadir germline mutasyonları ve yaygın genetik tek nükleotid polimorfizm.

Etnik köken ve aile geçmişi

Etnik köken ve aile geçmişi, PK etiyolojisinde genetik bir yatkınlık olduğunu düşündüren farklı PK insidanslarına sahiptir. Batı dünyasında Afrika kökenli erkekler, biyolojik, çevresel, sosyal ve/veya sağlık faktörlerinden kaynaklanabilecek sebepler nedeniyle daha olumsuz sonuçlar göstermektedir. Afrika kökenli hastalara daha ileri hastalık teşhisi konma riski olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda prostatektomiden sonra beyaz erkeklerden daha fazla evre yükselme olasılığı bulunmaktadır.

Etnik kökene bakılmaksızın PK'li tüm erkeklerin küçük bir alt popülasyonu, aynı ailede ≥ 3 vaka, birbirini izleyen üç kuşakta PK veya <55 yaş tanısı konan ≥ 2 vakaya sahiptir. İsveç nüfus temelli bir çalışmada, 65 yaşında yüksek riskli PK olasılığı popülasyon genelinde %1,4 iken 65 yaş üstü kişilerde %11,4'tür. Evre fark etmeksizin PK olasılığı genel popülasyonda %4,8 iken, baba ve iki kardeş etkilenmiş kişilerde %43,9'dur (Bratt ve ark., 2016). ABD nüfus veri tabanında herediter prostat kanseri (HPK), %2,18 olarak raporlanmıştır.

Germline Mutasyonlar

Prostat Kanseri riskini artıran genetik mekanizmaları incelendiğinde, germline mutasyonlarının kritik bir rol oynadığını net bir şekilde gözlenmektedir. Özellikle BRC A2 ve HOXB13 genlerindeki patojenik mutasyonların yanı sıra CHEK2, BRC A1 ve ATM gibi genlerin de bu riski yükselttiği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Her ne kadar bu mutasyonların genel popülasyondaki prevalansı nispeten düşük olsa da PK gelişimi üzerindeki etkileri oldukça kuvvetlidir. Öyle ki, ileri evre PK hastalarında bu mutasyonların görülme sıklığı kayda değer ölçüde artmakta; hatta bazı çalışmalarda PK tanısı almış hastalarda patojenik mutasyon taşıma oranının %17,2'ye ulaştığı tespit edilmiştir. Metastatik kastrasyona dirençli PK hastalarındaki %16,2'lik insidans da bu gerçeği desteklemektedir. Daha da önemlisi, BRC A1/2 taşıyıcılarında gelişen PK'nin, taşıyıcı olmayan vakalara kıyasla daha agresif bir klinik seyir izlediği, sıklıkla yüksek tümör derecesi ve teşhis anında ileri evre ile metastazlarla ilişkilendirildiği göz ardı edilmemelidir. Öte yandan, germline mutasyonlarına göre çok daha yaygın olan, ancak bireysel etkileri düşük kalan tek nükleotid polimorfizmleri de kalıtsal PK'nin büyük bir kısmının temelini oluşturur. Tüm bu veriler bize, yüksek risk altındaki bireyleri ve aileleri belirlemede hedeflenmiş genomik analizlerin ve genetik danışmanlığın ne kadar kritik bir rol oynadığını kanıtlamaktadır.

Prostat Kanseri İçin Kalıtsal Olmayan Risk Faktörleri

Prostat kanseri için, yaş, ırk, heredite gibi en belirgin etiyolojik faktörler haricinde daha az ilişkili olduğu saptanan bir dizi risk faktörü vardır. Buna rağmen, prostat kanseri için şu anda bilinen etkili bir önleyici diyet veya farmakolojik müdahale bulunmamaktadır.

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom ve PK arasındaki ilişki, yapılan çalışmaların sonuçları temel alındığında net değildir. Genel olarak zayıf bir ilişki var gibi görünmekle birlikte daha agresif hastalığı olan hasta alt grubunda bu ilişki biraz daha güçlü görünmektedir. Metabolik sendromun bileşenlerinden hipertansiyon ve bel çevresi ≥ 102 cm olması daha yüksek PK riski ile ilişkilidir (Bell ve ark., 2015).

Obezite

REDUCE çalışmasında, obezite ile düşük dereceli PK riski (OR: 0,79; p=0,01) ve çok değişkenli analizlerde yüksek dereceli PK riski (OR: 1,28; p=0,042) saptanmıştır (Vidal ve ark., 2014). Bu etki, genetik olarak yüksek boy veya vücut kitle indeksi (VKİ) yerine, yüksek boy/VKİ oranı ile açıklanmıştır. Yine veriler, obezite ile artan PK'ne özgü mortalite arasında bir ilişki göstermiştir.

Diyabet

Tip 2 diyabetin PK ile ilişkisi konusunda 2021 tarihli bir sistematik derleme bu iki durum arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını raporlamıştır (Ling ve ark., 2021). Ancak, diyabet tedavisinde yaygın kullanılan metforminin PK riski üzerindeki etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Toplum düzeyinde yapılan bazı çalışmalar, metformin kullananların (diğer oral hipoglisemik ajanları kullanmayanların aksine) PK teşhisi konma riskinin, hiç kullanmayanlara kıyasla daha düşük olduğunu öne sürmüştür. Buna karşın, REDUCE çalışmasına katılan diyabet hastası 540 kişi üzerinde yapılan özel bir analizde, metformin kullanımının PK ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamış ve bu nedenle önleyici bir tedbir olarak önerilmemiştir (Preston ve ark., 2014). Mevcut veriler, metformin ve PK ilişkisinin henüz netlik kazanmadığını göstermektedir.

Hiperlipidemi

On dört büyük prospektif çalışmanın meta-analizi, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri ile PK arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir (Rosty ve ark., 2014). İki meta-analiz, statin kullanıcılarında genel olarak PK riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir.

Diyet

Çok çeşitli diyet faktörleri ile PK arasındaki ilişki incelenmiştir, ancak kaliteli kanıtlarının azlığı göz önünde tutulmalıdır. Bugüne kadar, mevcut kanıtlar, diyet ile PK'nin gelişimi arasında nedensel bir ilişkiyi destekleyecek bulgular ortaya koyamamıştır.

Alkol tüketimi ve PK arasında ilginç bir ilişki mevcuttur. Hem yüksek alkol alımı hem de alkolden tamamen uzak durma, PK riski ve PK'ne özgü mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, artan kahve tüketimi miktarıyla PK riskinde hafif bir düşüş eğilimi tespit edilmiştir. Durum böyleyken çay tüketimi ile PK arasında net bir ilişki bulunamamıştır.

Süt Ürünleri ve Kalsiyum alımıyla ilgili sistematik derlemeler, süt ürünlerinden elde edilen yüksek protein alımı ile PK riski arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu verilerin çoğunun PSA taraması yanlılığından etkilendiğini de vurgulamak gerekir. Yağlar cephesinde ise, uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin PK riski ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Yine de kızarmış yiyecek tüketimi ile PK riski arasında potansiyel bir ilişki olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.

Kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin PK ile potansiyel bir ilişkisi olduğu meta-analizlerle ortaya konulmuştur. Balık tüketiminin PK riski ile bir ilişkisi bulunamamış olsa da yüksek balık alımının PK'ne özgü mortaliteyi ve PK progresyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

Hem çok düşük hem de çok yüksek D vitamini konsantrasyonları PK riskini artırmakta, özellikle yüksek dereceli hastalık için bu risk daha belirgin hale gelmektedir. Selenyum düzeylerinin agresif PK ile ters bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ancak, Selenyum ve E Vitamini gibi antioksidan moleküllerin takviye olarak alınmasının PK insidansını etkilemediği randomize çalışmalarla belirlenmiştir.

Pişmiş domates tüketimi ve içerdiği likopenlerin PK insidansı üzerinde olumlu bir etki eğilimi gösterdiği meta-analizlerle belirlenmiştir. Ancak, plasebo ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar, sadece likopen takviyesinin insidansı anlamlı ölçüde düşürdüğünü kanıtlayamamıştır. Bitkisel beslenmeye ağırlık veren diyetlerin PK riski üzerinde küçük ama faydalı bir etki sağladığı sistematik derlemelerle desteklenmektedir. Özellikle turpgillerden (brokoli, lahana vb.) yüksek alım ile daha düşük PK riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. Fitoöstrojen

ve genel soya gıdası tüketiminin PK riskinde azalma ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Hormonal İlaçlar

Finasterid ve dutasterid gibi 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin (5-ARI) PK gelişimini önleme veya geciktirme potansiyeli olduğu açıktır. Bu ilaçlar, özellikle düşük dereceli kanserlerde (ISUP Derece Grubu 1) riski %25'e kadar azaltmaktadır. Ancak, bu olumlu etki, tedaviye bağlı yan etkiler ve yüksek dereceli PK riskinde potansiyel küçük bir artış olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Neyse ki, mevcut veriler bu küçük risk artışının PK'ne bağlı ölüm oranını etkilemediğini göstermektedir. Bu risk/fayda dengesi nedeniyle, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından mevcut 5-ARI'lerden hiçbiri kemopreventif amaçla henüz onaylanmamıştır.

Hormonal açıdan, hipogonadal erkeklere uygulanan testosteron takviyelerinin PK geliştirme riskini artırmadığı kanıtlanmıştır. İlginç bir şekilde, çok düşük serbest testosteron konsantrasyonlarına sahip erkeklerin ortalamanın altında bir PK riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Dahası, kısıtlı kanıtlar olsa da PK için aktif izlem, bekle-gör veya radikal küratif tedavi almış erkeklerde dahi, hipogonadal durumun düzeltilmesinden sonra teorik olarak ilerleme riski artışı beklenmesine rağmen, testosteron takviyesi almanın sonuçları kötüleştirmediği görülmektedir. Bu bulgular, testosteronun PK üzerindeki etkisinin geleneksel "hormonla beslenme" hipotezinden daha karmaşık olduğunu düşündürmektedir.

Diğer Potansiyel Risk Faktörleri

Ergenlik döneminde yüksek insülin benzeri büyüme faktörü seviyelerine bağlı olabileceği düşünülen uzun boy ve tepe tipi saç dökülmesi PK riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.

İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH) tanısı olan erkeklerde, genel popülasyona kıyasla, daha agresif PK türlerine (ISUP GG $\geq$ 2) yakalanma oranının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar genel İBH sonuçları karışık olsa da özellikle ülseratif kolit alt grubunda net bir ilişki olduğu görülmektedir.

Artan mesleki fiziksel aktivitenin PK riskini azalttığı; buna karşın kimyasallara ve pestisitlere maruziyetin riski artırdığı belirtilmiştir. Özellikle östrojenik bir insektisit olan klordekonun plazma konsantrasyonu, PK riskinde artışla ilişkilidir.

Yapılan meta-analizler, gece vardiyasında çalışmanın, doza bağımlı bir şekilde PK riskini artırdığını göstermektedir.

Kadmiyum (Cd) üzerine yapılan bir meta-analiz, mesleki maruziyetten kaynaklanan yüksek Cd seviyeleri ile PK riski arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu işaret etmektedir.

Mevcut sigara içiciliği, PK'den ölüm riskini önemli ölçüde artırmaktadır ve sigarayı bıraktıktan sonra bile agresif tümör özellikleri ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

Human Papilloma Virüsü-16 (HPV-16) pozitif olan erkeklerde risk artışı olabilirken, N. gonore enfeksiyonu PK insidansı ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Aspirin veya nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların kullanımı PK riski üzerinde koruyucu bir etkiye sahip görünmektedir. Ayrıca, ultraviyole radyasyona (güneş ışığına) maruziyetin de riski azalttığı tespit edilmiştir. Son olarak, daha yüksek ejakülasyon sıklığının (ayda ≥ 21 kez, 4-7 kez olana göre) PK riskini %20 oranında azalttığı dikkat çekici bir bulgudur (Rider ve ark., 2016).

Tarama ve Bireysel Erken Tespit

Prostat kanseri taraması, klinik önemli PK'nin zamanında tespit edilmesini amaçlarken, önemsiz PK'nin tespit edilmemesini, dolayısıyla bireye ve sağlık sunucusuna fazladan yük bindirmeden bir denge kurmaya çalışmaktadır. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), aile öyküsü, yaş ve komorbidite her zaman dikkate alınmalıdır.

Bireysel Erken Tespit

Prostat Kanseri genellikle hastalığın ileri evrelerinde semptom verir; lokalize PK ise sıklıkla asemptomatiktir. Erken teşhisin bireysel faydası veya zararı hastayla açıkça tartışılmalıdır. İlerleme durumunda alt üriner sistem semptomları, erektil disfonksiyon veya kemik metastazları ağrıya neden olabilir. Bu vakalarda, başlangıç tanı sürecinde Prostat Spesifik Antijen (PSA) testi ve Parmakla Rektal Muayene (PRM) standarttır, kesin tanı ise genellikle prostat biyopsisi ile histopatolojik olarak konur.

Artan yaş, PK için majör bir risk faktörü olduğundan, tanısal değerlendirmeye çok erken başlamanın anlamı düşüktür. Başka risk faktörü olmayan erkekler için klinik olarak anlamlı PK riski 50 yaşından önce son derece düşüktür; bu nedenle PSA testi 50 yaştan itibaren önerilebilir. Aile

öyküsü olanlar ve Afrika kökenli erkekler için bu yaş 45'e, mutasyonu taşıyanlar için ise 40 yaşa çekilmelidir.

Bazal PSA düzeyi 60 yaşındaki bir erkekte ≤1,0 ng/mL ise, 85 yaşına kadar PK'den ölme riski %0,2'den düşüktür. Bu düşük risk, takibin sıklığını yönlendirmek için kullanılabilir. 60 yaşa kadar olan erkeklerin çoğuna 8-10 yıllık takip aralıkları önerilebilirken, başlangıçta riskli olanlara (40 yaşında PSA>1 ng/mL veya 60 yaşında PSA> 1-2 ng/mL) iki yıllık takip aralıkları sunulabilir.

Erken teşhis çabalarının ne zaman durdurulacağı tartışmalıdır, ancak bireyin yaşam beklentisi esas alınmalıdır. 15 yıldan az yaşam beklentisi olan asemptomatik erkeklerin, aşırı teşhis riskinin yüksek olması nedeniyle, PSA testinden fayda görmesi beklenmez. Klinik bulgu yoksa 10-15 yıldan az yaşam beklentisi olan erkeklere PSA testi yapılmamalıdır (Loeb ve ark., 2006).

Toplum Tabanlı Tarama

Toplum taraması, asemptomatik erkekleri sistematik olarak incelemeyi amaçlar ve temel hedefleri PK mortalitesini azaltmak ve yaşam kalitesiyle ayarlanmış yaşam yılı (QALY) kazancını korumaktır. PK taraması, ürolojik literatürün en tartışmalı konularından biri olmaya devam etmektedir. Örneğin, 721718'den fazla erkeği randomize eden beş randomize kontrollü çalışmanın bulgularını özetleyen güncel bir Cochrane derlemesi, taramanın teşhis oranını artırdığını (daha fazla lokalize hastalık ve daha az ileri evre saptama) gösterse de ana sonuç noktası olan PK'ne özgü sağkalım faydası gözlemlemediğini bildirmiştir (Hayes & Barry, 2014; Ilic ve ark., 2018).

İki büyük çalışma (ERSPC ve CAP) taramanın olumlu etkisini desteklemektedir. Özellikle ERSPC çalışması, uzatılmış takip süresiyle birlikte PK mortalitesinde anlamlı bir azalma (%21 ila %29) tespit etmiştir. Bu çalışmada, bir PK ölümünü önlemek için taranması gereken kişi sayısı ve tedavi edilmesi gereken kişi sayısı meme kanseri çalışmalarının altındaki seviyelere inmiştir (Martin ve ark., 2024).

Taramanın yararı, aşırı teşhis ve buna bağlı aşırı tedavi ile ortaya çıkan yan etkilerle dengelenmektedir. Bu zararların fark edilmesi, erken teşhis yolunun yeniden tasarlanmasına yol açmıştır; artık spesifik risk gruplarının belirlenmesi, bireyselleştirilmiş takip aralıkları, risk hesaplayıcıları ve/veya MR kullanımıyla biyopsi endikasyonunun iyileştirilmesi ve düşük riskli hastalık için Aktif İzlem (AS) uygulanması öne çıkmaktadır.

Negatif tarama sonrasında PSA ve PRM'nin tekrarlanması gerekir, ancak optimal aralık bilinmemektedir. 40 yaşında PSA<1 ng/mL veya 60 yaşında PSA<2 ng/mL olan erkekler, on yıllar sonra bile metastaz veya PK'den ölüm açısından düşük riske sahiptir. Bu düşük riskli gruba sekiz yıla kadar takip aralıkları önerilebilirken, yüksek riskli grupta iki yılda bir takip uygun olabilir.

BRCA Mutasyonu Olan Hastalarda Tarama

BRC A2 mutasyonu taşıyan erkeklerin, 40-69 yaş aralığında yıllık PSA taraması ile takip edildiği IMPACT çalışması, bu taşıyıcılarda daha yüksek PK insidansı, daha genç yaşta tanı ve daha anlamlı tümörler saptamıştır. Bu, genetik risk grupları için hedefli taramanın gerekliliğini desteklemektedir.

Germline mutasyonları agresif PK gelişimini tetikleyebileceğinden, kişisel veya aile öyküsü olan erkeklerin genetik test için değerlendirilmesi önerilir. Değerlendirme yapılması önerilen hastalar, hedefe yönelik tedavi adayı metastatik PK hastaları, ailede yüksek riskli germline mutasyonu bulunanlar ve erken yaşta (60 yaş altı) çok sayıda anlamlı PK tanısı almış aile üyesi olanları içermektedir.

Vakaların yaklaşık %18'inde PK sadece şüpheli PRM ile saptanır. Anormal PRM, daha yüksek ISUP Derece Grubu riskini öngören ve ileri evre PK'nin güçlü bir göstergesi olan bir bulgudur ve genellikle MR veya doğrudan biyopsi endikasyonu doğurur.

PSA, PK şüphesinde primer testtir. PSA organa özgüdür, ancak kansere özgü değildir. Benign durumlarda da yükselebileceği unutulmamalıdır. Tarama durumunda en sık uygulanan bir kesme değeri olmasına rağmen, düşük PSA seviyelerinde bile PK mevcut olabilir. PSA yoğunluğu (PSA-D) klinik olarak anlamlı PK'nin en güçlü öngörücülerinden biridir; genellikle anlamlı kanser varlığını gösterir.

Prostat Sağlık İndeksi (PHI) ve Dört Kallikrein (4K) Skoru gibi serum bazlı testler, PSA 2-10 ng/mL aralığındaki erkeklerde gereksiz biyopsi sayısını azaltmak için 'dan daha iyi performans göstermektedir. Stockholm3 ve Proclarix gibi daha karmaşık modeller de klinikte yer bulmaya başlamıştır. İdrar bazlı ve SelectMDX gibi testler de mevcuttur, ancak güncel upfront MR stratejisi çağında klinik faydaları hala netleşme aşamasındadır.

KAYNAKLAR

Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 137(7), 1749-1757.

Bergengren, O., Pekala, K. R., Matsoukas, K., Fainberg, J., Mungovan, S. F., Bratt, O., Bray, F., Brawley, O., Luckenbaugh, A. N., Mucci, L., Morgan, T. M., & Carlsson, S. V. (2023). 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. Eur Urol, 84(2), 191-206. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021

Bratt, O., Drevin, L., Akre, O., Garmo, H., & Stattin, P. (2016). Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst, 108(10). https://doi.org/10.1093/jnci/djw110

Hayes, J. H., & Barry, M. J. (2014). Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA, 311(11), 1143-1149. https://doi.org/10.1001/jama.2014.2085

Ilic, D., Djulbegovic, M., Jung, J. H., Hwang, E. C., Zhou, Q., Cleves, A., Agoritsas, T., & Dahm, P. (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ, 362, k3519. https://doi.org/10.1136/bmj.k3519

Ling, S., Brown, K., Miksza, J. K., Howells, L. M., Morrison, A., Issa, E., Yates, T., Khunti, K., Davies, M. J., & Zaccardi, F. (2021). Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 31(1), 14-22. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.023

Loeb, S., Gonzalez, C. M., Roehl, K. A., Han, M., Antenor, J. A., Yap, R. L., & Catalona, W. J. (2006). Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol, 175(3 Pt 1), 902-906. https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00327-7

Martin, R. M., Turner, E. L., Young, G. J., Metcalfe, C., Walsh, E. I., Lane, J. A., Sterne, J. A. C., Noble, S., Holding, P., Ben-Shlomo, Y., Williams, N. J., Pashayan, N., Bui, M. N., Albertsen, P. C., Seibert, T. M., Zietman, A. L., Oxley, J., Adolfsson, J., Mason, M. D.,…Group, C. A. P. T. (2024). Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. JAMA, 331(17), 1460-1470.

Preston, M. A., Riis, A. H., Ehrenstein, V., Breau, R. H., Batista, J. L., Olumi, A. F., Mucci, L. A., Adami, H. O., & Sorensen, H. T. (2014). Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 66(6), 1012-1020.

Rider, J. R., Wilson, K. M., Sinnott, J. A., Kelly, R. S., Mucci, L. A., & Giovannucci, E. L. (2016). Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol, 70(6), 974-982. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.027

Rosty, C., Walsh, M. D., Lindor, N. M., Thibodeau, S. N., Mundt, E., Gallinger, S., Aronson, M., Pollett, A., Baron, J. A., Pearson, S., Clendenning, M., Walters, R. J., Nagler, B. N., Crawford, W. J., Young, J. P., Winship, I., Win, A. K., Hopper, J. L., Jenkins, M. A., & Buchanan, D. D. (2014). High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. Fam Cancer, 13(4), 573-582.

Vidal, A. C., Howard, L. E., Moreira, D. M., Castro-Santamaria, R., Andriole, G. L., Jr., & Freedland, S. J. (2014). Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 23(12), 2936-2942.

PROSTAT VE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

Volkan SELMİ

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2605-9935
- Mail: volkanselmi@hotmail.com

GİRİŞ

Ürolojik kanserler arasında prostat ve böbrek tümörleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu kanserlerin erken evre tanı alması, tedavi planlaması ve başarısı açısından hayatidir. Bu bölümde prostat kanseri ve böbrek tümörlerinde güncel görüntüleme yöntemleri ve tedavi stratejilerinden bahsedilecektir.

Prostat Kanseri

Prostat kanseri (PK), 2020'de dünya çapında erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir. Dünya ülkelerinin yarısından fazlasında erkeklerde en sık teşhis edilen kanser ve tüm ülkelerin dörtte birinde erkekler arasında önde gelen ölüm nedenidir (Bergengren ve ark., 2023; Culp ve ark., 2020). Bu kadar sık teşhis ediliyor olması ve sürecin ölümle sonuçlanabilir nitelikte olması nedeniyle hastalığın tanı ve evrelemesi açısından görüntüleme çok önemli bir yer tutmaktadır.

Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Standart transrektal ultrason (TRUS) her ne kadar tarihsel süreçte kullanılmış olsa da PK'ni tespit etmede güvenilir değildir. Mikro-doppler, ultrason-elastografi veya kontrastlı ultrason gibi yeni sonografik yöntemler tek başlarına ya da birlikte "multiparametrik ultrason" adı altında umut verici ön bulgular sağlamaktadır.

Yüksek çözünürlüklü mikro ultrason, gelişmiş çözünürlük gösterir, ancak büyük prostatların anterior kısmını değerlendirmekte zorlanır. Mevcut bulgular tek başına kullanılmasından ziyade manyetik rezonans (MR) ve mikro ultrasonun (US) birbirini tamamlayabileceğini düşündürmektedir. Micro-US, MR/füzyona da bir alternatif olabilir, çünkü MR bulgularının farkında olan biyopsi operatörleri MR lezyonlarının çoğunu mikro-US'da lokalize edebilir ve böylece bunları doğrudan US görüntü rehberliği ile hedefleyebilir.

Multi-parametrik Manyetik Rezonans (mp-MR)

Multi-parametrik MR (mp-MR); PK tanı, tedavi planlaması ve takip algoritmalarının her alanında kendisine geniş bir yer bulan görüntüleme yöntemidir. Prostatın T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntülemelerinin birlikte yorumlanmasını içermektedir. PK, T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlılığı ve dinamik kontrastlı görüntülerde erken ve yoğun artış

gösteren alanlar olarak görünmektedir. Önceki dönemlerde PSA ya da parmakla rektal muayenede (PRM) PK'den şüphelenip prostat biyopsisi ile tanı konulan hastaların evrelenmesi amacıyla kullanılmaktayken günümüzde ise tanıya yardımcı olmak ve prostat biyopsisi için hedef göstermek amacıyla kullanılmaktadır.

Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS), standart bir yorumlama prosedürü oluşturmak ve prostat kanseri şüphesi olan hastaları klinik önemli prostat kanseri riski açısından 1 ila 5 arasında derecelendirmek için geliştirilmiştir. Radikal prostatektomi örnekleriyle korelasyonuna bakıldığında mp-MR, özellikle çap 10 mm'den büyük ISUP grade≥2 kanserlerin tespiti ve lokalizasyonu için iyi bir duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir. Bu yüksek duyarlılık, standart biyopsi yapılan hasta gruplarında da doğrulanmıştır. Bu özellikleri sayesinde mp-MR gereksiz biyopsi sayısını azaltmak için bir triyaj testi olarak da kullanılabilir. PSA yoğunluğu (PSA-D), mp-MR bulgularıyla birleştirildiğinde, biyopsi ihtiyacını değerlendirmede ek bilgi sağlayabilir.

Tanı konulduktan sonra, hastalığın evresini belirlemek ve en uygun tedavi stratejisine karar vermek için mp-MR'dan faydalanılır. Tümörün prostat kapsülünü aşıp aşmadığını ve çevre organları etkileyip etkilemediğini değerlendirerek T evrelemesinde en etkili yöntemdir. Bu şekilde cerrahi planlama için kritik bilgiler vermektedir. Tümör evrelemesi kadar lenf bezi tutulumunu değerlendirmek ve uzak metastazları saptamak amaçlı da MR görüntüleme kullanılabilir.

Hedefe yönelik prostat biyopsisi yanında fokal tedavi yöntemlerinin planlanmasında da prostatın içindeki tümörün yerini ve boyutunu doğru bir şekilde belirleyerek yön göstericidir. Tedavi sonrası takibin önemli bir parçası, hastalığın nüks edip etmediğini saptamaktır. MR, özellikle biyokimyasal nüks durumunda nüksün yerini belirlemek için kullanılmaktadır.

Kriterleri karşılayan hastalarda uygulanan aktif izlem sürecinde mp-MR, hastalığın ilerleyişini takip etmek için kullanılabilir. Seri MR görüntüleme, biyopsi ihtiyacını azaltmaya yardımcı olabilir.

MR'da şüpheli bir lezyon saptandığında, lezyonlara hedefe yönelik biyopsi MR görüntülemenin kognitif rehberliği, US/ MR füzyon yazılımı veya doğrudan in-bore şekilde alınabilir. Bu tekniklerin prostat kanseri tanı koyma başarısı açısından birbirlerine karşı bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

Tüm vücut kemik taraması prostat kanserinin metastaz potansiyeli düşünüldüğünde başvurulan bir yöntemdir. Hastalığın evrelemesinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. PSA seviyesi, ISUP sınıfı, Gleason skoru veya klinik aşamadan bağımsız olarak semptomatik hastalarda yapılması önerilir. ^{99}mTc-Kemik taraması, malign ve benign durumlar ile ilgili iskelette aktif kemik oluşumunun dağılımını değerlendiren oldukça hassas bir görüntüleme tekniğidir. Bir meta-analiz, görüntüleme yönteminin hasta düzeyinde %79 duyarlılık ve %82 özgüllük gösterdiğini ortaya koymuştur. Kemik taraması tanısal başarısı PSA seviyesinden, klinik evreden ve tümör ISUP grubundan önemli ölçüde etkilenir. Kemik sintigrafisi için sevk edilen yeni teşhis edilen PK hastalarında kemik metastazlarının insidansı, PSA seviyesinin ve Gleason Skoru (GS) yükselmesiyle ile önemli ölçüde artmaktadır (Lin ve ark., 2017).

Prostata özgü membran antijen-pozitron emisyon tomografisi

Esas olarak evreleme amacıyla kullanılmasına rağmen, PSMA - PET/CT (veya -pet/MRI) endikasyon koymak ve hedefe yönelik prostat biyopsisi almak amacıyla kullanılabilir. Klinik önemli PK tespiti için %89'luk bir duyarlılık ve %56 özgüllüğü olduğu bildirilmiştir (Kawada ve ark., 2022). 291 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada, kombine PSMA + MR, tek başına MR'a kıyasla daha üstün negatif prediktif değer (NPV) göstermiştir (%91'e karşı %72, p <0,001). Kombine tetkiğin duyarlılığı daha iyi olmasına rağmen (%97'ye karşı 83, p <0,001), özgüllük azalmaktadır (%40'a karşı %53, p=0,011) (Emmett ve ark., 2021).

Prostat Kanserinin Güncel Tedavi Yöntemleri

Prostat kanseri yönetiminde tedavi stratejisinin belirlenmesi, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini, hasta beklentilerini ve yaşam kalitesini dikkate alan multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tedavi modaliteleri, hastalığın evresine, agresiflik derecesine (Gleason Skoru/ISUP Grade Grup) ve hastanın genel sağlık durumuna göre farklılık göstermektedir. Bu kriterler ışığında haslık risk değerlendirilmesi yapılıp tedavi stratejisi planlanır (Tablo 1).

Tablo 1. Prostat Kanseri Risk Değerlendirmesi

Prostat Kanseri Risk Grupları			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10 ve GS<7 (ISUP 1) ve cT1-2a*	PSA 10-20 veya GS=7 (ISUP 2/3) veya cT2b*	PSA>20 veya GS>7 (ISUP 4/5) veya cT2c*	Herhangi bir PSA değeri Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP) *cT3-4 veya cN+***
Lokalize Hastalık			Lokal İleri Hastalık
GS: Gleason skoru; ISUP: International Society for Urological Pathology; PSA: Prostat spesifik antijen. * Parmakla rektal muayeneye gore ** Tomografi ve kemik sintigrafisine göre			

Prostat Kanserinde Lokalize Tedavi Yaklaşımları

Lokalize prostat kanseri, hastalığın prostat bezi dışına yayılmadığı durumlardır. Tedavi seçimi, özellikle düşük, orta ve yüksek riskli hasta gruplarına göre farklılık arz eder.

Ertelenmiş Tedavi Yöntemleri

Aktif olarak tedavi planlanmayan hastalarda ertelenmiş tedavi yöntemleri olarak Aktif izlem ve bekle-gör seçenekleri uygulanabilmektedir. Ertelenmiş tedavi yöntemleri arasında bazı farklılıklar olsa da ortak amaç hastaları aktif tedavileri nedeniyle gelişebilecek istenmeyen yan etkilerden korumaktır.

Aktif İzlem

Düşük riskli PK'li hastalarda, agresif tedavi yöntemlerinin potansiyel yan etkilerinden kaçınmak için küratif tedavi şansını kaybetmeden uygulanan bir izlem protokolüdür. Aktif izlemde, hastalığın ilerleyişi düzenli PSA ölçümleri, gereğinde MR görüntüleme, klinik muayeneler ve periyodik biyopsiler ile yakından takip edilir.

Aktif izlem kriterleri tartışmalı olsa da en sık uygulanan kriterler şunları içerir: ISUP GG 1 (sistematik biyopside), klinik evre cT1c veya cT2a, PSA <10 ng/mL ve PSA-D <0,15 ng/ml/cc (Bell ve ark., 2015). Ek olarak, şu özelliklerden herhangi birinin mevcut olması durumunda hastaları aktif izleme dahil etmemek gerektiği önerilmektedir: iğne biyopsisinde kribriform histoloji, baskın duktal karsinom küçük hücreli karsinom, ekstra-prostatik yayılım veya lenfo-vasküler invazyon veya peri-nöral invazyon.

Bekle-Gör

Erken evrede uygulanabileceği gibi daha ziyade ileri evrede olan, yaşı veya ek hastalıkları nedeniyle küratif tedaviye uygun olmayan hastalarda, henüz palyatif tedavi gerekmiyorsa tercih edilen yaklaşımdır. Amaç, erken hormon tedavisinin olası zarar ve yararlarını dengelemektir. Hasta lokal veya sistemik semptom gelişinceye kadar yakından izlenir ve semptom gelişmesi durumunda palyatif tedavi başlatılır. Geleneksel olarak sadece semptom çıkana kadar beklemek şeklinde uygulanırken, günümüzde daha aktif takip önerilmektedir.

Radikal Prostatektomi

Prostat bezinin ve seminal veziküllerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Lokalize hastalıkta en sık uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Uygun hasta grubunda impotanstan kaçınmak için sinir koruyucu tekniklerin kullanımı, üretranın yeterli uzunluğunun korunması ve anastomozun dikkatlice yapılması ile idrar tutma yeteneğinin korunması postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonlar ve morbiditelerin önüne geçmek açısından önemlidir.

Lokalize evre ve tüm risk gruplarındaki hastalara önerilmekle beraber hasta bazında planlanarak uygun görülen bazı seçilmiş oligo-metastatik PK hastalarında da radyoterapi, hormonoterapi gibi tedavi yöntemleriyle kombine olarak uygulanabilmektedir. Nihai amaç negatif cerrahi sınır sağlanması, bunun yanında potensin ve kontinansın korunması gibi fonksiyonel sonuçlar da hedeflenmelidir. Eldeki veriler RP yapılan düşük ve orta riskli PK hastalarında 15 yıllık sağ kalım oranlarının %95'in üzerinde olduğunu göstermektedir.

Radyoterapi

External Beam Radyasyon Terapisi (EBRT) ve Brakiterapi olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır. EBRT, yüksek enerjili ışınlarla tümörü hedeflerken, brakiterapide radyoaktif çekirdekler doğrudan prostat içine yerleştirilir. Standart tedavi protokolü haricinde 74–80 Gy aralığında doz artışı biyokimyasal nüks, metastaz ve hastalığa özgü mortaliteyi azaltır. MR ile belirlenen tümör odaklarına ek doz verilmesi lokal kontrolü ve nükssüz sağkalımı artırır, ciddi toksisiteyi ise anlamlı olarak yükseltmez. Bunun yanında hipofraksiyon (HFX): 2.5–3.4 Gy/fx veya, >3.4 Gy/fx uygulanabilir. HFX, benzer sağkalım ve toksisite ile daha kısa tedavi süresi sağlar.

EBRT sırasında ve sonrasında en sık dizüri, sık idrara çıkma, retansiyon, hematüri, diyare, rektal kanama, proktit ve yorgunluk görülür. Akut yan etkiler genellikle geçicidir. Düşük doz boost akut üriner yan etkileri artırır. Prostat ile rektum arasına hidrojel/boşluk açıcı yerleştirilmesi rektuma ulaşan radyasyon dozunu azaltır, bağırsak fonksiyonunu korur. Ancak ciddi komplikasyon riski vardır ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Fokal Tedaviler

Amaç; benzer onkolojik güvenlik, daha az toksisite ve daha iyi fonksiyonel sonuçlardır. Son yıllarda gelişen bir yaklaşım olup, sadece tümörün bulunduğu alanın hedeflenerek tedavi edilmesini amaçlar. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU) ve kriyoterapi gibi yöntemler bu kategoriye girmektedir. Fokal tedavi, çok iyi seçilmiş ve tek odakta tümörü olan düşük riskli hastalarda deneysel olarak uygulanmaktadır.

HIFU'da amaç, prostat dokusunu >65°C ısıtarak koagülatif nekroz oluşturmaktır. Kriyoterapi, hücre ölümünü dondurma ve iskemi yoluyla sağlar. Yan etki olarak erektil disfonksiyon (%18–61), idrar kaçırma (%2–12), üretral darlık, fistül, rektal ağrı/kanama görülebilir. Uzun dönem karşılaştırmalı prospektif çalışma eksikliği ve yüksek riskli hastalarda zayıf onkolojik sonuçlar nedeniyle cerrahi veya radyoterapi yerine önerilmez.

Prostat Kanserinde Sistemik Tedaviler

Tümör artık prostat kapsülü sınırlarını aştığı için artık radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi definitif tedaviler uygulanacaksa bile tek başlarına yeterli olamayacaklarından sistemik tedavi ihtiyacı bulunmaktadır. Definitif tedavilerle kombinasyon şeklinde uygulanabileceği gibi kendi aralarında da kombine tedaviler planlanabilir. Hormonoterapi ve kemoterapi bu hasta grubunda gündeme gelen tedavi yöntemleridir.

Androjen Yoksunluğu Tedavisi (AYT)

Prostat kanseri hücreleri, büyüme ve çoğalmak için androjenlere bağımlıdır. AYT, androjenlerin üretimini veya etkisini engelleyerek kanser hücrelerinin büyümesini durdurmayı hedefler. Testosteronun kastrasyon seviyesi 40 yıldan daha uzun bir süre önce <50 ng/dL olarak tanımlanmıştır (1,7 nmol/L). Mevcut yöntemler, cerrahi kastrasyondan sonra ortalama değerin 15 ng/dL olduğunu göstermiştir (Dal Pra ve ark., 2023). Bu nedenle, kastrasyon seviyesi daha uygun bir seviye olan <20 ng/dL (<0,7 nmol/L) olarak tanımlanmalıdır. 50 ng/dL'ye kıyasla daha düşük testosteron

seviyelerine sahip AYT monoterapi kohortlarında daha iyi sonuçlar gözlendiğinden bu tanım önemlidir.

Bilateral orşektomi veya subkapsüler pulpektomi hala AYT için öncelikli tedavi modalitesi olarak kabul edilir. Basit, ucuz ve düşük bir komplikasyon prosedürüdür. Lokal anestezi altında kolayca gerçekleştirilir ve on iki saatten daha kısa bir süre kastrasyon seviyesine ulaşmanın en hızlı yoludur.

Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri

Uzun etkili LHRH agonistleri şu anda AYT'nin ana tedavi formlarıdır. LHRH'nin bu sentetik analogları, 1, 3, 6 aylık veya yıllık bazda depo enjeksiyonları olarak verilir. İlk enjeksiyon, luteinize edici hormonda (LH) ve folikül uyarıcı hormonda (FSH) geçici bir artışa neden olur. Bu duruma 'testosteron dalgalanması' veya 'alevlenme' fenomeni denir ve uygulamadan sonra iki ile üç gün arasında başlayarak yaklaşık bir hafta sürer. Artan kemik ağrısı, akut mesane çıkış tıkanıklığı, obstrüktif böbrek yetmezliği, omurilik kompresyonu ve hiperkoagülasyona bağlı kardiyovasküler ölüm gibi klinik etkilere yol açabilir. Anti-androjen ile eşzamanlı tedavi klinik alevlenme insidansını azaltır, ancak riski tamamen ortadan kaldırmaz. Antiandrojen tedavisi genellikle 4 hafta boyunca devam eder. LHRH agonistlerine kronik maruz kalma, LHRH reseptörlerinin down regülasyonu ile sonuçlanır. LH ve FSH sekresyonu ve dolayısıyla testosteron üretimi baskılanmış olur. Bu sayede kastrasyon seviyesi genellikle 2 ila 4 hafta içinde elde edilir. LHRH agonistleri arasında resmi bir doğrudan karşılaştırma olmamasına rağmen, bunların eşit derecede etkili olduğu düşünülmektedir. Şimdiye kadar, yüksek kaliteli çalışmaların olmaması nedeniyle LHRH agonistleri ve orşiektomi arasında sağkalım farkı bildirilmemiştir.

Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) antagonistleri

Luteinize hormon salgılatıcı hormon antagonistleri, LHRH reseptörlerine hemen bağlanır, bu da agonist ajanlarda meydana gelen klinik alevlenmeye sebep olmadan LH, FSH ve testosteron seviyelerinde hızlı bir azalmaya yol açar. Bu ajanların eksik yönü, sadece aylık formülasyonlarının bulunması daha uzun etkili bir depo formülasyonunun olmamasıdır. Degarelix bir LHRH antagonistidir. Standart dozaj ilk ayda 240 mg'dır ve ardından aylık 80 mg enjeksiyonlardır. Çoğu hasta üçüncü günde kastrasyon seviyesine

ulaşır. Bir meta-analizden gelen kısa süreli takip verileri, LHRH antagonistinin kullanımının agonistlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük genel mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, azalmış libido, sıcak basması, erektil disfonksiyon, kilo alımı ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi diğer olumsuz etkiler agonistlerle daha az görülür.

Antiandrojenler

Yapılarına göre antiandrojenler steroid ve non-steroid antiandrojenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki sınıf da reseptör düzeyinde androjenlerle rekabet eder. Bu, değişmeyen veya hafif yükselen bir testosteron seviyesine yol açar. Diğer yandan, steroidal antiandrojenler, kan-beyin bariyerini geçerek merkezi inhibisyona yol açan progestasyonel özelliklere sahiptir.

Steroid antiandrojenler hidroksiprogesteronun sentetik türevleridir. Ana farmakolojik yan etkileri kastrasyona sekonderdir. Farmakolojik olmayan yan etkiler kardiyovasküler toksisite ve hepatotoksisitedir. Siproteron asetat, ilk lisanslı anti-androjen olmasına rağmen üzerine yapılan çalışma sayısı nispeten azdır. Monoterapi olarak en etkili dozu hala bilinmemektedir. LHRH analogları ile karşılaştırıldığında daha düşük genel sağkalım sağlamaktadır ve flutamid ile karşılaştırıldığında hiçbir üstünlüğü yoktur (Moffat, 1990).

Non-steroid anti-androjen monoterapisi, ör. nilutamid, flutamid veya bicalutamid testosteron sekresyonunu baskılamaz ve libido, genel fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğunu genellikle koruduğu iddia edilir (Smith ve ark., 2004). Ajanlar arasında androjenle ilişkili olmayan farmakolojik yan etkiler farklılık gösterir. Bicalutamid, flutamid ve nilutamidden daha uygun bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili gösterir. LHRH blokajı ile kombinasyon halinde kullanım için lisanslı doz, 50 mg/gün ve monoterapi için 150 mg/gündür. Yan etkileri esas olarak jinekomasti (%70) ve meme ağrısıdır (%68). Bununla birlikte, non-steroid antiandrojen monoterapisi, LHRH analogları ve muhtemelen LHRH antagonistlerine kıyasla daha kesin kemik koruması sunar. Her üç ajan da hastaların karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesini gerektiren karaciğer toksisitesi potansiyelini taşır.

AYT'de kastrasyon direnci gelişimi sadece bir zaman meselesidir. İki mekanizma aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir: androjen-reseptör (AR) bağımsız ve AR'ye bağımlı mekanizmalar. Kastrasyon rezistan prostat kanserinde, hücre içi androjen seviyesi androjene duyarlı hücrelere kıyasla

artmıştır. Buna bağlı adaptif mekanizma olarak AR'nin aşırı ekspresyonu gözlenmiştir. Bu, androjen eksenini hedefleyen birkaç bileşiğin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu grup ajanlara yeni androjen reseptör yolu inhibitörleri (ARPI) adı verilir.

Abirateron asetat bir CYP17 inhibitörüdür (17 α-hidrolaz ve 17,20-liyaz inhibisyonunun bir kombinasyonu). Abirateron asetat, CYP17'yi bloke ederek, testosteron sentezini adrenal seviyede ve kanser hücreleri içinde baskılayarak hücre içi testosteron seviyesini önemli ölçüde azaltır.

Apalutamid, darolutamid, enzalutamid ve rezvilutamid gibi ajanlar, AR reseptörü için geleneksel non-steroidal antiandrojenlerden daha yüksek bir afiniteye sahip yeni non-steroid antiandrojenlerdir. Ek olarak, önceki steroidal olmayan anti-androjenler hala AR'lerinin çekirdeğe aktarılmasına izin verirken ve kısmi agonist olarak hareket ederken, dört ajanın hepsi de AR transferini engeller ve bu nedenle olası agonist benzeri aktiviteleri bastırır. Darolutamid yapısal olarak benzersiz özelliklere sahiptir. Özellikle, klinik öncesi çalışmalarda, kan-beyin bariyerini geçmediği gösterilmiştir.

Sitotoksik İlaç Tedavisi

Taksanlar

Paklitaksel türevleri, mikrotübüllerin birleştirilmesini teşvik eder ve müteakip depolimasyonu inhibe eder, mitotik interfaz sırasında mitotik iğ düzeneğini teşvik eden tubulin dinamiklerini bozar. Docetaksel, prostat tümörlerine karşı önemli aktivite gösterir. Cabazitaxel ayrıca mikrotübüllere bağlanarak da çalışır. Bu hücresel mitozu önler ve tümör hücrelerini stabilize eder. Sonuç olarak, hücreler bölünmez. Ek olarak, mikrotübüllere ve dynein'e bağlanarak androjen reseptörlerini inhibe eder. Sonuç olarak, androjen reseptörü nükleer translokasyon önlenir. Yaygın yan etkiler arasında periferik nöropati, miyalji, nötropeni ve artralji bulunur.

Böbrek Tümörleri

Böbrek tümörleri denince akla ilk olarak renal hücreli kanser (RHK) gelmektedir. RHK, kanserler listesinde 14. sırada yer alır ve tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini temsil eder ve en yüksek insidans batı ülkelerinde görülür (Ferlay ve ark., 2018). Risk faktörleri arasında sigara, obezite, vücut kitle indeksi (>35 kg/m^2 veya <25 kg/m^2), hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi yaşam tarzı faktörleri yer almaktadır. RHK'li hastaların toplam %50,2'si mevcut veya eski sigara içenlerdir. Böbrek kanseri olan birinci derece bir

akrabaya sahip olmak da artan RHK riski ile ilişkilidir. En etkili profilaksi sigara içmekten kaçınmak ve obeziteyi azaltmaktır.

Görüntüleme Yöntemleri

Çoğu böbrek tümörü, diğer tıbbi nedenlerle yapılan abdominal US veya bilgisayarlı tomografi (BT) esnasında insidental olarak tanı alır (Vasudev ve ark., 2020). Böbrek kitleleri görüntüleme bulgularına dayanarak solid veya kistik olarak sınıflandırılır. Solid böbrek kitleleriyle, malign lezyonları ayırt etmek için en önemli kriter kontrastlanma artışıdır. Geleneksel olarak, US, BT ve MR, böbrek kitlelerinin saptanması ve karakterizasyonu için kullanılır. Çoğu böbrek kitlesi tek başına görüntüleme ile doğru bir şekilde teşhis edilir.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi veya MR, böbrek kitlelerini karakterize etmek için kullanılır. Görüntüleme, kontrastsız faz, intravenöz kontrast ile erken arteriyel fazda ve parankimal fazda kontrastlanmayı göstermek için uygulanmalıdır. BT görüntülemede, böbrek kitlelerindeki kontrastlanma artışı, kontrast uygulamasından önce ve sonra Hounsfield birimleri (HU) karşılaştırılarak belirlenir. Solid tümörlerde 15 HU veya daha fazla bir değişiklik canlı tümör varlığını gösterir. Bilgisayarlı tomografi veya MR, RHK tanısı koymaya yardımcı olur ancak onkositom ve yağsız anjiomyolipomu malign renal neoplazmlardan güvenilir bir şekilde ayırt edemez. Kontrastlı batın BT kontralateral böbrek fonksiyonu ve morfolojisi, primer tümör uzanımı, venöz tutulum, lokorejyonel lenf nodlarının büyümesi, adrenal bezlerin ve diğer solid organların durumu hakkında da bilgi sağlar.

Abdominal kontrastlı BT anjiyografi, böbreğin vasküler yapısı hakkında ayrıntılı bilgi gerektiğinde seçilen vakalarda yararlıdır. BT sonuçları belirsizse, kontrastlı US böbrek lezyonlarını daha fazla karakterize etmek için değerli bir alternatiftir.

Manyetik rezonans görüntüleme, Vena kava inferior (IVC) tümör trombüsünün BT ile net değerlendirilemediği durumlarda venöz tutulum hakkında ek bilgi sağlayabilir. MR'da, özellikle yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntüler, tümör trombüsünü üstün şekilde tanımlanmasını sağlar, çünkü IVC'deki geniş oklüzif tümör trombüsü nedeniyle kanlanma azalabilir.

Karmaşık renal kistlerin tanısı için (Bosniak IIF - III) MR tercih edilebilir. Bu gibi durumlarda BT'nin tanısal doğruluğu sınırlıdır. Renal kist sınıflandırmasında BT zayıf duyarlılık ve özgüllüğe sahipken; MR daha

yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Kontrastlı US ise, %100 negatif prediktif değer ile yüksek hassasiyet ve özgüllük sunmaktadır.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Renal arteriyografi ve inferior venakavografinin bazı RHK hastaları için sınırlı bir rolü vardır. Bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda, tedaviyi optimize etmek için bir izotop renogramı ve böbrek fonksiyon değerlendirmesi göz önünde bulundurulmalıdır. RHK ilk evrelemesinde ^{18}FDG-PositronEmission tomografisi (PET) önerilmez.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET-CT), ^{99}Tc sestamibi SPECT/CT ve ^{89}Zr-DFO-girentuximab gibi yeni gelişen teknolojiler, RHK alt tiplendirmesinin yapılmasında, benign-malign lezyon ayırımında, düşük dereceli tümör yüksek dereceli tümör ayırımında giderek artan sayıda kanıtlar içermektedir.

RHK metastazlarını değerlendirmek için görüntüleme

Akciğer metastazlarının görüntülemesinde ve hastalığın evrelenmesinde toraks BT başarılıdır. Çoğu kemik metastazı tanıda semptomatik olduğu için rutin kemik görüntüleme endikasyonu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, kemik taraması, beyin BT veya MR, spesifik klinik veya laboratuvar belirtileri ve semptomlarının varlığında kullanılabilir.

Tedavi Yöntemleri

RHK tedavisi planlanırken hasta ile birlikte değerlendirme yapılmalı ve tedavi seçenekleri buna göre seçilmelidir. Hastaların tedavi sürecine müdahil olmasının yanında başta sigaranın bırakılması olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır.

Lokalize hastalıkta tedavi

Lokalize T1 RHK hastalarında radikal nefrektomi (RN) ve parsiyel nefrektomi (PN) uygulanabilecek cerrahi yöntemleridir. Kansere özgü sağkalım açısından benzer onkolojik sonuçlar sunmaktadırlar. PN böbrek fonksiyonunu daha iyi korur ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Büyük veri tabanlarında PN genellikle daha iyi genel sağkalım (OS) ile ilişkilidir ancak bu etki yaşlı veya ciddi komorbiditeli hastalarda net değildir. OS avantajı konusunda sonuçlar çelişkilidir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda böbrek fonksiyonları cerrahi sonrası genellikle uzun vadede stabil kalır. Ancak preoperatif kronik böbrek hastalığı olanlarda PN tercih

edilmelidir çünkü PN son dönem böbrek yetmezliği riskini azaltır. PN, RN'ye göre biraz daha fazla komplikasyon oranına sahiptir ancak buna rağmen tecrübeli merkezlerde güvenle uygulanabilir.

Evre T2 RHK hastalarında ise PN ve RN karşılaştırması açısından eldeki verilerin kanıt düzeyi düşüktür. Onkolojik sonuçlar açısından PN grubunda bazı çalışmalarda tümör nüksü ve kanser spesifik mortalite (CSM) daha düşük, genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım (CSS) daha uzun bulunmuştur. Verilerin kanıt düzeyi göz önüne alındığında, PN'nin riskleri ve faydaları T2 tümörleri olan hastalarla tartışılmalıdır. Bu durumda PN, teknik olarak mümkünse, soliter böbrekli ya da bilateral böbrek tümörü olan hastalarda veya yeterli parankimal hacmine sahip son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, ameliyat sonrası yeterli böbrek fonksiyonu sağlamak için düşünülmelidir.

Evre T3 RHK hastalarında uygulanan PN ve RN etkilerini inceleyen 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde CSS, OS, CSM ve RFS'de hiçbir fark bulunmamıştır. Dolayısıyla PN seçilmiş uygun hastalarda uygulanabilir (Liu ve ark., 2021).

Prospektif randomize olmayan bir çalışma, eşzamanlı ipsilateral adrenalektomi olan veya olmayan RN hastalarının sonuçlarını karşılaştırmıştır. Multivaryant analiz, tümörün böbrek üst kutup yerinin adrenal tutulumu ile ilişkili olmadığını gösterirken tümör boyutunun ilişkili olduğunu göstermiştir. Beş veya on yıllık OS'de hiçbir fark görülmemiştir (Lane ve ark., 2009).

PN veya RN ile birlikte LN diseksiyonu (LND) endikasyonu hala tartışmalıdır. LN durumunun klinik değerlendirmesi, CT/MRG ile genişlemiş LN gözlenmesi veya genişlemiş lenf düğümlerin intraoperatif palpasyonla tespitine dayanmaktadır. Şüpheli metastatik düğümlerin %20'sinden azı, histopatolojik muayenede metastatik hastalık için pozitiftir. Hem BT hem de MR, normal şekil ve büyüklükteki düğümlerde malign hastalığı tespit etmek için uygun değildir. LN metastazlarının radyografik kanıtı olmayan lokal hastalığı olan hastalarda, RN ile birlikte LND'nin sağkalım avantajı gösterilmemiştir. Retrospektif çalışmalar, yüksek riskli hastalarda uygulanan LND'nin klinik fayda sağladığını göstermektedir.

Cerrahiye alternatif olarak terapötik yaklaşımlar

Bekle-Gör

Bekle-gör stratejisi; kapsamlı geriatrik değerlendirme, geriatrik sendromlar ve hastaların sonuçları üzerindeki olumlu etkisi göz önüne alındığında, bazı durumlarda yaşlı hastalar için altın bakım standardı olarak kabul edilir. Bu anlamda, bekle-gör yöntemi RHK'nin hastanın kalan yaşam beklentisini önemli ölçüde etkilemesi beklenmeyen durumlarda ve bir tedaviyi denemek yerine semptomları yönetmeye odaklanıldığı durumlarda kullanılır.

Aktif İzlem

Bekle-gör tedavisinde görüntüle ile takip yapılmazken aktif izlemde hasta seri görüntüleme (US, BT, MR) ile takip edilir ve tümörde ilerleme gözlenirse tedavi planlanır. Veriler <4 cm tümörlerde aktif izlem ile karşılaştırıldığında cerrahinin, kanser spesifik mortaliteyi azalttığı göstermesine rağmen aktif izlem grubundaki hastaların genellikle daha yaşlı ve yandaş hastalığa sahip bireyler olmaları nedeniyle ortaya konulan sonuçlar tartışmaya açıktır. 75 yaş üstü hasta grubunda ise cerrahinin ek avantajı belirgin olarak gözlenememektedir

Aktif izlem üzerine yapılan çalışmalarda renal tümörlerin büyümesi düşük saptanmış ve sadece sınırlı sayıda hastada metastatik hastalığa ilerleme bildirilmiştir. Ortalama 53 aylık takip ile 2066 hasta (CT1-2 N0M0) içeren çalışmada, takip sırasında hastaların %2,1'inde metastatik hastalık geliştiğini gösterilmiştir (Klatte ve ark., 2021). Onkolojik sonuçlara bakıldığında 2 yıllık sağkalım cerrahide %98, aktif izlemde %96; 5 yıllık sağkalım cerrahide %92, aktif izlemde %75'dir. CSS her iki grupta da %99–100 olarak saptanmıştır.

Tümör Ablasyonu

Tümör ablasyonu planından önce bir biyopsi yapmak gereklidir. Avrupa çokuluslu prospektif EURECA çalışması (kriyoablasyon uygulanan 871 hasta) analizi, prekriyoablasyon biyopsisi kullanımının 2015'te %42 iken 2019'da %72'ye çıktığını, bu artışın da benign lezyon saptanan hastaların %80'inde aşırı tedaviyi önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Chan ve ark., 2022).

Kriyoablasyon, perkütan veya laparoskopik destekli bir yaklaşım kullanılarak %95 üzeri teknik başarı oranı ile uygulanmaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, laparoskopik ve perkütan kriyoablasyon

arasındaki genel komplikasyon oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Laparoskopik yöntemle karşılaştırıldığında perkütan kriyoablasyon, benzer OS, CSS ve RFS ve daha kısa hastanede yatış sağlamıştır.

Radyofrekans ablasyon (RFA), laparoskopik veya perkütan yöntemlerle uygulanabilen minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Komplikasyon oranı çoğu minör düzeyde olmak üzere %29 olarak bildirilmektedir. Laparoskopik ile perkütan uygulamalar arasında komplikasyon, nüks ve kansere özgü sağkalım açısından belirgin bir fark yoktur. İlk seans sonrası teknik başarı oranı cT1a tümörlerde %94, cT1b tümörlerde ise %81 civarındadır; tekrar RFA uygulanmasıyla toplam başarı oranı %95'in üzerine çıkmaktadır. Uzun dönem sonuçlar incelendiğinde, beş yıllık genel sağkalım oranı %73–79 arasında olup bu durum hasta seçimiyle ilişkilidir. Onkolojik açıdan özellikle cT1a tümörlerde sonuçlar genellikle iyi olmakla birlikte, 3–4 cm arasındaki alt grupta başarı oranları belirgin şekilde düşmektedir. Genel olarak RFA, küçük (özellikle <3 cm) renal tümörlerde etkin ve güvenli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Mikrodalga ablasyon için en güçlü kanıtlar perkütan uygulamalar üzerine olup, bu yöntemle yapılan çalışmalarda oldukça olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, 185 hastanın değerlendirildiği ve medyan 40 aylık takip süresi olan bir seride, beş yıllık lokal progresyon oranı %3,2; uzak metastaz gelişimi ise %4,3 olarak bulunmuştur. Bu yöntemin cT1b tümörlerde de etkili sonuçlar verdiğine dair bulgular mevcuttur. Genel olarak bakıldığında, mevcut veriler cT1a renal tümörlerde kriyoablasyon, RFA ve mikrodalga ablasyon tekniklerinin kısa dönem komplikasyon, onkolojik kontrol ve renal fonksiyon sonuçları açısından birbirine denk olduğunu göstermektedir.

Lokal İleri Hastalıkta Tedavi

Lokal ileri evre renal hücreli karsinomda tedavi yaklaşımı, lokalize hastalıktan farklı olarak bazı özel durumları içerir. Lenf nodu diseksiyonunun (LND) rolü tartışmalıdır. Klinik olarak negatif lenf nodlarında metastaz oranı %0–25 arasında değişmektedir; bu nedenle LND yalnızca ameliyat sırasında görülen ya da palpe edilen nodların çıkarılması için önerilmektedir. Klinik olarak pozitif lenf nodlarında metastaz oranı daha yüksektir (%10–55) ve bu durumda da görülebilir nodların çıkarılması uygundur, ancak kanser kontrolüne katkısı kesin değildir.

RHK'nin %4–10'unda venöz tümör trombüsü görülür ve bu durum kötü prognostik faktördür. Radikal cerrahi (nefrektomi ve trombektomi) halen

standart tedavidir, ancak %2–10 cerrahi mortalite riski taşır. Pozitif damar duvarı sınırı lokal nüks riskini artırdığı için tam rezeksiyon önemlidir.

Lokal ileri ama rezeksiyona uygun olmayan böbrek hücreli karsinom hastalarında tedavi esas olarak sistemik tedaviye dayanır. Multidisipliner yaklaşım önerilir; palyatif amaçla embolizasyon, hematüri ve yan ağrısı gibi semptomları kontrol edebilir. Neoadjuvan tedavi henüz araştırma aşamasındadır; aksitinib bazı çalışmalarda tümör trombüsünde veya tümör boyutunda küçülme sağlasa da genel sağkalım avantajı gösterilmemiştir. Adjuvan radyoterapi ve tümör aşıları sağkalım katkısı göstermemiştir.

Metastatik Hastalıkta Tedavi

Lokal ileri ve metastatik RHK'de lokal tedavi seçenekleri arasında sitoredüktif nefrektomi (CN), metastazektomi, embolizasyon ve stereotaktik radyoterapi yer alır. CN, yalnızca tümörün tamamen çıkarılabildiği oligo veya tek metastatik hastalarda küratif olabilir; çoğu durumda ise palyatiftir. Güncel olarak immünoterapi (IO) kombinasyonları ön plandadır ve bu hastalarda önce sistemik tedavi, yanıt alınan olgularda ikincil CN önerilmektedir. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda embolizasyon semptom kontrolünde etkilidir. Metastazlara yönelik lokal tedavilerde, tam metastazektomi eksik veya yapılmamış cerrahiye kıyasla daha uzun sağkalım sağlamaktadır. Oligometastatik veya oligoprogresif hastalarda stereotaktik radyoterapi ile yüksek lokal kontrol ve tedaviye ara verme olanağı sağlanmaktadır.

Metastatik Hastalıkta Sistemik Tedavi

Kemoterapi genellikle RHK tedavisinde etkisiz kabul edilir; ancak, toplayıcı kanal veya medüller karsinom gibi nadir alt tiplere sahip hastalar için bir seçenek olabilir.

RHK tedavisinde ana strateji, tümör gelişimini ve ilerlemesini destekleyen anjiyogenezi teşvik eden VEGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin aşırı üretimine yol açan VHL-inaktivasyonunu hedefleyen hedefe yönelik tedavilerdir. Onaylanan tedavilerin çoğu berrak hücreli alt tip (cc-RHK) üzerine yapılan denemelere dayanmaktadır.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ'ler)

Sunitinib: Birinci basamak monoterapi olarak İnterferon-alfa'ya kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun Hastalıkta İlerlemesiz Sağkalım (PFS) ve Genel Sağkalım (OS) sağlamıştır. Standart dozajı dört hafta açık/iki hafta kapalı 50 mg'dır.

Pazopanib: Sunitinib'e alternatif olarak onaylanmıştır. Yapılan COMPARZ karşılaştırma çalışması, PFS ve OS açısından sunitinib'den daha kötü olmadığını göstermiş ve pazopanib'in farklı bir toksisite profili ve daha iyi Yaşam Kalitesi (QoL) nedeniyle hastalar tarafından daha çok tercih edildiğini ortaya koymuştur.

Axitinib: Genellikle ikinci basamak tedavi olarak değerlendirilir. Sorafenib'e karşı yapılan bir denemede, önceki tedavilere dirençli hastalarda daha uzun PFS sağlamıştır. Ancak, birinci basamak tedavi için onaylanmamıştır.

Cabozantinib: MET, VEGF ve AXL'yi hedefleyen çoklu bir TKİ'dir. VEGF'ye dirençli hastalıkta everolimus'a kıyasla PFS ve OS'yi iyileştirmiştir (METEOR). Birinci basamakta da sunitinib'e göre daha iyi PFS ve yanıt oranı göstermiştir.

Lenvatinib: VEGF, FGFR ve PDGFR gibi çoklu hedefleri olan bir TKİ'dir. Everolimus ile kombinasyon halinde araştırılmıştır.

Diğer Hedefe Yönelik Ajanlar

mTOR İnhibitörleri (Everolimus): Everolimus, daha önce anti-VEGFR tedavisinde başarısız olmuş veya bu tedaviye tolerans gösterememiş hastalarda (VEGF'ye dirençli) yerleşmiş bir tedavi seçeneğidir. Everolimus'un tek başına, bağışıklık veya VEGFR-hedefli tedavilere tolerans gösteremeyen veya başarısız olan hastalar için bir seçenek olduğu düşünülmektedir.

Belzutifan: HIF2a transkripsiyon faktörünü hedefleyen bu küçük molekül inhibitörü, ağır tedavi görmüş ccBHK hastalarında everolimus'a çekici bir alternatif olarak kabul edilmelidir. Everolimus'a göre daha iyi bir PFS ve daha uygun bir yan etki profili sunar.

KAYNAKLAR

Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 137(7), 1749-1757.

Bergengren, O., Pekala, K. R., Matsoukas, K., Fainberg, J., Mungovan, S. F., Bratt, O., Bray, F., Brawley, O., Luckenbaugh, A. N., Mucci, L., Morgan, T. M., & Carlsson, S. V. (2023). 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. Eur Urol, 84(2), 191-206. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021

Chan, V. W., Keeley, F. X., Jr., Lagerveld, B., Breen, D. J., King, A., Nielsen, T. K., van Strijen, M., Garnon, J., Alcorn, D., Graumann, O., de Kerviler, E., Zondervan, P., Walkden, M., Lughezzani, G., & Wah, T. M. (2022). The changing trends of image-guided biopsy of small renal masses before intervention-an analysis of European multinational prospective EuRECA registry. Eur Radiol, 32(7), 4667-4678.

Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F., & Jemal, A. (2020). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol, 77(1), 38-52.

Dal Pra, A., Dirix, P., Khoo, V., Carrie, C., Cozzarini, C., Fonteyne, V., Ghadjar, P., Gomez-Iturriaga, A., Panebianco, V., Zapatero, A., Bossi, A., & Wiegel, T. (2023). ESTRO ACROP guideline on prostate bed delineation for postoperative radiotherapy in prostate cancer. Clin Transl Radiat Oncol, 41, 100638.

Emmett, L., Buteau, J., Papa, N., Moon, D., Thompson, J., Roberts, M. J., Rasiah, K., Pattison, D. A., Yaxley, J., Thomas, P., Hutton, A. C., Agrawal, S., Amin, A., Blazevski, A., Chalasani, V., Ho, B., Nguyen, A., Liu, V., Lee, J.,…Stricker, P. (2021). The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. Eur Urol, 80(6), 682-689. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.002

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer, 103, 356-387.

Kawada, T., Yanagisawa, T., Rajwa, P., Sari Motlagh, R., Mostafaei, H., Quhal, F., Laukhtina, E., Aydh, A., Konig, F., Pallauf, M., Pradere, B., Ceci, F., Baltzer, P. A. T., Hacker, M., Rasul, S., Karakiewicz, P. I., Araki, M., Nasu, Y., & Shariat, S. F. (2022). Diagnostic Performance

of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-targeted biopsy for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 5(4), 390-400. https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.006

Klatte, T., Berni, A., Serni, S., & Campi, R. (2021). Intermediate- and long-term oncological outcomes of active surveillance for localized renal masses: a systematic review and quantitative analysis. BJU Int, 128(2), 131-143. https://doi.org/10.1111/bju.15435

Lane, B. R., Tiong, H. Y., Campbell, S. C., Fergany, A. F., Weight, C. J., Larson, B. T., Novick, A. C., & Flechner, S. M. (2009). Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol, 181(6), 2430-2436; discussion 2436-2437.

Lin, Y., Mao, Q., Chen, B., Wang, L., Liu, B., Zheng, X., & Xie, L. (2017). When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study. BMC Urol, 17(1), 41.

Liu, H., Kong, Q. F., Li, J., Wu, Y. Q., Pan, K. H., Xu, B., Wang, Y. L., & Chen, M. (2021). A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. Transl Androl Urol, 10(3), 1170-1178.

Moffat, L. E. (1990). Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol, 18 Suppl 3, 26-27. https://doi.org/10.1159/000463975

Smith, M. R., Goode, M., Zietman, A. L., McGovern, F. J., Lee, H., & Finkelstein, J. S. (2004). Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 22(13), 2546-2553.

Vasudev, N. S., Wilson, M., Stewart, G. D., Adeyoju, A., Cartledge, J., Kimuli, M., Datta, S., Hanbury, D., Hrouda, D., Oades, G., Patel, P., Soomro, N., Sullivan, M., Webster, J., Selby, P. J., & Banks, R. E. (2020). Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. BMJ Open, 10(5), e035938. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035938

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ İLE AŞIRI AKTİF MESANE BİRLİKTELİĞİNDE HASTA YÖNETİMİ

Mehmet CANİKLİOĞLU

- Kurum Bilgisi: Üroloji, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversite, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2216-5677
- Mail: dr.mehmetcaniklioglu@gmail.com

GİRİŞ

Gerek benign prostat hiperplazisi (BPH) gerekse de aşırı aktif mesane (AAM) tanımı literatürde halen daha tam olarak ifade edilememiş olmakla birlikte BPH "alt üriner sistem semptomları (AÜSS) kliniği ile karşımıza çıkan; epitelyal ve stromal komponentler içeren benign karakterli proliferatif prostat büyümesi ile karakterize tümör" olarak ifade edilirken AAM "aciliyet tipi inkontinans olsun ya da olmasın, vazgeçilmez semptomu olan aciliyet varlığı ile birlikte gece ve gündüz işeme sıklığının artması ve bu semptomları açıklayabilecek enfeksiyon gibi patolojik nedenlerin bulunmadığı bir sendromdur" şeklinde tanımlanmıştır (Abrams et al., 2002; Atan, 2021). Çin'de yapılmış yeni bir çalışmada BPH/AÜSS genel prevalansı %11,1, Suudi Arabistan'da yapılmış bir çalışmada ise %12 olarak raporlanmıştır (Alzahrani et al., 2024; Lin et al., 2025). BPH'ın geriatrik popülasyona ait bir hastalık olduğunu da vurgulamakta fayda var. Yaş ilerledikçe prevalans artmaktadır. Kırk beş yaşın üzerinde %8'den başlayıp, 70 yaşın üzerinde %80'lere ulaşan farklı oranlar literatürde verilmiştir. (Chen et al., 2025; Lim, 2017). AAM için ise Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada erkeklerde %15,8-27,2, kadınlarda ise %32,6-43,1 civarında prevalans verileri verilmiştir (Coyne et al., 2011). Bu verilerden anlaşılacağı üzere iki hastalık da özellikler belli bir yaşın üzerinde tıp rutininin gündemini oldukça meşgul etmektedir.

Günümüzde "non-nörojenik erkek alt üriner sistem semptomları" başlığı altında Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında yerini alan bu iki hastalığın, diğer bazı hastalıklarla birlikte aynı semptom havuzunda buluştuklarını söylemek yanlış olmaz. Bu sebeple 2012 yılından bu yana AÜSS kavramı kullanılarak tüm bu hastalıklar tek çatı altında bilimsel ve klinik açıdan incelenir olmuşlardır (Öztürk et al., 2013). Bu birleşmenin temelinde BPH ve AAM gibi diğer AÜSS grubu hastalıklarının iç içe girmesi ve/veya birbirlerine eşlik etmesi gerçeği yatmaktadır. Hyman ve ark.nın ürodinami çalışmasında AÜSS hastalarının %68'inde mesane çıkım obstrüksiyonu (ki bazı yazarlar bu kavramın söz konusu kliniği "BPH" ifadesinden daha iyi ifade ettiğini belirtmektedir) tanımlanırken bunların da %46'sında AAM tespit edilmiştir (Hyman et al., 2001). Çalışma hem AÜSS popülasyonunda bu iki hastalığın ne kadar yaygın görüldüğünü yansıtması hem de iki hastalığın neredeyse yarı yarıya birliktelik gösterdiğini ifade etmesi yönüyle oldukça kıymetlidir. Bu bilgiyi destekler şekilde iki hastalığın birlikteliğinin %40-70 oranında devam ettiği ve BPH cerrahisi geçirenlerin de %30-50 oranında AAM semptomlarının kaybolmadığı literatürde belirtilmiştir (Fusco et al., 2001; J. Y. Lee et al., 2004a). Bu durum AÜSS

kavramının hastaları değerlendirmede daha bütüncül bir yaklaşım sağladığını ve bunun klinik önemini desteklemektedir.

Her ne kadar artık zihinlerimizde AÜSS karmaşasını algılayıp ona göre hastalarımızı değerlendirsek de ne klinisyenlerin ne de hastaların dilinde AÜSS yer etmemiştir. Rutin pratikte hastalara BPH ya da AAM tanısı konmakta, ICD kodlarında bu şekilde ifade edilmekte ve hastalar da hastalıklarını bu şekilde ifade etmektedir.

AÜSS'nin dolum ve işeme semptomlarının birbirine girdiği durumlarda gerek tanı gerekse de tedavi güçleşmektedir. Karşımızda bir türlü mutlu edilemeyen, huzur bulamayan hastalar peydah olmaktadır. Aşağıdaki bölümlerde en sık karşılaşılan iki grup olan BPH ve AAM hastalarına nasıl yaklaşmamız gerektiği konusu irdelenecektir.

Patofizyoloji

"BPH'ta gelişen mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı olarak mesanede bir aşırı aktivite durumu nasıl ortaya çıkmaktadır?" sorusunu bilim adamları incelemiş ve literatürde tartışmıştır. En yaygın düşünce her şeyin mesane iskemisi ile ortaya çıktığı yönündedir.

Mesane iskemisi, bazen yaşa bağlı vasküler yapıların bozulması bazen de infravezikal obstrüksiyona sekonder olarak detrusor kasında bazı değişikliklerin başlaması ile tetiklenir ve kronik bir süreçtir. Obstrüksiyonu yenmeye çalışan detrusor kas lifleri hipertrofiye olur ve üretral basıncı bu şekilde aşarak işeme eyleminin başlamasını ve devamını sağlamaya çalışırlar. Kompanse dönemde faydalı olabilecek bu değişiklikler histolojik olarak kolajen yapısında ve formasyonunda geri dönüşümsüz değişikleri başlatır, mesanede bazı alanlar çok kanlanırken bazı alanlar az kanlanır. Göreceli iskemik alanlarda önce nöronlar etkilenir, yama tarzı denervasyonlar ve denervasyon atrofileri gelişir. Mesane boyut ve ağırlığı azalır, dolayısıyla göreceli olarak kan akımı daha da azalır. Dekompanse dönemde artık mesanedeki yapısal bozukluklar klinik olarak belirgindir ve organın eski şeklini ve performansını alması mümkün değildir. Bu ortamda denervasyon hipersensitivitesi meydana gelir. Mesanenin sinirsel bütünlüğü kaybolmuştur, kavşaklar arası iletişim kopmuştur, kavşak sonrası yapılarda hipersensitivite gelişir ve intestisyel hücreler adeta "pacemaker" rolü oynamaya başlar. Yamalar halinde ve odaksal tarzda kontraktil alanlar oluşur (Elbadawi et al., 1993; Griffiths et al., 1994; Madersbacher et al., 1996; Ruud Bosch et al., 1995).

Chapple'a göre iskemi sonucu kolinerjik reseptörlerde gelişen hipersensitivite ve bazı lokal faktörlerin salınımı BPH olgularında AAM'ye neden olabilmektedir. Bu durum hücresel düzeyde değerlendirildiğinde hücrelerin yapısal ve mitokondriyal bazı proteinlerde değişiklikler gelişmektedir. Bu durumda hücrelerin asetil kolin (ACh) salınım fonksiyonu bozularak ACh sekresyonu üzerindeki kontrol ortadan kalkmaktadır. Kontrolsüz bir şekilde salınan ACh ile birlikte aşağıda biraz daha açıklanacak olan afferent sinir değişimlerinin mesane çıkım obstrüksiyonu zemininde AAM gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (C. R. Chapple & Roehrborn, 2006).

Bir başka görüşe göre ise mesanenin afferent sinirsel iletiminde görev alan A ve C lifleri arasındaki dengenin C lifleri lehine kaymasıdır. A lifleri detrusor kontraksiyonlarında görev alan afferent yapılar iken C lifleri mesane mukozasının kimyasal ve termal duyusal irritasyonunu merkezi sinir sistemine (MSS) taşır. Bu teoriye göre afferent iletim normal şartlar altında daha domine olan A lifleri yoluyla değil de C lifleri yoluyla taşınmaktadır. Bu durumda "mesanede patolojik bir durum var" sinyali MSS'ye ulaşmaktadır. AAM hastalarında çok sayıda hassas afferent sinir ucu varlığı gösterilmiştir. Bu durumdan işeme impulsları da etkilenmekte, mesane duvar gerilimi çok düşük düzeylerdeyken bile MSS'den işeme emri iletilebilmektedir (Öztürk et al., 2013).

Değerlendirme

Tedavinin aksine AÜSS'de tanı pek de karmaşık değildir. Bunun sebebi uygulanacak tanı prosedürlerinin çok karmaşık anlamları olmaması ve çoğunun uygulama pratikliğine sahip olması olabilir.

Standart hasta karşılamada anemnez ve detaylı tıbbi öykü, parmakla rektal muayeneyi de kapsayan ürogenital muayene yine her zamanki gibi ilk yapılması gereken işlemdir. Bu esnada yaşam kalitesi sorgulaması ve uluslararası prostat semptom skorlamasının (IPSS) kullanılması da EAU kılavuzunda güçlü öneriler arasında yer almaktadır (Gravas et al., 2025).

Mesane çıkım obstrüksiyonu açısından IPSS kıymetli olsa da eşlik eden bir AAM kliniği varlığında işlerliği açısından tartışmalar bulunmaktadır. Zira skorlama depolama ve obstrüksiyona dair sorular barındırsa da direkt olarak aciliyet ya da aciliyet tipi inkontinansı sorgulamamaktadır (Emberton et al., 2011). Bu sorun EAU kılavuzunda 2 ya da 3 günlük işeme günlükleri ile desteklenmeye çalışılmaktadır. Depolama yakınmaları belirgin olan ya da

noktürisi olan hastalarda 3 günlük işeme günlüğü önerisi güçlü öneriler arasındadır (Gravas et al., 2025).

Konu laboratuvar değerlendirmelere gelince EAU kılavuzlarında genel anlamda hekimin lüzum görmesi halinde istemesi önerilen testler karşımıza çıkmaktadır. İrritatif semptomlarda ayırt edici bir test olarak tam idrar tetkiki istenebilir. Yine tedaviyi değiştirebileceği düşünülüyorsa (örn; sert nodül varlığı ya da prostat hacminin 40 ml'den büyük oluşu, hastanın 50 yaşından büyük oluşu, ailede prostat kanseri öyküsünün varlığı) total PSA ölçümü düşünülebilir. Hastanın öyküsünden ya da kliniğinden hastada olası bir renal fonksiyon bozukluğu olabileceği düşünülüyorsa, hidronefroz varsa, cerrahi düşünülüyorsa o takdirde kreatinin değerleri değerlendirilebilir (Gravas et al., 2025). Görüldüğü üzere AÜSS temel değerlendirmesi aslında sadece üroloji polikliniğinin sınırları içerisinde yapılabilmekte, laboratuvardan bile bağımsız bir şekilde ön tanılar konulabilmektedir.

Üroflowmetri ve postmiksiyonel rezidü (PMR) ölçümü AÜSS hastalarının başlangıç değerlendirmesinde olmazsa olmaz işlemlerdir ve günümüzde ülkemizin neredeyse tüm üroloji kliniklerinde rahatlıkla uygulanabilmektedir. Qmax için 10 ml/sn eşiği mesane çıkım obstrüksiyon açısından oldukça anlamlı gibi görünse de güncel bakışta tek başına patognomik bir bulgu olarak düşünülmemektedir. Günümüzde PMR'de 50 ml bir sınır olarak kabul edilmektedir, yine aynı şekilde yanılma payı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Gravas et al., 2025). İşin aslı hem üroflowmetri hem de PMR ölçümü AAM ile ilgili direkt olarak bilgi vermez. Zira ikisi de işeme performansını değerlendiren, işeme eyleminin başarısını ölçmeye çalışan testlerdir. AAM ise depolama ile alakalı bir sorundur. Bu testler kullanıldığında pür AAM'ye ait bulgu yeterli işeme hacminin olmaması ve PMR'nin neredeyse sıfır düzeyinde kalması olabilir. Yani bu testler BPH için bize daha çok yardımcı olurken, sağlıklı bir üroflowmetri için mesanede en az 150 ml idrar bulunması gerektiği de göz önünde bulundurulduğunda, eşlik eden bir AAM kliniğinin testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü oldukça bozacağı aşikardır. Benim görüşüm, sağlıklı üroflowmetri ve klinikle uyumsuz PMR ölçümünün olduğu durumlarda kliniğe eşlik eden AAM açısından hastaların tekrar ve daha detaylı sorgulanmasının fayda vereceği yönündedir. Yeterli sıkışma seviyesi gösteremeyen hastalarda da ürodinami endikedir (Gravas et al., 2025).

Üst sistem görüntülemesi yine şüpheli durumlarda yapılabilecek bir testtir. Burada da genellikle başlangıç değerlendirmesi ultrasonografi ile

yapılmalıdır. Üretrosistoskopi ise invazif tedavi planlanan hastalar dışında genellikle ihtiyaç duyulmayan bir yöntemdir (Gravas et al., 2025).

Tedavi

Neredeyse 40 yıldır BPH medikal tedavisinin bel kemiğini alfa bloker ajanlar oluşturmaktadır (Caine et al., 1975). Ancak daha o günlerden başlayan ve halen daha devam eden tedavi gelişim sürecinde meselenin sadece prostat ile ilişkili olmadığı, mesanenin ve medulla spinalis'in de içinde olduğu karmaşık bir fizyolojik yapı ile ilişkili olduğu düşüncesi gelişmiştir (Öztürk et al., 2013). Ne alfa blokerlerin ne de AAM tedavisinde kullanılan antikolinerjiklerin tek başlarına uzun süre AÜSS hastalarını yönetemedikleri göz önüne alındığında daha ideal ilaçlar ortaya çıkana kadar, bu ilaçların kombinasyon terapileri boşluğu kısmen de olsa doldurabilecektir.

Son yıllarda AAM tedavisindeki hedeflere sadece kasılma fonksiyonları üzerinden değil aynı zamanda gevşeme fonksiyonları üzerinden de ilerlenebileceği düşüncesi beta-3 agonistleri gündeme getirmiştir. Antikolinerjiklerin ilkelliği ve yan tesir spektrumu göz önüne alındığında gerçekten de hasta uyumu açısından beta-3 agonistler uzun süreli tedavide daha umut verici bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Aşağıda beta-3 agonistlerin kombinasyon tedavisindeki yeri de tartışılacaktır (Öztürk et al., 2013).

Ayrıca BPH tedavisinde artık adeta alfa bloker alternatifi olarak görülebilecek kadar üzerinde çalışma yapılmış iki ilaç grubu olan fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri ve 5-alfa redüktaz (5-ARİ) inhibitörlerinin de AAM varlığında kombinasyon tedavisindeki yerleri aşağıda tartışılacaktır.

Alfa Bloker ve Antimuskarinik Kombinasyonu

Antimuskarinikler ideal olarak M3 reseptörlerinde blokaj yaparak mesane kasılma fonksiyonunu zayıflatması beklenen ilaçlardır. Kasılma fonksiyonunun zayıflaması sayesinde beklenen faydalı etkiler; istemsiz kasılmaların sıklığının azalması, kasılma olması durumunda inkontinans oluşturacak kadar güçlü bir kasılmanın olmaması, güçlü kasılmaların varlığında ise bahsi geçen istemsiz kasılma sıklığının azalması ile günlük çamaşır ve ped değiştirme sıklığını azaltması olarak sıralanabilir. Buna ek olarak antikolinerjikler mesanede duyu eşiğini azaltmakta ve tedaviye; istemsiz kasılmalara bağlı olan aciliyet hissi, ağrı gibi semptomların sosyal hayatı etkilemeyecek düzeylere kadar inmesi hedefini eklemektedirler.

Yukarıda bahsi geçen etkiler nedeniyle BPH hastalarında antikolinerjik kullanımının hastalarının kliniğini ağırlaştıracağı yönünde bir algı geçmişten beri zihinlerde yerleşmiştir. Aslında bu kaygı AÜSS kavramından önceki klasik bakışa göre doğrudur. İzole mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda antikolinerjik kullanımı hastayı glob vesicale'ye götüren bir kaskatın tetiğini çekebilir. Ancak artık AÜSS'nin çoğunlukla bir kompleksi ifade ettiğini biliyoruz ve semptomlara yönelik verilen bir tedavide hastanın güvende kalacağı bilincinde olmamız gerekmektedir.

Depolama semptomları görülen mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda halen daha EAU kılavuzlarında antikolinerjik kullanımı şartlı bir şekilde önerilse de yapılan bazı çalışmalarda böylesi kombinasyon tedavisi alan hatta daha da ileri giderek antikolinerjik monoterapisi verilen hastalarda akut üriner retansiyon gelişiminin görülmediği saptanmıştır (Abrams et al., 2006; Kaplan et al., 2005, 2006; Roehrborn et al., 2008). Dolayısıyla mesane çıkım obstrüksiyonu varlığında dahi depolama sorunları görülen hastalarda tedaviye antikolinerjik eklemek herhangi bir reel risk barındırmamaktadır demek mümkündür. Bir adım daha öteye giderek Roehrborn ve ark. 879 hasta üzerinde yaptıkları araştırmanın sonuçları olarak prostat hacmi 29 ml'nin altında olan kişilerde tek başına tolterodin kullanımının akut üriner retansiyon riskinin artmadığını hatta IPSS skorlarında da iyileşme görüldüğünü açıklamışlardır (Roehrborn et al., 2009). Tüm bu bilgiler ışığında alfa bloker + antimuskarinik kombinasyon tedavisi güven tazeleyerek daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir.

Alfa bloker + antimuskarinik kombinasyonunun alfa bloker monoterapisine göre etkinlik ve güvenilirliği çok sayıda araştırmacı tarafından araştırılmış, derleme ve meta-analizlerde yer alabilecek düzeyde etkin ve güvenilir olduğu sonucu literatürde artık yer etmiştir (Atan, 2021). Araştırmacılar daha ziyade "ilaçları ardışık mı verelim?", "baştan kombinasyon tedavisi mi başlayalım?" gibi konulara odaklanmışlardır. Her iki durumda da kombinasyon tedavisinin başarılı ve güvenli olduğu gösterilmiştir (Hao et al., 2014; J. Y. Lee et al., 2004b; S. H. Lee et al., 2011).

Hasta seçiminin depolama yakınmaları olan hastalar üzerine odaklanması gerektiği aşikardır. Ancak tedavinin başarısı ve komplikasyon yönetimi açısından başlangıç PMR miktarının önemli olabileceği düşünülmüş ve araştırmacılar bu konuda çalışmalar yapmışlardır. PMR miktarının 50-100 ml gibi çok düşük düzeylerde olması gerektiğini savunanlar olduğu gibi 200-250 ml civarında bile güvenle kullanılabileceğini söyleyenler vardır (C.

Chapple et al., 2009; Yang et al., 2007). Güncel EAU kılavuzunda 150 ml'nin altında PMR'si olan hastalarda zayıf öneri düzeyinde antikolinerjik kullanımı önerilmektedir (Gravas et al., 2025). Prostat büyüklüğü ile dolaylı ilişkisi olabilecek PSA düzeyinin de hasta seçiminde bir kriter olabileceğini iddia eden bir çalışma bulunmakla birlikte henüz kılavuzlara girmiş bir öneri bulunmamaktadır (Roehrborn et al., 2008).

Özetle, literatürde çok sayıda çalışmanın depolama sorunları da olan mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda güvenli olduğunu vurguladığı alfa bloker + antikolinerjik kombinasyon tedavisi güncel kılavuzlarda hala şüpheyle yaklaşılan bir tedavi opsiyonudur. Ürologların zihinlerinde sadece küçük prostatlarda, düşük PMR varlığında, alfa bloker monoterapisine yanıt vermeyen orta-ağır dereceli BPH hastalarında kullanılabileceği yer etmiştir. Yapılacak daha ileri ve geniş çaplı çalışmalarla bu ön yargının kırılacağı ve bu kombinasyon tedavisinin böyle hastalar için daha yaygın kullanılacağı kanaatindeyim.

Alfa Bloker ve Beta-3 Agonist Kombinasyonu

Beta-3 reseptör agonisti olan Mirabegnon® henüz piyasaya yeni çıktığı için konuyla ilgili kombinasyon tedavi çalışmaları da az sayıda ve yetersizdir. Yapılan çalışmalarda (ki bunlardan birisi ürodinamik değerlendirmeleri de içermektedir) Mirabegnon® + alfa bloker kombinasyonunun plasebo ve monoterapi ile karşılaştırmalarının daha üstün klinik ve ürodinamik sonuçlar verdiği gösterilmiştir (C. R. Chapple & Siddiqui, 2017; Ichihara et al., 2015; Kakizaki et al., 2020; Wada et al., 2016). Son yapılan bir araştırmada Wu ve ark. da Mirabegnon® + Tamsulosin kombinasyonunun faydalı sonuçlar verdiğini buldular (Wu et al., 2024). Vij ve ark. da kombinasyon tedavisinin güvenilir olduğunu yeni bir çalışma ile deklare ettiler (Vij & Drake, 2015). Ancak bu verilerin büyük çaplı, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Henüz kılavuzlara yansıyan bir durum yoktur.

PDE-5 İnhibitörü ve Beta-3 Agonist Kombinasyonu ile Antimuskarinik/Beta-3 Agonist ve 5-ARİ Kombinasyonu

Bu iki kombinasyon tedavisi hakkında literatürde bilgiler oldukça kısıtlıdır. EAU kılavuzlarına girmiş herhangi bir bilgi de yok. Prostatizm kavramından AÜSS kavramına evrilmemiz sonucunda artık günümüzde her ne kadar tam olarak net bir öneri oturmamış olsa da PDE-5 inhibitörü monoterapisinden ya da 5-ARİ monoterapisinden bahsedebiliyoruz (Gravas et

al., 2025). Böyle bir atmosferde bu ilaçların antikolinerjikler ya da beta-3 agonistlerle kombine edilmesi fikrinin ortaya çıkması oldukça doğaldır. Söz konusu tedavilerle ilgili elimizdeki veriler kısıtlı olsa da ilk izlenimler bu tedavilerin güvenli ve etkin olduğu yönündedir (Atan, 2021).

SONUÇ

Her ne kadar geleneksel kavramlara ve alışkanlıklara bağlılığımız bugün üroloji dünyasının elde ettiği başarıların temelini oluştursa da AÜSS kavramı artık mesleki hayatımızda gitgide daha fazla yer edinmekte ve bu hasta grubuna bakışımızı derinden değiştirmektedir. AÜSS bir semptomlar kompleksi olduğu için hastaların semptomlarına göre kombinasyon tedavileri uygulamakta artık en ufak bir çekincemiz yok. Özellikle ileri yaş erkeklerde halen daha obstrüktif semptomların baskın olması yönüyle klasik BPH medikal tedavimiz tabi ki pastadaki payı en büyük olan tedavi opsiyonu olarak yerini korumaktadır. Ancak aciliyet tipi semptomların varlığında antikolinerjiklerin ya da daha modern bir yaklaşımla beta-3 agonistlerin tedaviye eklenmesinde ciddi faydalar elde edilmektedir. Eski bir düşünce yapısı olarak mesane ve prostat arasında gaz fren ilişkisi olduğunu artık terk ettik (Öztürk et al., 2013) ve bu ilaçları gün geçtikçe daha özgüvenli kombine edebiliyoruz. İlerleyen yıllarda AÜSS kavramının yapısını daha iyi anladıkça ya da daha modern ilaçlar üretildikçe hatta belki başka ajanlar bulundukça belki kombinasyon tedavileri de rafa kalkacaktır. Bunu zaman gösterecek..

KAYNAKLAR

Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., Van Kerrebroeck, P., Victor, A., & Wein, A. (2002). The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourology and Urodynamics, 21(2), 167–178.

Abrams, P., Kaplan, S., De Koning Gans, H. J., & Millard, R. (2006). Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. The Journal of Urology, 175(3 Pt 1), 999–1004. https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00483-0

Alzahrani, F., Madkhali, O. A., Khardali, A., Alqahtani, S. S., Hijri, A. M., Alaqil, M. A., Madkhali, Y. A., Otayn, Z. Y., & Syed, N. K. (2024). Awareness and prevalence of self-reported benign prostatic hyperplasia: a cross-sectional study in Saudi Arabia. Frontiers in Public Health, 12, 1271816.

Atan, A. (2021). Benign prostat hiperplazisinde kombinasyon tedavileri. Androloji Bülteni, 23(1), 30–36.

Caine, M., Raz, S., & Zeigler, M. (1975). Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. British Journal of Urology, 47(2), 193–202.

Chapple, C., Herschorn, S., Abrams, P., Sun, F., Brodsky, M., & Guan, Z. (2009). Tolterodine Treatment Improves Storage Symptoms Suggestive of Overactive Bladder in Men Treated With α-Blockers. European Urology, 56(3), 534–543.

Chapple, C. R., & Roehrborn, C. G. (2006). A Shifted Paradigm for the Further Understanding, Evaluation, and Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Focus on the Bladder. European Urology, 49(4), 651–659. https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2006.02.018

Chapple, C. R., & Siddiqui, E. (2017). Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia. Expert Review of Clinical Pharmacology, 10(2), 131–151.

Chen, X., Yang, S., He, Z., Chen, Z., Tang, X., Lin, Y., Huang, Y., Hou, J., & Wei, X. (2025). Comprehensive analysis of the global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia from 1990 to 2021. Scientific Reports, 15(1). https://doi.org/10.1038/S41598-025-90229-3

Coyne, K. S., Sexton, C. C., Vats, V., Thompson, C., Kopp, Z. S., & Milsom, I. (2011). National community prevalence of overactive bladder in the united states stratified by sex and age. Urology, 77(5), 1081–1087. https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.08.039

Elbadawi, A., Yalla, S. V., & Resnick, N. M. (1993). Structural Basis of Geriatric Voiding Dysfunction. III. Detrusor Overactivity. The Journal of Urology, 150(5 II), 1668–1680.

Emberton, M., Fitzpatrick, J. M., & Rees, J. (2011). Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. BJU International, 107(6), 876–880. https://doi.org/10.1111/J.1464-410X.2010.10041.X

Fusco, F., Groutz, A., Blaivas, J. G., Chaikin, D. C., & Weiss, J. P. (2001). Videourodynamic Studies in Men With Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison Of Community Based Versus Referral Urological Practices. The Journal of Urology, 166(3), 910–913.

Gravas, S., Cornu, J. N., Gacci, M., & Gratzke, C. (Eds.). (2025). Management of Non-neurogenic Male LUTS. https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/introduction

Griffiths, D. J., Mccracken, P. N., Harrison, G. M., Gormley, E. A., Moore, K., Hooper, R., Mcewan, A. J. B., & Triscott, J. (1994). Cerebral aetiology of urinary urge incontinence in elderly people. Age and Ageing, 23(3), 246–250. https://doi.org/10.1093/AGEING/23.3.246

Hao, N., Tian, Y., Liu, W., Wazir, R., Wang, J., Liu, L., Wang, K., & Li, H. (2014). Antimuscarinics and α-blockers or α-blockers Monotherapy on Lower Urinary Tract Symptoms – A Meta-analysis. Urology, 83(3), 556–562. https://doi.org/10.1016/J.UROLOGY.2013.10.034

Hyman, M. J., Groutz, A., & Blaivas, J. G. (2001). Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. The Journal of Urology, 166(2), 550–553.

Ichihara, K., Masumori, N., Fukuta, F., Tsukamoto, T., Iwasawa, A., & Tanaka, Y. (2015). A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. The Journal of Urology, 193(3), 921–926.

Kakizaki, H., Lee, K. S., Yamamoto, O., Jong, J. J., Katou, D., Sumarsono, B., Uno, S., & Yamaguchi, O. (2020). Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). European Urology Focus, 6(4), 729–737.

Kaplan, S. A., Roehrborn, C. G., Rovner, E. S., Carlsson, M., Bavendam, T., & Guan, Z. (2006). Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. JAMA, 296(19), 2319–2328.

Kaplan, S. A., Walmsley, K., & Te, A. E. (2005). Tolterodine Extended Release Attenuates Lower Urinary Tract Symptoms In Men With Benign Prostatıc Hyperplasia. The Journal of Urology, 174(6), 2273–2276. https://doi.org/10.1097/01.JU.0000181823.33224.A0

Lee, J. Y., Kim, H. W., Lee, S. J., Koh, J. S., Suh, H. J., & Chancellor, M. B. (2004a). Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU International, 94(6), 817–820.

Lee, J. Y., Kim, H. W., Lee, S. J., Koh, J. S., Suh, H. J., & Chancellor, M. B. (2004b). Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU International, 94(6), 817–820.

Lee, S. H., Chung, B. H., Kim, S. J., Kim, J. H., Kim, J. C., & Lee, J. Y. (2011). Initial combined treatment with anticholinergics and α-blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 14(4), 320–325. https://doi.org/10.1038/PCAN.2011.22

Lim, K. Bin. (2017). Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian Journal of Urology, 4(3), 148.

Lin, L., Wang, W., Shao, Y., Li, X., & Zhou, L. (2025). National prevalence and incidence of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and validated risk factors pattern. The Aging Male, 28(1).

Madersbacher, S., Klingler, H. C., Schatzl, G., Stulnig, T., Schmidbauer, C. P., & Marberger, M. (1996). Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. Journal of Urology, 156(5), 1662–1667. https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65478-8

Öztürk, H., Saraçoğlu, M., Zengin, T., & Kerman, H. S. (2013). Benign Prostat Hiperplazisi ve Aşırı Aktif Mesane Birlikteliğine Güncel Bakış. Journal of Reconstructive Urology, 4(2), 82–87.

Roehrborn, C. G., Kaplan, S. A., Jones, J. S., Wang, J. T., Bavendam, T., & Guan, Z. (2009). Tolterodine Extended Release With or Without Tamsulosin in Men With Lower Urinary Tract Symptoms Including Overactive Bladder Symptoms: Effects of Prostate Size. European Urology, 55(2), 472–481. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.032

Roehrborn, C. G., Kaplan, S. A., Kraus, S. R., Wang, J. T., Bavendam, T., & Guan, Z. (2008). Effects of Serum PSA on Efficacy of Tolterodine Extended Release With or Without Tamsulosin in Men With LUTS, Including OAB. Urology, 72(5), 1061–1067.

Ruud Bosch, J. L. H., Kranse, R., van Mastrigt, R., & Schroder, F. H. (1995). Dependence of male voiding efficiency on age, bladder contractility and urethral resistance: Development of a voiding efficiency nomogram. The Journal of Urology, 154(1), 190–194.

Vij, M., & Drake, M. J. (2015). Clinical use of the β3 adrenoceptor agonist mirabegron in patients with overactive bladder syndrome. Therapeutic Advances in Urology, 7(5), 241–248.

Wada, N., Iuchi, H., Kita, M., Hashizume, K., Matsumoto, S., & Kakizaki, H. (2016). Urodynamic Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Treatment with Tamsulosin for Japanese Male Patients with Overactive Bladder. Lower Urinary Tract Symptoms, 8(3), 171–176.

Wu, Y., Li, G., Zhou, H., et al. (2024). Mirabegron Add-On Tamsulosin for Men with Overactive Bladder Symptoms: A Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. Urologia Internationalis, 108(2), 118–127.

Yang, Y., Zhao, X. F., Li, H. Z., Wang, W., Zhang, Y., Xiao, H., & Zhang, X. (2007). Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. Chinese Medical Journal, 120(5), 370–374.

MULTİMODAL KANSER TEDAVİSİNDE YENİLİKÇİ YÖNTEMLER

Hüseyin ALAKUŞ

- Kurum Bilgisi: Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ttıp Fakültesi, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2650-7208
- Mail: dr.alakus@hotmail.com

Mustafa GÖKSU

- Kurum Bilgisi: Genel Cerrahi, Aydın Devlet Hastanesi, Aydın/TÜRKİYE
- ORCID: 000-0002-1807-6957
- Mail: drmustafagoksu@gmail.com

GİRİŞ

Kanser, dünya geneline başlıca ölüm nedenlerinden biridir(Sung et al., 2021). GLOBOCON 2022 tahminlerine de bakıldığında Akciğer kanseri ve kadınlarda meme kanseri, dünya genelinde en sık görülen kanserlerdir (sırasıyla toplam yeni vakaların %12,4'ünü ve %11,6'sını oluşturmaktadır), bunları kolorektal kanser (%9,6), prostat kanseri (%7,3) ve mide kanseri (%4,9) takip etmektedir.

Akciğer kanseri aynı zamanda dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenidir (%18,7), bunu kolorektal kanser (%9,3), karaciğer kanseri (%7,8), meme kanseri (%6,9) ve mide kanseri (%6,8) takip eder. Şu anda dünyanın en kalabalık ülkesi olan Hindistan, serviks kanserlerinin kanser kaynaklı ölümlerin çoğunu oluşturmasıyla dikkat çekici bir istisna olarak öne çıkmaktadır (Filho et al., 2025).

Tarihsel kanser tedavisi cerrahi ile başlamış iken, geleneksel olarak günümüzde cerrahi tedavi kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte kombine edilmektedir. Tümör biyolojisi bilgisinin artmasıyla birlikte, kanser tedavisi de son birkaç on yılda paradigmaları değiştirmiştir. Kanser ilerlemesine müdahale etmek için birçok yeni ve yenilikçi yöntem geliştirilmiştir ve bazıları hala geliştirme aşamasındadır. Bu yeni tedaviler, geleneksel kemoterapötik ajanlara kıyasla daha iyi etkililikle nispeten iyi tolere edilmektedir. Günümüzde klinik uygulamalarda olan yeni tedaviler arasında hormonal tedaviler, kök hücre tedavileri, immünoterapi, kanser aşıları, kanser büyüme baskılayıcıları, gen tedavisi, nanotaşıyıcılı bazlı tedaviler ve hipertermi gibi bir çok tedaviler yer almaktadır.

Kemoterapi:

Kemoterapi ajanları, tümörler için sitotoksik oldukları için kanser tedavisinde sistemik tedavi olarak kullanılan ilk farmakolojik yaklaşımdı. Kemoterapide kullanılan farmakolojik ajanlar kanser hücrelerinin içindeki düzensiz mekanizmaları etkilemek üzere tasarlanmışlardır. Sistemik kemoterapi tümörlere daha az özgüldür ve belirgin yan etkilere sahiptir ve bu nedenle daha tolere edilebilir ve etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Schirrmacher, 2019).

Radyoterapi:

1896'da radyasyonun ilk klinik kullanımı gerçekleşti ve radyoterapi alanı muazzam gelişmeler kaydetti. Özellikle, radyasyonun hassas bir şekilde

iletilmesini sağlayan teknolojik gelişmeler, klinik radyoterapide devrim yaratarak hızla artan lokal kontrol ve iyileştirilmiş klinik sonuçlara yol açtı. Buna paralel olarak, radyobiyoloji alanında yeni kazanılan anlayış, paradigmayı, kanser tedavisini kişiselleştirmek için biyolojik hassasiyeti fiziksel hedeflemeyle birleştirmeye doğru kaydırdı. Günümüzde radyoterapi, tüm kanser hastalarının %50'sinden fazlasında, tek başına veya daha yaygın olarak cerrahi ve kemoterapi ile birlikte, çok çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için kullanılan ana tedavi yöntemlerinden biridir (Allen et al., 2017).

Hormonal tedaviler:

Büyümek için hormonları kullanan kanserin büyümesini yavaşlatan, durduran veya nüks olasılığını azaltan bir kanser tedavisidir . Hormon tedavisine hormonal tedavi veya endokrin tedavisi de denir. Hormon tedavisi, büyümek için hormon kullanan prostat ve meme kanserlerinin tedavisinde yagın olarak kullanılır. Ayrıca endometriyal ve uterus kanserleri gibi hormona bağımlı kanserler için faydalıdır. Hormon tedavisi diğer tedavilerle birlikte kullanıldığında; ameliyat veya radyoterapiden önce tümörü küçültmek neoadjuvan, ana tedaviden sonra kanserin tekrarlama riskini azaltmak için adjuvan, nüks veya metastaz sonrası ise palyatif tedavi olarak kullanılmaktadır.

Genellikle kortikosteroidler, somatostatin ve progestinleri içeren çeşitli hormon analogları kanser tedavisinde kullanılır. Ayrıca, hormon sentezi inhibitörleri (gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri veya antagonistleri, aromataz inhibitörleri) ve hormon reseptörü inhibitörleri (seçici östrojen reseptör modülatörleri, antiandrojenler) de meme ve prostat kanserlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Abraham & Staffurth, 2016).

Kök hücre tedavileri:

Kök hücre tedavileri, belirli kanserleri, kan hastalıklarını ve otoimmün bozuklukları tedavi etmek için kullanılan yüksek doz kemoterapi veya radyasyon tedavisi nedeniyle kan kök hücreleri yok olan kişilerin kan kök hücrelerini onarmak için yapılan işlemlerdir. Kök hücre nakli ayrıca aplastik anemi , orak hücre hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi diğer kan bozukluklarında da kullanılır .

Kan oluşturan kök hücreler, farklı kan hücresi türlerine dönüştükleri için hayati önem taşır. Başlıca kan hücresi türleri lökosit, eritrosit ve trombositlerdir. Çoğunlukla lösemi , lenfoma , multipl miyelom ve miyelodisplastik sendromlar gibi kan hücrelerini etkileyen kanser türlerini

tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca nöroblastoma , Ewing sarkomu, çocuklarda tekrarlayan beyin tümörleri , germ hücreli tümörler ve testis kanseri için de kullanılabilirler. Kök hücre nakilleri genellikle doğrudan kansere karşı etkili değildir. Bunun yerine, çok yüksek dozlarda kemoterapi ve belki de kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan radyoterapi gibi diğer tedavilerle tedavi edildikten sonra vücudun yeni kan hücreleri üretme yeteneğini geri kazandırır. Nakillerde kullanılan kan oluşturan kök hücrelerin çoğu kan dolaşımından gelir. Kök hücreler kandan geldiğinde, nakil periferik kan kök hücre nakli olarak adlandırılabilir. Ancak kan kök hücreleri , bebek doğduğunda toplanan kan olan kemik iliğinden veya göbek kordonundan da gelebilir. Kök hücreler kemik iliğinden geldiğinde, işleme kemik iliği nakli denir . Göbek kordon kanından geldiklerinde, işleme kordon kanı nakli denir. Kök hücreler kan dolaşımına girdikten sonra kemik iliğine gider ve burada tedaviyle yok edilen hücrelerin yerini alır. Kök hücreler hastanın kendisinden alınır ise otolog, kan bağı olan veya olmayan ancak doku uyumu olan bir başka kişiden alınır ise allojenik, hastanın ikizinden alınır ise de singeneik nakil adı verilmektedir (Sipp, 2018).

İmmünoterapi:

İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanserle savaşmasına yardımcı olan bir kanser tedavisi türüdür. Bağışıklık sistemi, vücudumuzun enfeksiyonlarla ve diğer hastalıklarla savaşmasına yardımcı olur. Kanser immünoterapisi esas olarak hastanın bağışıklık sistemini hedef alır ve kanserli hücrelere saldırıp onları yok etmesini sağlar. Böbrek kanseri, akciğer kanseri, mesane kanseri, meme kanseri, melanom ve Hodgkin lenfoma gibi çeşitli kanser türlerinde çeşitli kanser immünoterapilerinin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Monoklonal antikorlar (mAb'ler), bağışıklık kontrol noktası blokerleri, sitokinler, kanser aşıları ve hücre bazlı immünoterapi, bugüne kadar onaylanmış etkili yaklaşımlardır (Ventola, 2017).

Kanser aşıları:

Kanser tedavi aşıları , vücudun kansere karşı doğal savunmasını güçlendirerek kanseri tedavi eden bir immünoterapi türüdür . Kanser önleme aşılarının aksine, kanser tedavi aşıları halihazırda kanser hastası olan kişilerde kullanılmak üzere tasarlanmıştır; kansere neden olan bir şeye değil, kanser hücrelerine karşı etki gösterirler. Tedavi aşılarının ardındaki fikir, kanser hücrelerinin normal hücrelerde bulunmayan veya mevcut olsalar bile düşük seviyelerde bulunan tümörle ilişkili antijenler adı verilen maddeler içermesidir. Tedavi aşıları, bağışıklık sisteminin bu antijenleri tanımayı ve

bunlara tepki vermeyi öğrenmesine ve bunları içeren kanser hücrelerini yok etmesine yardımcı olabilir. Profilaktik veya terapötik olabilirler. Profilaktik aşılar, onkojenik virüslere bağlı hepatoselüler veya serviks kanseri gibi kanserlerin oluşumunu azaltabilir. Tersine, terapötik aşılar, bağışıklık sistemini neoplaztik hücreleri yok etmeye teşvik eder (Waldman et al., 2020). FDA onayı alan ilk kanser aşısı, metastatik prostat kanseri için sipuleucel-T olmuştur (Hollingsworth & Jansen, 2019).

Kanser büyüme baskılayıcıları:

Monoklonal antikorlar, laboratuvarda üretilen bağışıklık sistemi proteinleridir. Antikorlar vücudumuz tarafından doğal olarak üretilir ve bağışıklık sisteminin bakteri ve virüs gibi hastalığa neden olan mikropları tanımasına ve yok edilmek üzere işaretlemesine yardımcı olur. Vücudumuzun kendi antikorları gibi, monoklonal antikorlar da belirli hedefleri tanır. Monoklonal antikorlar artık kemoterapi ve radyasyon tedavisi gibi kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Reseptörler veya hücresel proteinler gibi belirli hedeflere karşı geliştirilmiş küçük rekombinant proteinlerdir. Trastuzumab, klinik bir çalışmada meme kanserinin insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)/neu reseptörüne karşı test edilen ilk monoklonal antikordur. Aynı zamanda, B hücreli lenfomada yüzey antijeni CD-20'yi hedef alan rituksimab, onaylanan ilk monoklonal antikordur. Bugüne kadar, FDA ve/veya EMA tarafından kanser tedavisi için onaylanmış 30 monoklonal antikor olmuştur (Falzone et al., 2018; Mahler, 2017).

Ayrıca, tümör mikroçevresini açıkça değiştiren ve immünosüpresif durumu immünosüpresif duruma döndüren neo-anjiyogenezi hedefleyen mAb'ler de geliştirilmiştir. İmmünoterapinin anti-anjiyogenezle böyle bir kombinasyonu, tümörün gerilemesini artırır. Tümörlerde anjiyogenezi destekleyen başlıca sinyal yolları arasında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), VEGF reseptörü (VEGFR), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), PDGF reseptörü (PDGFR), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve FGF reseptörü bulunur. Bunlar arasında VEGF üzerine yapılan araştırmalar kapsamlıdır ve VEGF aracılığıyla anjiyogenezi hedefleyen birkaç monoklonal antikor geliştirilmiştir (Mahler, 2017).

Tümör mikroçevresi, T hücrelerine karşı fiziksel bir bariyer görevi görür. Ayrıca, tümör T hücresi oluşumunu ve aktivasyonunu etkileyebilir ve anjiyojenik ve immünosupresif faktörler üretebilir. Bunlar kanser hücrelerinin bağışıklık tepkisinden ve T hücresi bağışıklığından kaçmasına yardımcı olur.

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, tümörün bu bağışıklık baskılayıcı mekanizmalarını hedef alan ve kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasını önleyerek pasif bağışıklık sağlayan monoklonal antikorlardır (Falzone et al., 2018).

Gen tedavisi:

Son zamanlarda sıklıkla araştırılan gen terapisi, kanser hücresine veya dokusuna hücre ölümüne neden olmak veya kanserin büyümesini yavaşlatmak için terapötik genler enjekte eden alternatif bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi, terapötik gen aktivasyonu veya istenmeyen veya kusurlu genlerin susturulması gibi çeşitli stratejilere sahiptir; bu nedenle çalışmalarda çok çeşitli genler, viral veya viral olmayan vektörler kullanılmaktadır. Gen tedavisi gibi yeni teknolojilerin geliştirilmesiyle zamanla kanserin bir sorun olmaktan çıkacağı umut edilmektedir. Şu anda klinik çalışmaların çoğu faz I ve II aşamasındadır. Tümör baskılayıcı gen replasmanı ve antisenseoligonükleotidlerle onkogen baskılanması gibi gen tedavisinin tek başına sonuçları henüz istenen düzeyde olmasa da, bu yöntem mevcut tedavi yöntemleriyle birleştirilmektedir (Cesur-Ergün & Demir-Dora, 2023).

Nanotaşıyıcılı bazlı tedaviler:

Günümüzde nanotaşıyıcılar da geniş bir yer kaplamaktadır ve kanser tedavisinde hedefli tedavi olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda başarılı klinik öncesi çalışmaya rağmen, klinik deneyler için yalnızca 15 hedefli nanotaşıyıcı bulunmaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yakın zamanda birkaç nanomedikal tabanlı kanser aşısını onaylamıştır; Ancak, birçoğu klinik değerlendirme ve çeviri aşamasındadır. Düzenleyici otoritelerin nano bazlı bir tedaviyi onaylaması için karşılaştığı temel zorluklardan biri, nano bazlı tedavinin güvenliğidir (Beg et al., 2020).

Hipertermi:

Hipertermi, vücut dokusunun 43°C'ye kadar ısıtılarak normal dokuya çok az veya hiç zarar vermeden kanser hücrelerine zarar verip onları öldürmeye yardımcı olan bir tedavi türüdür. Kanser tedavisinde kullanılan hipertermiye termal terapi, termal ablasyon veya termoterapi de denir. Hipertermi tedavisi için ısı oluşturmak amacıyla farklı teknikler kullanılabilir. Bu teknikler; mikrodalgalardan enerji üreten problar, radyo dalgaları (radyo frekansı olarak da bilinir), lazerler, ultrason, kan veya kemoterapi ilaçları gibi sıvıların ısıtılması ve vücuda verilmesi (perfüzyon olarak adlandırılır) ve tüm vücudu ısıtılmış bir odaya veya sıcak su banyosuna yerleştirmek veya ısıtılmış

battaniyelerle sarmak. Hipertermi kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak bazı merkezlerde, ileri evre kanserlerde radyasyon tedavisi ve kemoterapi gibi diğer tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Hipertermi neredeyse her zaman diğer kanser tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılır. Birçok klinik çalışma, hiperterminin radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilerle birlikte kullanıldığında tümörleri küçültmeye yardımcı olduğunu ve kanser hücrelerini öldürmelerini kolaylaştırabileceğini göstermiştir (Zhu et al., 2024).

SONUÇ

Son yıllarda kanser tedavisi, immünoterapi, kanser aşıları, kök hücre bazlı tedaviler veya nanotaşıyıcı bazlı tedaviler gibi yeni hedefe yönelik tedavilerin klinik kullanıma katılmasıyla devrim niteliğinde bir değişime uğramıştır. Bu yeni tedaviler, kanser hücrelerine yönelik spesifik sitotoksik etki, yan etkiler ve genel sağkalım gibi konvansiyonel tedaviyle (kemoterapi ve radyoterapi) ilgili çeşitli sorunların azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Gelecekte yeni teknolojilerin ortaya çıkarılması, kanserle ilgili bilgilerin daha da artması ile birlikte bilim insanları insanlık tarihinin en önemli problemlerinden biri olan kanserle mücadelesinde önemli ilerlemeler kaydedecektir.

KAYNAKLAR

Abraham, J., & Staffurth, J. (2016). Hormonal therapy for cancer. Medicine, 44(1), 30-33.

Allen, C., Her, S., & Jaffray, D. A. (2017). Radiotherapy for cancer: present and future. In (Vol. 109, pp. 1-2).

Beg, S., Alharbi, K. S., Alruwaili, N. K., Alotaibi, N. H., Almalki, W. H., Alenezi, S. K., Altowayan, W. M., Alshammari, M. S., & Rahman, M. (2020). Nanotherapeutic systems for delivering cancer vaccines: Recent advances. Nanomedicine, 15(15), 1527-1537.

Cesur-Ergün, B., & Demir-Dora, D. (2023). Gene therapy in cancer. The Journal of Gene Medicine, 25(11), e3550.

Falzone, L., Salomone, S., & Libra, M. (2018). Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. Frontiers in pharmacology, 9, 1300.

Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Colombet, M., Piñeros, M., Znaor, A., Parkin, D. M., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2025). The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a

snapshot of the cancer burden worldwide. International Journal of Cancer, 156(7), 1336-1346.

Hollingsworth, R. E., & Jansen, K. (2019). Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. npj Vaccines, 4(1), 7.

Mahler, S. (2017). Safety of biologics therapy: monoclonal antibodies, cytokines, fusion proteins, hormones, enzymes, coagulation proteins, vaccines, botulinum toxins. MAbs,

Schirrmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. International journal of oncology, 54(2), 407-419.

Sipp, D. (2018). Challenges in the regulation of autologous stem cell interventions in the United States. Perspectives in Biology and Medicine, 61(1), 25-41.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249.

Ventola, C. L. (2017). Cancer immunotherapy, part 1: current strategies and agents. Pharmacy and therapeutics, 42(6), 375.

Waldman, A. D., Fritz, J. M., & Lenardo, M. J. (2020). A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nature Reviews Immunology, 20(11), 651-668.

Zhu, W., Pan, S., Zhang, J., Xu, J., Zhang, R., Zhang, Y., Fu, Z., Wang, Y., Hu, C., & Xu, Z. (2024). The role of hyperthermia in the treatment of tumor. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 204, 104541.

BEDEN DİSMORFİK BOZUKLUKTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Gül Ferda CENGİZ

- Kurum Bilgisi: Doç. Dr. Gül Ferda Cengiz Psikiyatri Muayenehanesi Menteşe/Muğla/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-0919-5708
- Mail: glferda@hotmail.com

GİRİŞ

Beden dismorfik bozukluğu (BDB), bireyin vücudundaki hayali veya önemsiz kusurlarla yoğun uğraşısıyla karakterize klinik olarak belirgin sıkıntı ve işlevsellikte bozulmaya yol açan bir bozukluktur (DSM-5) (Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

Bozukluk yaklaşık 100 yıl önce Emil Kraepelin tarafından *dismorfofobi* ismiyle kompulsif bir nöroz olarak tanımlanmıştır. Dismorfofobi Avrupa'da tanınıp üzerinde geniş araştırmalar yapılmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde literatüre girmesi tipik bir somatoform bozukluk örneği olarak ancak DSM-III ile olmuştur. DSM-IV-TR'de dismorfofobi tanımlaması uygun bulunmadığı için beden dismorfik bozukluğu olarak değiştirilmiştir. DSM-5'te ise BDB obsesif kompulsif bozukluğa benzerlikleri nedeniyle obsesif kompulsif spektrum bozuklukları sınıfında yer almıştır (Sadock ve ark., 2015).

Bu yazıda BDB'nin klinik ve epidemiyolojik özelliklerinden, tedavi yaklaşımlarından bahsedilecekir.

Epidemiyoloji

BDB nadir rastlanan bir durum olarak görülür. Çünkü çoğu hastanın psikiyatri klinikleri yerine dermatoloji, plastik cerrahi ve kozmetik merkezlerini tercih ettiği bilinmektedir (Conrado ve ark., 2010) bu nedenle yaygınlığı konusunda net verilere ulaşılamamakla birlikte yaşam boyu yaygınlığının %0,1-2 civarında olduğu düşünülmektedir (Otto ve ark., 2001). Amerika Birleşik Devletleri'nde nokta prevalansın %2,4 olduğu bildirilmiştir (Sadock ve ark., 2015). BDB 12 yaş altı çocuklarda nadirken (%0,1), genç popülasyonda belirgin olarak daha yaygındır (%1,9) (Krebs ve ark., 2017). Kadın erkek oranlarını eşit bildiren çalışmalar olduğu gibi kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur.

Mevcut veriler BDB'nin başlangıç yaşının 15-30 civarında olduğunu söylemektedir. Yıllarca tanı konmadan kalabilir. Etkilenen bireyler genellikle bekardır (Sadock ve ark., 2015).

Etyoloji

Bütün diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi BDB'nin etyolojisinde de biyoloji ve erken yaşamdaki çevresel stresörlerin

varlığının birleşimi sorumlu tutulmaktadır. Hem gençlerde hem de yetişkinlerde yürütülen ikiz çalışmalarında genetik aktarımın %37-49 arasında olduğu raporlanmıştır (Enander ve ark., 2018). Ayrıca çok değişkenli bazı ikiz çalışmaları BDB ve diğer obsesif kompulsif bozukluklarla ilişklili bozukluklar ve anksiyete bozukluğu semptomları üzerinde genetik örtüşmelerin olduğunu da göstermiştir (Monzani ve ark., 2014). Çeşitli çevresel risk faktörleri de suçlanmıştır. Bunlar arasında akran zorbalığı, çocukluk çağı travmaları sayılabilir. Sosyal medyanın etkisi de günümüzde BDB üzerine etkili olduğu düşünülen alanlardandır. Görünümü baz alan sosyal medya platformları, filtre kullanımı ve diğer yeni dijital yeniliklerin de BDB gelişimi üzerine etkisi olduğu speküle edilmektedir (Alsaidan ve ark., 2020).

Tanı ve Klinik Özellikler

BDB'de görünümde var olmayan hayali bir kusur veya çok hafif bir kusurun abartılı algılanması söz konusudur. En fazla endişe duyulan vücut bölümü yüz ve kafadır. Yüzde en çok kusurlu bulunan kısımlarsa saç (%63), burun (%50), cilt (%50), gözler (%27), dudaklar (%17), çene (%17) dir. Uğraş alanı olan diğer vücut bölümleri ise sırayla karın, bel, dişler, bacaklar, dizler, göğüs, pektoral kaslar, kulaklar, genel yüz çirkinliği, yanaklar, penis, kollar, boyun, alın, omuzlar ve kalçalar olarak sıralanabilir (Phillips ve ark., 1993). Kırışıklıklar, yara izleri, damar belirginlikleri, solukluk ya da kırmızılık, şişlik, yüzde asimetri, saçların zayıflığı veya dökülmesi, aşırı tüylenme sık rastlanan yakınmalardır. Genital de dahil her tür organın biçimsizliği, küçüklüğü ya da büyüklüğüne dair aşırı kaygı gözlenir. Büyük burun/kafa, küçük penis, uzun ağız gibi kaygıları sık görülür (Aşkın , 2007). Bozukluğun gidişatı boyunca dört vücut bölümüyle ilgili şikayetleri olan hastalar bildirilmiştir. İlgilenilen vücut bölümü zamanla değişiklik gösterebilir.

BDB'de vücut kusurlarıyla uğraşma obsesif özellikler gösterir. Sürekli bu kusurları düşünme, algılanan kusuru düzeltmeye çalışma, maskeleme, aşırı makyaj yapma, ayna ya da kaşık, cam gibi yansıtıcı yüzeylerde tekrar tekrar inceleme veya kaçınma davranışları, diğer kişilerden sürekli güvence arama gibi kompulsif davranışlar görülür. Sosyal ortamlar veya parlak ışık gibi durumlardan kaçınabilirler. Tanı koymak için görünümle ilgili endişeler ve tekrarlayıcı davranışların sıkıntı verici ve işlevselliği bozucu olması gerekmektedir. Aşırı uğraşlar anoreksiya nervozada olduğu gibi vücut yağlarından olan rahatsızlıkla

daha iyi açıklanamamalıdır. DSM-5 ayrıca BDB ile ilgili 2 belirleyici de tanımlamıştır: kas dismorfisi, içgörü. Kas dismorfisi bireyin beden yapısının çok küçük veya yeterince kaslı olmadığına inanmasıdır. İç görü ise iyi/ orta düzeyde iç görü varlığı, zayıf içgörü, iç görü noksanlığı / sanrısal inançlar şeklinde üç düzeyde tanımlanmıştır. Adölesanların yaklaşık yarısında zayıf içgörü veya iç görü noksanlığı bulunmaktadır (Rautio ve ark., 2022). Yine de içgörü zaman içinde değişmektedir.

Bozukluğun kız ve erkeklerde farklı belirtilere yol açıp açmadığına dair yapılan çalışmalar sınırlıdır (Rautio ve ark., 2022). Bu çalışmalara göre kızlar daha fazla vücut bölümüyle ilgili uğraş gösterirken, erkekler daha çok kaslarla ilgili aşırı uğraş sergilemektedir.

Çoğu hasta psikiyatriste başvuruncaya kadar uzun zaman geçirir. Çoğu sosyallikten uzaktır, eve kapanabilir, okulu veya işi bırakabilir, bazıları yalnızca gece dışarı çıkar. Özellikle dermatologlar ve plastik cerrahlara başvurabilirler. Verilen güvenceler kişilerde ancak kısa süreli rahatlama sağlar (Aşkın , 2007).

BDB klinik semptomları özellikle genç bireylerde gelişimsel sürecin bir parçası olarak normal karşılanabildiğinden dolayı bu yaş gruplarında dikkatli olmak gerekir. Bireyler bedenlerindeki kusuru ayrıntılı biçimde tanımlamak yerine daha çok bu konuda duydukları utançtan söz edebilirler. Bu da sosyal anksiyete bozukluğu, depresyon gibi yanlış tanıların konulmasına ve hastaların yeterince tedavi edilememesine sebep olabileceğinden klinisyenin tanı koyarken dikkat etmesi önemlidir (Krebs ve ark., 2023). Çoğu kez direkt sorulmadıkça BDB belirtilerini açıklamazlar. Klinisyen görüşme sırasında kişinin görünümüyle ilgili tartışmaya girmekten veya ona güvence vermekten kaçınmalıdır. Bu kişinin düşüncelerinin yok sayıldığı, önemsizleştirildiği düşüncesine yol açabileceği gibi ters etkide bulunan güvenlik arama kısır döngüsünü besleyebilir.

İlk görüşmede tam bir mental durum muayenesi yapılmalıdır. Özellikle intihar fikirleri sorgulanmalıdır. Depresyon, sosyal anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluğun sıklıkla eşlik ettiği unutulmamalıdır. Özellikle genç bireyler BDB semptomlarını ifşa etmekle ilgili kararsız olduklarından klinisyenin BDB düşündürecek davranışsal ipuçlarına karşı uyanık olması önemlidir. Bireyin içeride kapüşon, şapka, güneş gözlüğü takması, ağır veya alışılmadık makyaj, sık sık camda veya telefonda kendi

yansımasına bakmak, online görüşmelerde sık sık kamerayı kapatmak gibi davranışlar bunlara örnek gösterilebilir (Krebs ve ark., 2024).

Ayırıcı Tanı

Kişilerin kendi bedenini beğenmemesi ve fazla incelemesi günümüzde kadın ve erkeklerde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Estetik operasyon isteyenlerde de bu tanıyı dışlamak kolay olmayabilir. Çünkü kişinin var olan bedensel uğraşlarının ve inandığı kusurların ne zaman normal kabul edileceğini ölçen nesnel bir değerlendirme aracı bulunmamaktadır. Ancak bu beğenmeme ve bunu değiştirmeye yönelik yapılan eylemler, durumla orantısız, aşırı, oldukça zaman alıcı, günlük yaşantıyı etkileyecek düzeyde bir beğenmemeye dönüştüğü zaman BDB tanısı düşünülmelidir.

Aşırı bedensel uğraş eğer bir başka psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanıyorsa BDB tanısı konulmamalıdır. Aşırı bedensel uğraş yalnızca kilo ile ilgiliyse anoreksiya nervoza tanısı düşünülmelidir. Yeme bozuklukları ve BDB ikisinde de ortak tema vücut imgesi üzerinedir. Fakat yeme bozukluğu nedeniyle yardım arayan çok az kişi açıkça fiziksel kusur endişesi taşır. BDB'li bireyler spesifik beden bölümlerine odaklanma eğiliminde iken anoreksiyada kaygı özellikle kilo ve yağlanmaya ilişkindir. Diğer yandan anoreksiya nervozalı hastalar arasında BDB nispeten yaygındır ve ek olarak bu tanının olması da bozukluğun şiddetinin bir göstergesidir (Rabe-Jablonska Jolanta & Sobow Tomasz , 2000).

Cinsel kimlik bozukluğunda cinsiyet özellikleriyle ilgili organlarda hoşnutsuzluk, sekonder cinsiyet karakteristiklerinden rahatsızlık ve bunlarla aşırı uğraş durumu vardır. Bu bireyler görünümlerini değiştirmek için cerrahi veya diğer medikal müdahalelere başvurabilirler ve bu yönüyle BDB ile karışabilir. BDB'de esas amaç görüntüdeki kusuru gidermek, güzel görünmek iken, cinsel kimlik bozukluğunda cinsel kimliğini oluşturan özellikleri tamamen kaldırmaktır, güzellik veya çirkinlikle ilgili bir tema yoktur.

Bazen majör depresif bir epizod sırasında duygu durumla uyumlu dış görünümünden duyulan rahatsızlık ifade edilebilir.

Çekingen kişilik bozukluğu veya sosyal anksiyete bozukluğu olan bireyler görünümlerindeki hayali veya gerçek kusurlarla ilgili utanç verici görünmekten endişe duyabilirler ancak bu endişeleri öne çıkan, kalıcı, sıkıntı verici veya zarar verici değildir. Taijin kyofusho, Japon kültürüne

ait bir tanıdır. Sosyal anksiyete bozukluğuna benzer ancak bazı özellikleri BDB ile daha uyumludur. Bu sendrom, bir bireyin vücudunun, parçalarının veya işlevlerinin görünüş, koku, yüz ifadesi veya hareket açısından başkalarını rahatsız edeceği, utandıracağı veya rahatsız edeceği yönündeki yoğun korkusunu ifade eder.

BDB'li bireylerin görünümleriyle ilgili yoğun obsesyonel aşırı uğraşları ve ayna kontrolü gibi kompulsif davranışları olmasına rağmen ilave bir obsesif kompulsif bozukluk tanısı yalnızca obsesyon ve kompulsiyonlar yalnızca dış görünümle sınırlı olmadığında ve ego distonik olduğunda konabilir.

Ek somatik tip delüzyonel bozukluk tanısı ise dış görünümle ilgili uğraşılan kusurlar hayali olduğunda ve kişi bu hayali kusura sanrısal düzeyde bir katılıkta inandığında konmalıdır (Sadock ve ark., 2015). Ayrıca somatik tip delüzyonel bozuklukta sanrılar nadiren çirkinliğe odaklanır, daha çok koku yayma, vücutta parazit/böcek bulunduğu, organlarının olmadığı veya çalışmadığı şeklindeki içerikler daha yaygındır (Aşkın , 2007).

Deri ve saç yolma bozukluğu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bazen BDB olan bireylerde deri/saç/kıl yolma davranışı gözlenebilir bu kişilerde deri/kıl yolma ciltteki kusuru giderme, görünümü iyileştirme amacı güderken, deri yolma ve saç yolma bozukluğunda kişi bu amaçla hareket etmez.

Gidiş ve Prognoz

BDB genellikle adölesan dönemde başlamasına rağmen, uzun süren bir bedensel memnuniyetsizliğin ardından da başlayabilir. Kişide semptomların başlaması ve tedavi başvurusu arasında uzun bir gecikme olduğundan dolayı başlangıç yaşı net olarak bilinemiyor. Bozukluk semptomsuz dönemlerin az olduğu, uzun ve dalgalı seyir gösterir. Odaklanılan vücut bölümü aynı kalabileceği gibi zamanla değişebilir. Psikososyal işlevsellikte derin ve yıkıcı etki gösterir. Aşırı vakalarda eve bağımlı hale gelebilirler (Albertini & Phillips , 1999).

Psikiyatri hizmetlerine ulaşabilen genç bireylerin yaklaşık yarısının kozmetik işlem yaptırmak istediği, 10 kişiden birinin 20 yaşından önce rinoplasti gibi cerrahi veya dermal dolgu gibi cerrahi olmayan bir kozmetik işlem yaptırdığı bildirilmiştir (Bowyer ve ark., 2016; Rautio ve ark., 2022).

Kanıtlar BDB'li bireylere yapılan kozmetik müdahalelerin psikolojik yanıtlarının iyi olmadığını göstermektedir. Cerrahi işlemler bu bireylerin aşırı beklentilerini karşılayamamakta veya karşılasa bile bu kez de ilgi odağının başka vücut bölümlerine kaydığını göstermektedir. Bazen de yaş kısıtlamaları veya maddi zorluklar nedeniyle profesyonel kozmetik hizmetlerine ulaşamayan genç bireyler, evde kendi kendilerine tedaviler uygulamaya kalkışmakta bu da hayati risk oluşturmaktadır (Veale , 2000).

Tedavi

Trisiklik ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve oral pimozidin işe yaradığı bireysel vakalar olmakla birlikte kontrollü çalışmalar ssrı'ların da (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) BDB tedavisinde etkin olduklarını göstermektedir. BDB'de daha yüksek doz ve daha uzun süre tedavi gerekmektedir (Phillips ve ark., 2016). Klomipramin ve fluoksetinin işe yaradığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Anksiyete veya depresyon gibi eşlik eden başka bir bozukluk olması durumunda uygun psikoterapi veya farmakoterapi yöntemleriyle tedavi edilmelidir. Ssrı'ların klomipramin, buspiron, lityum, metilfenidat veya antipsikotiklerle ögmente edilmesi yanıt oranını artırabilir.

Randomize kontrollü çalışmalar bilişsel davranışçı terapinin BDB semptomlarını azaltmada bekleme listesi ve psikolojik müdahaelere(anksiyete yönetimi, destekleyici terapi vb.) kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca bilişsel davranışçı terapinin depresyon belirtileri ve BDB ile ilişkili içgörü üzerine de gelişme sağladığı gösterilmiştir. Bazı durumlarda özellikle içgörünün az olduğu genç bireylerde kişiyi bilişsel davranışçı terapiye ikna etmek zorlayıcı olabilmektedir. Bu durumda terapistler kutuplaştırıcı fiziksel ve psikolojik açıklamalar getirmekten kaçınmalı, bunun yerine tedavi hedefi olarak kişinin sıkıntısını azaltmak, yaşam kalitesini artırmak ve kendine güveni inşa etmek olarak belirlemelidir. Motivasyonel görüşme tekniklerinin terapiye ilgisini artırmada sıkça kullanımı önerilmektedir (Harrison ve ark., 2016).

SONUÇ

BDB yaygın görülme oranları ve işlevsellik düzeyinde belirgin bozulma yapmasına rağmen klinik ortamlarda halen gözden kaçabilmektedir. Tanı koyulsa bile kişileri tedavi için ikna etmek zorlayıcı olabilmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalarla BDB'nin gizli kalan

yönlerinin açığa çıkarılması hem bu bozukluğun daha iyi tanınması hem de etkili tedavi metotlarının geliştirilmesi bakımından fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Albertini RS, Phillips KA. (1999). Thirty-three cases of body dysmorphic disorder in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 38(4):453-459.

Alsaidan MS, Altayar NS, Alshmmari SH, Alshammari MM, Alqahtani FT, Mohajer KA. (2020). The prevalence and determinants of body dysmorphic disorder among young social media users: A cross-sectional study. Dermatol Reports, 12(3):8774.

3)Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, beşinci baskı (DSM- V). (2013). (Köroğlu E, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

Aşkın R. (2007). Vücut dismorfik bozukluğu. Psikiyatri temel kitabı. (390-392). Ankara: HYB Basım yayın.

Bowyer L, Krebs G, Mataix-Cols D, Veale D, Monzani B. (2016). A critical review of cosmetic treatment outcomes in body dysmorphic disorder. Body Image, 19:1-8.

Conrado LA, Hounie AG, Diniz JB, Fossaluza V ve ark. (2010). Body dysmorphic disorder among dermatolojic patients: prevalence and clinical features. J Am Acad Derm., 63:235.

Enander J, Ivanov VZ, Mataix-Cols D ve ark. (2018). Prevalence and heritability of body dysmorphic symptoms in adolescents and young adults: a population-based nationwide twin study. Psychol Med., 48(16):2740-2747.

Harrison A, Fernández de la Cruz L, Enander J, Radua J, Mataix-Cols D. (2016). Cognitive-behavioral therapy for body dysmorphic disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Psychol Rev., 48:43-51.

Krebs G, Fernández de la Cruz L, Mataix-Cols D. (2017). Recent advances in understanding and managing body dysmorphic disorder. Evidence-based mental health, 20(3): 71–75.

Krebs G, Rautio D, Fernández de la Cruz L ve ark. (2024). Practitioner Review: Assessment and treatment of body dysmorphic disorder in young people. J Child Psychol Psychiatry, 65(8):1119-1131.

Krebs G, Rifkin-Zybutz R, Clark B, Jassi A. (2023). Access to evidence-based treatments for young people with body dysmorphic disorder. Arch Dis Child, 108(8):684-685.

Monzani B, Rijsdijk F, Harris J, Mataix-Cols D. (2014). The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders. JAMA Psychiatry, 71(2):182-189.

Otto MW, Wilhelm S, Cohen LS, Harlow BL. (2001). Prevalence of body dysmorphic disorder in a community sample of women. The American Journal of Psychiatry, 158(12): 2061–2063.

Phillips KA, Keshaviah A, Dougherty DD, Stout RL, Menard W, Wilhelm S. (2016). Pharmacotherapy Relapse Prevention in Body Dysmorphic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry, 173(9):887-895.

Phillips KA, McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. (1993). Body dysmorphic disorder: 30 cases of imagined ugliness. Am J Psychiatry, 150(2):302-308.

Rabe-Jablonska Jolanta J, Sobow Tomasz M. (2000). The links between body dysmorphic disorder and eating disorders. Eur Psychiatry, 15(5):302-305.

Rautio D, Jassi A, Krebs G ve ark. (2022). Clinical characteristics of 172 children and adolescents with body dysmorphic disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry, 31(1):133-144.

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (2015). Kaplan&Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th ed. (427-429). United States:Wolters Kluwer.

Veale D. (2000). Outcome of cosmetic surgery and 'DIY' surgery in patients with body dysmorphic disorder. Psychiatric Bulletin, 24(6):218-221.

KAN-ENJEKSİYON-YARA FOBİSİ'NİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Gül Ferda CENGİZ

- Kurum Bilgisi: Doç. Dr. Gül Ferda Cengiz Psikiyatri Muayenehanesi Menteşe/Muğla/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-0919-5708
- Mail: glferda@hotmail.com

GİRİŞ

Fobi terimi belirli bir nesne, çevre veya durum karşısında gösterilen aşırı korkuyu tanımlamak için kullanılır. Özgül fobi ise bir nesne veya durumdan aşırı ve süreğen şekilde korkmaktır. Özgül fobi tanısı koyabilmek için, korkulan durumla karşılaşıldığında neredeyse panik düzeyine ulaşan yoğun anksiyete tepkisi gösterilmelidir (DSM-5) (Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

DSM-5'te beş ana fobi kategorisi tanımlanmıştır: hayvan (köpek, böcek, yılan gibi), doğal çevre (gök gürültülü fırtına, yükseklik, karanlık), kan-enjeksiyon-yara fobisi, durumsal (asansör, kapalı yerler, uçma gibi) ve diğerleri (yüksek ses, kusma, boğulma gibi). Bu farklı tipler özgül fobinin heterojen doğasına işaret etmektedir ve her bir tipin kendine özgü bulguları vardır. Fobi alt tipleri arasında prevalans, başlangıç yaşı, cinsiyet, komorbidite, ilişkili yeti yitimi, psikolojik yanıt ve yatkınlaştırıcı faktörler bakımından önemli farklılıklar vardır (LeBeau ve ark., 2010). Güçlü genetik yatkınlığı, emosyonel ve fizyolojik cevapları sebebiyle kan-enjeksiyon yara fobisinin diğer fobi türlerinden ayrıldığı düşünülmektedir (Van Houtem ve ark., 2013; Ost 1992; Olatunji ve ark., 2010).

Bu yazıda kan enjeksiyon yara fobisinin epidemiyolojik, etyolojik ve klinik özellikleri ile tanı ve tedavisine değinilecektir.

Epidemiyoloji

Fobilerin kadınlarda en sık görülen mental bozukluk olduğu yaşam boyu görülme sıklığı erkeklerdekinin iki katı olduğu bildirilmiştir (Magee WJ ve ark., 1996). Genel popülasyonun %5-10'nda bu rahatsız edici ve zaman zaman da kısıtlayıcı bozukluğun görüldüğü saptanmıştır. Yaşam boyu görülme sıklığı %10 civarındadır (Sadock ve ark., 2015). Dünya genelinde 22 ülkede yürütülen bir epidemiyoloji çalışmasında ise spesifik fobilerin yaşam boyu prevalansı %7,4, 12 aylık prevalansı ise %5,5 olarak bulunmuştur (Wardenaar KJ ve ark., 2017). Bu çalışmada özgül fobilerin yüksek ve orta gelirli ülkelerde daha sık görüldüğü bulunmuştur.

Özel olarak kan-enjeksiyon-yara fobisi incelendiğinde yaşam boyu prevalansı %3,5 civarında olduğu görülmektedir (Bienvenu & Eaton, 1998). Yardım arayan özgül fobi hastalarında görülen en sık ikinci fobidir (Kleinknecht & Thorndike, 1990). Ortalama başlangıç yaşı 10,5 olup ileri yaşlarda başlama nadirdir. Kan-enjeksiyon-yara fobisi olanların %23'nde

kan, %47'sinde enjeksiyon, %78'nde ise dişçi korkusu tespit edilmiştir (Bienvenu & Eaton, 1998). Diğer özgül fobilerde kadın/erkek oranı yaklaşık 2/1 iken, kan-enjeksiyon-yara fobisinde bu oran 1/1'dir.

Komorbidite

Kan-enjeksiyon-yara fobisine başka bir psikiyatrik bozukluğun eşlik etmesi sık rastlanan bir durumdur (Brady ve ark., 2000). En sık görülenler diğer fobiler ve anksiyete bozuklukları ile depresif bozukluktur. En fazla agorafobinin eşlik ettiği onu takiben hayvan fobisi ve panik bozukluğun geldiği bildirilmiştir (Wani ve ark., 2014). Eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluktur. Ayrıca Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise kan enjeksiyon yara fobisi olan çocuk ve ergenlerin daha yüksek oranda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kriterlerini karşıladıkları da gösterilmiştir (Kim ve ark., 2010).

Etyoloji

Özgül fobilerin etyolojisinde yer alan etyolojik modeller kan-enjeksiyon-yara fobisi için de geçerlidir. Fobiler için mevcut olan genel prensipler aşağıda açıklanmıştır.

Bilişsel davranışçı Model

Fobilerin oluşmasını açıklayan modellerden biri John B. Watson'ın 1920'de yayınladığı, tavşan ve farelerden korkan küçük Albert deneyi olarak bilinen "Koşullu Emosyonel Tepkiler" makalesine dayanmaktadır (Sadock ve ark., 2015). Sigmund Freud'un gelişiminin doğal süreci içinde atlara karşı fobik belirtiler gösteren küçük Hans'ından farklı olarak, küçük Albert laboratuvar hayvanlarında başarıyla ortaya koyulan koşullu yanıtlar tekniğini uygulayan iki psikoloğun, bilimsel deneylerinin direkt sonucu olarak fobik belirtiler göstermekteydi. Watson'ın hipotezi, fobilerin oluşumunu açıklayan koşullu reflekslerin klasik pavlovyan modelini çağrıştırmıştır. Burada nötral bir uyaranın peşinden doğal bir korku uyaranına maruz bırakarak anksiyete tepkisi oluşturulur. Peş peşe verilen uyaranlar sonucu, özellikle de iki uyaran pek çok kez başarılı bir şekilde eşleştirildiğinde, orijinal nötral uyaranın bizzat kendisi anksiyete oluşturucu bir faktör haline gelir. Böylece nötral uyaran, anksiyete oluşumunda koşullu bir uyaran haline gelir.

Klasik uyaran-yanıt modelinde koşulsuz uyaran periyodik olarak tekrarlanmadıkça, koşullu uyaranın anksiyete oluşturma gücü giderek azalır.

Fobilerde; uyarana verilen yanıt zayıflamaz, görünür bir dışsal pekiştirme olmadan belirtiler yıllarca sürebilir. Bu fenomeni açıklamak için edimsel koşullanma teorisi bir model olarak sunulmuştur: anksiyete organizmayı, acı verici bir etkiyi ortadan kaldırmak için elinden gelen her şeyi yapmaya motive eden bir dürtüdür. Organizma, rastgele davranışları sırasında, belirli eylemlerin kaygı uyandıran uyarıcıdan kaçınmasını sağladığını öğrenir. Bu kaçınma paterni, anksiyeteyi azaltma kapasitelerinin vermiş olduğu pekiştirmenin sonucu olarak uzun zaman boyunca stabil kalır. Bu model kaygı uyandıran nesne ya da durumlardan kaçınmanın merkezi rol oynadığı fobilere de uygulanabilir. Bu kaçınma davranışı süreğen bir belirti olarak sabitleşir çünkü kişiyi fobik anksiyeteden korumada başarılıdır (Sadock ve ark., 2015).

Bir başka teori olan öğrenme teorisi ise fobileri açıklamada basit ve anlaşılır bir model sunar. Bir köpeğin saldırısından sonra köpeklerden korkmak gibi yaşanan olumsuz deneyimler doğrudan öğrenme yolu ile özgül fobi gelişimine yol açabilir. Başkalarını gözlemleyerek de korku öğrenilebilir (Cansever, 2007).

Bazı çalışmalarda kan-enjeksiyon-yara fobisisin oluşması ve sürdürülmesinde korkudan ziyade iğrenmenin rol oynadığı öne sürülmüştür (Connolly ve ark., 2006). Örümcek fobisinde olduğu gibi kan-enjeksiyon-yara fobisi olan bireyler, fobik uyaranlara karşı tiksintiyi gösteren eden yüz ifadeleri sergilemişlerdir (Lumley & Melamed, 1992). Yapılan bir çalışmada bir yara kesisini, karna tüplerin yerleştirildiği bir ameliyat filmini ve nötral film kliplerini izlerken kan-enjeksiyon-yara fobisi olan ve olmayan bireylerin yüz ifadeleri videoya kaydedilmiş ve sonuçlar fobisi olan bireylerin fobisi olmayanlara kıyasla daha fazla iğrenme yüz ifadeleri sergilediklerini (kaşları çatma, üst dudağın kaldırılması gibi) göstermiştir.

Psikoanalitik Model

Sigmund Freud'un fobik nevroz formülasyonu hala özgül fobiler ve sosyal fobi için geçerli olan analitik açıklamadır. Freud'un hipotezine göre; anksiyetenin majör fonksiyonu egoya, bilinç dışı yasaklı dürtülerin bilince geldiğinin sinyalini vermek ve tehdit edici bu içsel güce karşı egoyu savunma mekanizmalarını düzenlemek için uyarmaktır.

Freud fobileri çözülmemiş çocukluk çağı ödipal kompleksinin sonucu olarak görür. Fobisi olan hastalarda primer savunma mekanizması yer değiştirmedir, diğerleri ise bastırma ve sembolizasyondur.

Freud ilk kez fobik oluşumun teorik formülasyonunu onun meşhur vakası olan küçük Hans'ın (atlardan korkan 5 yaşında bir çocuk) öyküsünde tanımlamıştır.

Psikiyatristlerin Freud'un fobilerin kastrasyon anksiyetesinden kaynaklandığı düşüncesini takip etmelerine rağmen, son psikoanalitik çalışmalar farklı anksiyete tiplerinin de dahil olabileceğini göstermiştir. Örneğin; agorafobide ayrılma anksiyetesinin majör bir rolü olduğu, eritrofobide süperego anksiyetesinin rolünün olduğu düşünülmektedir (Sadock ve ark., 2015).

Fobilerin genetik yatkınlık ve çevresel stresörlerin etkileşimi sonucu oluştuğu da savunulur. Uzunlamasına çalışmalar bazı çocukların fobilere yatkınlığı olduğunu çünkü; bu kişilerin davranışsal inhibisyon denilen belirli bir mizaç özelliğiyle doğduklarını varsaymaktadır. Fakat kronik çevresel stresörlerin, tam bir fobi gelişimi için gerekli mizaç özellikleri üzerinde etkisi olabileceği öne sürülmektedir. Ebeveyn ölümü, ebeveynden ayrılma, büyük kardeş tarafından eleştirilme veya utandırılma, aile içi şiddet gibi stresörler çocuktaki latent yatkınlığı etkileyerek semptomatik hale gelmesine neden olabilir (Sadock ve ark., 2015).

Genetik ve Biyolojik Model

Kan-enjeksiyon-yara fobisi olanların çoğu benzer problemi olan aile üyelerine sahiptir (Thyer ve ark., 1985; Connolly ve ark.,1976). Yapılan bir çalışmada kan-enjeksiyon-yara fobisi olan hastaların %68'inin kan fobisi olan biyolojik akrabalara sahip olduğu bulunmuştur (Öst ve ark., 1984; Öst ve ark., 1986). Bu oran sosyal fobi, agorafobi, dişçi fobisi ve hayvan fobisi olan hastaların akrabalarında görülen orandan 3-6 kat daha yüksektir (Marks & Herst, 1970).

Tanı ve Klinik özellikler

Kan-enjeksiyon-yara fobisi taşikardiyi takiben ortaya çıkan bradikardi ve hipotansiyon belirtisinin görülmesiyle diğer fobi türlerinden ayrılır.

Hastaların çoğu baygınlık yaşar. Başka fobisi olan diğer hastalar, özellikle agorafobi, baygınlık hissi yaşamasına rağmen gerçekten bayılmaları nadir görülür. Buna karşılık kan-enjeksiyon-yara fobisi olan hastalar korkulan uyaranlarla karşılaştıklarında kalp hızı ve kan basıncında geçici hafif bir yükselme gösterirler ve birkaç saniye veya dakika içinde bunu vazovagal kalp atış hızı yavaşlaması takip eder. Hastanın kan basıncı düşer ve mide bulantısı, terleme, solgunluk ve baygınlık hissi ortaya

çıkabilir. Uyaranlar 10 saniyeden az sürerse vazovagal yavaşlama meydana gelmeyebilir, yavaşlamanın olması 4 dakikaya kadar sürebilir (Dahllöf O & Öst, 1998; Ritz ve ark., 2013). Sempatik sinir sistemin aktivasyonu neticesinde başlayan savaş ya da kaç tepkisinin, parasempatik uyarılmanın etkisiyle hipotansiyon ve kalp atışındaki yavaşlamaya dönüşerek sonlandığı bu tablo difazik reaksiyon olarak adlandırılır. Vazovagal yanıt genellikle bayılmayla sonuçlanır. Enjeksiyon korkusu olan kişiler genellikle fobik uyaranı gördüklerinde ya da sözü edildiğinde bayılırlar. Bazıları tıpkı bazı epilepsi hastalarının nöbetlerini geciktirebildiği gibi, düşmenin daha güvenli olduğu zamana kadar bayılmayı biraz erteleyebilirler (Wardle J & Jarvis, 1981).

Bayılma genellikle gençlerde, daha önce bayılma öyküsü olanlarda, ilk kez kan verenlerde ve stres altındayken görülür (Ruetz ve ark., 1967). İşleme başlamadan önce anksiyöz olanlarda, yüksek nabız hızı, hipokondriyak ve deprese olanlarda bayılma daha sık görülmektedir (Kaloupek, 1985). Dişçi kokusu olan ve dişçi yalnızca beyaz önlük giydiğinde bayılan, diğer giysilerde bayılmayan bir vaka bildirilmiştir (Kaloupek, 1985). Kan vericilerinde bayılma ile sıcak hava, yorgunluk, açlık ve kişilerin cinsiyeti gibi özellikleri arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır.

Adölesanların %20-50'sinde genç yetişkinlerin %20-30'nda iğne korkusu olduğu bulunurken (McLenon & Rogers, 2019), kan-enjeksiyon-yara fobisinin prevalansı daha düşüktür. Tüm hastalar tedavi için başvurmazlar. İnsanda doğal olarak bulunan kan ve yaralanma görüntülerine karşı duyulan hafif düzeyde korku genellikle gündelik hayatta herhangi bir zorluğa neden olmazken bu korku aşırı boyutlara ulaştığında yaşamı tehdit edebilir veya zorlaştırabilir. Bazı kişiler hayati önemi olan acil medikal müdahalelerden kaçınabilir. Örneğin insülin enjeksiyonundan kaçınan diyabet hastası veya cerrahiden kaçınan kanser hastası gibi (Marks, 1988). Hastanelerden, hasta insanlardan veya televizyondaki medikal programları izlemekten kaçınabilirler. Bazı kan-enjeksiyon-yara fobisi olan kadınlar hamile kalmak ve çocuk doğurmaktan kaçınabilir. Fobisi olanlar normalde çekici olabilecek doktorluk, hemşirelik veya öğretmenlik gibi kariyer alanlarından uzak durabilirler. Bazı hastalar kan sözcüğü, ambulans siren sesi veya cerrahi işlemleri tanımlayan cümleler duyunca bile etkilenebilirler. Kan-enjeksiyon-yara görüntüsüyle karşılaştıklarında kafalarını dizleri arasına alabilir veya zemin üzerine uzanarak bayılmayı önlemeye çalışabilirler. İşlerini ve boş zamanlarını bunlardan kaçınacak şekilde planlarlar. Ağlama, terleme, kulak çınlaması, baş dönmesi, idrara sıkışma

hissi veya utanç görülebilir. Bazı hastalarda korkudan ziyade baygınlık ve bulantı görülebilir. Bu kişiler korkudan daha çok bayılmayı önlemek için kan ve enjeksiyondan kaçınırlar ve bayılma beklentisi kaygıya yol açar. Abartılı fizyolojik refleksleri kan gördüklerinde onları gerçekten hasta eder. Vazovagal uyarılmaya bağlı bulantı sıklıkla görülmesine rağmen kusma görülmez.

Ayırıcı Tanı

Özgül fobilerin ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken, ilk olarak diğer tüm psikiyatrik tanılarda olduğu gibi normal korkudan ayrılmasıdır. Özellikle çocuklarda korku yaygındır ve işlevselliği bozmadıkça hastalık olarak görülmemelidir. DSM-5'te fobi tanısı için korkunun aşırı, anlamsız, belirgin, sürekli olması ve kişinin günlük işlevini, mesleki işlevselliğini, toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini bozması gibi ölçütler yer almaktadır.

Özgül fobilerde korku kaynağı açıkça bellidir. Madde kullanımına veya bedensel hastalığa bağlı durumlarda spesifik bir etken bulunmayabilir.

Psikotik bozukluklarda hezeyanlar doğrultusunda korku ve kaçınmalar olabilir ancak, psikozda görülen diğer belirtilerin de olması, korku içeriklerinin bizar olması ve hastanın korkularına yönelik iç görüsünün olmaması psikotik bozukluk lehine bulgulardır.

Fobiler ile panik bozukluğun ayrımı bazen güç olabilir. Panik bozukluğunda beklenmedik panik ataklar ve beklenti anksiyetesi vardır. Özgül fobilerde beklenti anksiyetesi genellikle yoktur, anksiyete yalnızca fobik uyaranla karşılaşınca ortaya çıkar ve hastanın yanında birileri olsa bile uyaran karşısında korku yaşanır. Fobilerde beklenti anksiyetesi korkunun çok şiddetli olduğu vakalarda veya tehdit algısının arttığı durumlarda oluşur.

Obsesif kompulsif bozuklukta korku bazen hastalığın ana belirtisi olabilir. Örneğin hasta bazen birine zarar verme düşüncesi ile bıçaktan korkabilir. Özgül fobisi olan kişide ise birine zarar veririm düşüncesi yoktur, hasta bıçağın zarar verici özelliğinden korkar.

Kan-enjeksiyon-yara fobisi hastalık fobisinden ayırt edilmelidir. Hastalık fobisinde fobik uyaranla karşılaşma sonrası vazovagal yanıt gözlenmez ve kan-enjeksiyon-yara fobisi belirli bir kaçınma örüntüsüyle ilişkilidir (Bienvenu & Eaton, 1998).

Gidiş ve Prognoz

Özgül fobilerin başlama yaşı; hayvan fobisi, doğal çevre tipi ve kan-enjeksiyon-yara tipinde çocukluk çağında pik yapar. Sınırlı sayıda prospektif epidemiyolojik veriler bulunmasından ötürü gidişi hakkında net bilgiler bulunmamaktadır. Bunun sebebi izole özgül fobisi olan hastaların nadiren tedaviye başvurmasıdır. Sınırlı sayıdaki veriler çocukluk çağında başlayan fobilerin yetişkinlikte de devam ettiğini ve uzun yıllar sürdüğünü göstermektedir. Fobinin şiddetinin diğer anksiyete bozukluklarından farklı olarak, zaman içinde görece sabit kaldığına inanılmaktadır (Sadock ve ark., 2015).

Tedavi

Kan-enjeksiyon-yara fobisi; acil cerrahi işlemler, kan transfüzyonu ve diyabetikler için insülin enjeksiyonu gibi hayat kurtarıcı müdahalelerden kaçınmaya neden olarak hastanın hayatını tehlikeye soktuğunda, tedavisi zorunlu bir hastalık haline gelmektedir.

Fobilerin en çok üzerinde çalışılmış ve en etkili tedavisi kuşkusuz davranışçı odaklı tedavilerdir. Kan-enjeksiyon-yara fobisi korkulan uyarana verilen difazik yanıtı, bayılmanın sık görülmesi nedeniyle tedavisinde de diğer fobilerden farklı teknikler içerir. Bayılma, bu fobiye sahip insanlar için önemli bir ilgi odağıdır çünkü; kaçınmanın şiddetini artırabilir, bu da medikal bakım almanın ihmaline ve tehlikeli olabilecek sonuçlara yol açabilir.

In Vivo Maruz Bırakma

In vivo maruz bırakma sırasında hasta, yılan fobisi tedavisinde gerçek bir yılan, yükseklik fobisinde bina çatısı gibi gerçek bir fobik uyaranla karşı karşıya kalır. Bu uygulama en az anksiyete oluşturacak uyarandan başlayarak en fazla anksiyeteyi tetikleyen uyarana doğru aşamalı olarak gerçekleştirilir. Maruz kalma genellikle birkaç saat sürer, ya bir tek uzun seans (3 saatlik) ya da 5 seans (1 saatlik) şeklinde olabilir (Choy ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda bu tekniğin belirtileri azaltmada işe yaradığı görülse de bazı çalışmalarda uzun dönem takiplerde uygulamalı kas germe tekniği kadar etkili olmadığı bildirilmiştir (Ost ve ark., 1991).

Uygulamalı Kas germe

Çoğu zaman kan-enjeksiyon-yara fobisinin, fobik uran karşısında kendine has bifazik psikolojik yanıt gösterdiği görülür. Bu durum

başlangıçtaki sempatik sistem aktivasyonuna bağlı kalp hızı ve tansiyondaki yükselme ve peşinden parasempatik yanıta bağlı kalp hızı ve tansiyonda ani düşme ile kendini gösterir. Bu durumdan faydalanılarak uygulamalı kas germe adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir (Ost & Sterner, 1987). Bu yöntem kas germe ve in vivo maruz bırakmanın kombinasyonundan oluşur. Hastalar önce kan basıncındaki düşüklüğün neden olduğu erken belirtileri fark etmeyi öğrenirler, daha sonra vücutta kasma ve bırakma yaparak kasları germe öğretilir. Kan basıncındaki düşüşü tersine çevirmek ve bayılmayı önlemek için in vivo maruziyetle birlikte kullanılır. Uygulamalı kas germe tekniği, kas gevşeme ve in vivo maruziyetin kombine tedavisi kadar etkili bulunmuştur, üstelik tedavi yanıtı için daha az sayıda seans yeterli bulunmuştur (Ost ve ark., 1989, Hellström ve ark., 1996). Ayrıca yalnızca kas germenin, uygulamalı kas germe tekniği kadar etkili olduğu ve her ikisinin de tek başına in vivo maruziyetten daha etkili olduğu bulunmuştur (Öst ve ark., 1991). Tekniğin uzun dönemdeki etkileri incelendiğinde; yalnızca kas germe veya uygulamalı kas germede zaman içinde iyileşmenin %90-100 oranında sürdüğü saptanmıştır.

Bilişsel Davranışçı Terapi

Bilişsel davranışçı grup terapisi uygulanan kan-enjeksiyon-yara fobisi olan 30 gebe hastayla yapılan çalışmada, bilişsel davranışçı terapi etkili bulunmuştur. Seans sonrası ve doğum sonrası uygulanan fobi skorlarında düşüş saptanmış olup iyilik halinin doğum sonrasında en az 3 ay devam ettiği bulunmuştur (Lilliecreutz ve ark., 2010). Korku ve bayılmayı hedef alan geleneksel bilişsel davranışçı metotların yanı sıra iğrenmeyle ilgili stratejileri de içeren bilişsel davranışçı grup terapisinin etkili olduğu bir başka çalışmada mevcuttur (Mason ve ark., 2022). Bu çalışmada araştırmacılar iğrenmenin kan enjeksiyon-yara fobisinde anahtar rol oynayabileceğini, iğrenmenin azalmasının diğer fobik belirtilerinin azalmasına katkıda bulunduğu söylemektedir.

SONUÇ

Kan-enjeksiyon-yara fobisi yaygın görülen, çocukluk çağında başlayan, yüksek genetik geçiş gösteren ve kendine özgü psikofizyolojik belirtileriyle diğer fobilerden ayrılan bir fobi türüdür. Tedavi edilmeyen vakalarda medikal bakımın ihmaline sebep olarak tehlikeli olabilecek sonuçlara yol açabileceğinden dikkatle ele alınması gereklidir. Uygulamalı kas germe tekniği, bilişsel davranışçı terapi gibi tekniklerle başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. İleride yapılacak, özellikle prospektif olarak dizayn

edilmiş çalışmalarla literatürdeki boşluğun doldurulmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, beşinci baskı (DSM- V). (2013). (Köroğlu E, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

Bienvenu OJ, Eaton WW. (1998). The epidemiology of blood-injection-injury phobia. Psychol Med, 28(5):1129-1136.

Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, ve ark. (2000). Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry, 61:22-32.

Cansever A. Özgül fobi., Köroğlu E, Güleç C (Ed.). (2007). 320-321.Psikiyatri Temel Kitabı. (320-321). Ankara: HYB basım yayın.

Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD. (2007). Treatment of specific phobia in adults. Clin Psychol Rev., 27(3):266-286.

Connolly J, Hallam RS, Marks IM. (1976). Selective association of fainting with blood-injury-illness fear. Behavior Therapy, *7*(1): 8-13.

Connolly KM, O'Neill HK, Flessner CA ve ark. (2006). Fear, disgust, and fainting in blood-injection-injury fears: A multi-method approach. J Anxiety Stress Copin., 19: 409-20.

Dahllöf O, Öst LG. (1998). The Diphasic Reaction in Blood Phobic Situations: Individually or Stimulus Bound? Scandinavian Journal of Behaviour Therapy, 27(3): 97–104.

Hellström K, Fellenius J, Ost LG. (1996). One versus five sessions of applied tension in the treatment of blood phobia. Behav Res Ther., 34(2):101-112.

Kaloupek DG, Scott JR, Khatami V. (1985). Assessment of coping strategies associated with syncope in blood donors. J Psychosom Res., 29(2):207-214.

Kim SJ, Kim BN, Cho SC ve ark. (2010). The prevalence of specific phobia and associated co-morbid features in children and adolescents. J Anxiety Disord., 24(6):629-634.

Kleinknecht RA, Thorndike RM. (1990). The Mutilation Questionnaire as a predictor of blood/injury fear and fainting. Behav Res Ther., 28(5):429-437.

LeBeau RT, Glenn D, Liao B ve ark. (2010). Specific phobia: a review of DSM-IV specific phobia and preliminary recommendations for DSM-V. Depress Anxiety, 27(2):148-167.

Lilliecreutz C, Josefsson A, Sydsjö G. (2010). An open trial with cognitive behavioral therapy for blood- and injection phobia in pregnant women-a group intervention program. Arch Womens Ment Health, 13(3):259-265.

Lumley MA, Melamed BG. (1992). Blood phobics and nonphobics: psychological differences and affect during exposure. Behav Res Ther., 30(5):425-434.

Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU ve ark. (1996). Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry, 53(2):159-168.

Marks I. (1988). Blood-injury phobia: a review. Am J Psychiatry. 145(10):1207-1213.

Mason EC, Gaston JE, Pestell CF ve ark. (2022). A comprehensive group-based cognitive behavioural treatment for blood-injection-injury phobia. Br J Clin Psychol., 61(2):494-509.

Marks IM, Herst ER. (1970). A survey of 1,200 agoraphobics in Britain features associated with treatment and ability to work. Social Psychiatry, 5(1): 16-24.

McLenon J, Rogers MAM. (2019). The fear of needles: a systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs., 75:30–42.

Olatunji BO, Cisler J, McKay D ve ark. (2010). Is disgust associated with psychopathology? Emerging research in the anxiety disorders. Psychiatry Research,175(1-2):1-10.

Ost LG. (1992). Blood and injection phobia: background and cognitive, physiological, and behavioral variables. J Abnorm Psychol., 101(1):68-74.

Ost LG, Jerremalm A, Jansson L. (1984). Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of agoraphobia. Behaviour Research and Therapy, 22(6): 697-707.

Ost LG, Lindahl IL, Sterner U ve ark. (1984). Exposure in vivo vs applied relaxation in the treatment of blood phobia. Behaviour research and therapy, 22(3): 205-216.

Ost LG, Sterner U. (1987). Applied tension. A specific behavioral method for treatment of blood phobia. Behav Res Ther., 25(1):25-29.

Ost LG, Salkovskis PM, Hellström K. (1991). One-session therapist-directed exposure vs. self-exposure in the treatment of spider phobia. Behavior Therapy, 22(3):407-422.

Ost LG, Sterner U, Fellenius J. (1989). Applied tension, applied relaxation, and the combination in the treatment of blood phobia. Behav Res Ther., 27(2):109-121.

Ritz T, Meuret AE, Simon E. (2013). Cardiovascular activity in blood-injection-injury phobia during exposure: evidence for diphasic response patterns?. Behav Res Ther., 51(8):460-468.

Ruetz PP, Johnson SA, Callahan R ve ark. (1967). Fainting: a review of its mechanisms and a study in blood donors. Medicine (Baltimore), 46(5):363-384.

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (2015). Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry:behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. New York: Wolters Kluwer.

Thyer BA, Himle J, Curtis GC. (1985). Blood-injury-illness phobia: A review. Journal of Clinical Psychology, 41(4): 451-459.

Torgersen S. (1979). The nature and origin of common phobic fears. The British Journal of Psychiatry, 134(4): 343-351.

Wani AL, Ara A, Bhat SA. (2014). Blood injury and injection phobia: the neglected one. Behav Neurol., 2014:471340.

Wardenaar KJ, Lim CCW, Al-Hamzawi AO ve ark. (2017). The cross-national epidemiology of specific phobia in the World Mental Health Surveys. Psychol Med., 47(10):1744-1760.

Wardle J, Jarvis M. (1981). The Paradoxical Fear Response to Blood, Injury and Illness—A Treatment Report. Behavioural Psychotherapy, 9(1):13-24.

Van Houtem CM, Laine ML, Boomsma DI ve ark. (2013). A review and meta-analysis of the heritability of specific phobia subtypes and corresponding fears. J Anxiety Disord., 27(4):379-388.

BİRİNCİ BASAMAKTA YAŞLI HASTALARDA POLİFARMASİ: TANI, RİSKLER VE YÖNETİM STRATEJİLERİ

Yasemin ALAGÖZ

- Kurum Bilgisi: Aile Hekimliği, Sivas Numune Hastanesi, Sivas/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-0711-7837
- Mail: alagozyasemin01@gmail.com

GİRİŞ

Son yüzyılda tıpta yaşanan önemli ilerlemeler, bulaşıcı hastalıkların kontrol altına alınması ve doğum oranlarındaki azalma, dünya genelinde yaşlı nüfusun belirgin şekilde artmasına neden olmuştur. Ekonomik gelişmeler ve sağlık hizmetlerine erişimin iyileşmesiyle birlikte bu artış yalnızca küresel ölçekte değil, ülkemizde de dikkat çekici bir seviyeye ulaşmıştır. Türkiye'de özellikle son 30 yılda yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı katlanarak yükselmiştir (Çelikçi, 2021).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2030 yılında dünya genelinde her altı kişiden birinin 60 yaş ve üzerinde olacağı öngörülmektedir. Bu yaş grubundaki birey sayısının 2020 yılında 1 milyar iken 2030'da 1,4 milyara, 2050'de ise 2,1 milyara ulaşması beklenmektedir. Ayrıca 80 yaş ve üzeri bireylerin sayısının 2020-2050 yılları arasında üç kat artarak 426 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2024). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfus 2019 yılında 7 milyon 550 bin 727 kişi iken, 2024 yılında %20,7 artışla 9 milyon 112 bin 298 kişiye yükselmiştir. Aynı dönemde yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı %9,1'den %10,6'ya çıkmıştır (TÜİK, 2024).

Yaşlı nüfusun giderek artması, bu grupta sağlık hizmeti sunumunda özel bir yaklaşım gerekliliğini ortaya koymaktadır (WHO, 2024; TÜİK, 2024). Özellikle yaşlanma sürecinde fizyolojik değişiklikler ve birden fazla kronik hastalığın varlığı nedeniyle ilaç kullanımı karmaşık bir hâl alabilmektedir (Pazan & Wehling, 2021). Bu bağlamda, polifarmasi önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Masnoon ve ark., 2017; Nicholson ve ark., 2024).

1. Yaşlanma ve İlaç Kullanımı

Yaşlanma; fiziksel, ruhsal ve sosyal işlevlerde gerilemeye yol açan doğal bir süreç olup, kronolojik olarak genellikle 65 yaş ve üzeri nüfusu kapsar (Ketenci & Akpınar, 2022). Yaşlanma süreci, organ rezervlerinde azalma ve birçok organda işlevsel gerilemeye yol açmaktadır. Bu işlev kaybının hızı ve düzeyi, bireyler arasında ve aynı bireydeki organlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (Elkin, 2020). Bu dönemde performansta gözlenen azalma, sağlık yönetimi açısından zorluklar yaratmaktadır (Ketenci & Akpınar, 2022).

Yaşlanmaya bağlı fizyolojik ve patolojik değişiklikler, yaşlı bireylerde genellikle birden fazla kronik hastalık, hastalık komplikasyonları ve tedaviye

bağlı sorunların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu durum, çoklu hastalık varlığını ve buna bağlı olarak polifarmasiyi neredeyse kaçınılmaz hale getirir. Ayrıca kronik hastalıkların artışı, yaşam kalitesinde düşüşe ve çoklu ilaç kullanımına sık rastlanan bir sağlık sorunu olarak yansımaktadır (Elkin, 2020; Ketenci & Akpınar, 2022).

2. Polifarmasinin Tanımı ve Nedenleri

Çoklu ilaç reçeteleme veya polifarmasi, özellikle yaşlı kişilerde klinik uygulamada giderek daha yaygın hale gelmektedir. Bu durum, artan yaşam beklentisi ve buna bağlı olarak çoklu morbidite yaygınlığındaki artışın yanı sıra etkili ilaç tedavilerinin artan bulunabilirliği ve çeşitli sağlık durumlarının önlenmesi ve yönetiminde birden fazla ilacın kullanımını savunan reçete kılavuzları da dahil olmak üzere birden fazla faktöre bağlı olabilir (Cadogan ve ark., 2016).

Polifarmasinin yaygınlığını belirlemek ve ilişkili faktörleri incelemek amacıyla yapılan bir meta-analizde, yaşlı bireylerde polifarmasinin tahmini prevalansı %37 olarak bildirilmiştir (Delara ve ark., 2022).

2.1. Tanım

Polifarmasi, en basit tanımıyla bir bireyin aynı anda birden fazla ilacı düzenli olarak kullanmasıdır. Ancak kavramın kesin sınırları üzerinde tam bir uzlaşı bulunmamaktadır. Genellikle beş veya daha fazla ilacın eş zamanlı kullanımı polifarmasi olarak tanımlanmaktadır (Masnoon ve ark., 2017; Pazan & Wehling, 2021; Thompson & McDonald, 2024). Polifarmasinin nedenleri çok boyutludur. Yaşlı bireylerde görülen multimorbidite, polifarmasinin en önemli belirleyicisidir. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi yaygın kronik durumların birlikte bulunması, birden fazla ilacın eşzamanlı kullanımını gerektirir (Maher ve ark., 2014).

2.2. Tanısal Kriterler

Polifarmasi tanısı, hastanın eşzamanlı olarak kullandığı ilaç sayısına ve bu ilaçların klinik uygunluğuna dayanır. Literatürde yaygın kabul gören kriter, beş veya daha fazla ilacın eşzamanlı kullanımının polifarmasi olarak değerlendirilmesidir. Bazı kaynaklar, ≥10 ilacın kullanımı durumunda “aşırı polifarmasi” ifadesini kullanmaktadır (Masnoon ve ark., 2017; Pazan & Wehling, 2021).

Polifarmasi tanısında yalnızca ilaç sayısı değil, ilaçların endikasyon, etkileşim potansiyeli, yan etki profili ve gerekliliği de dikkate alınmalıdır. Özellikle yaşlı bireylerde çoklu kronik hastalık varlığı, potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımı ve tedaviye uyumsuzluk riskini artırdığından, tanısal değerlendirme multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir (Thompson & McDonald, 2024).

Tanısal süreçte kullanılan yaygın araçlar arasında Beers Kriterleri, STOPP/START kriterleri ve Medication Appropriateness Index (MAI) yer alır. Bu kriterler, hem ilaç sayısını hem de ilaçların uygunluğunu değerlendirerek polifarmasiye bağlı risklerin tanımlanmasına yardımcı olur (O'Mahony ve ark., 2015; Spinewine ve ark., 2007).

2.3. Nedenler

Polifarmasi, yaşlı bireylerde çok sayıda faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir durumdur. Hasta kaynaklı nedenler arasında ileri yaş, bilişsel sorunlar, fonksiyonel yetersizlikler, işitme ve görme kayıpları, obezite, kırılganlık, kronik hastalık sayısının artması, düşük eğitim düzeyi, reçetesiz ilaç kullanımı, bitkisel tedavilerin hekime bildirilmeden uygulanması ve birden fazla hekime başvurma yer alır (Arslan ve ark., 2020; Elkin, 2020). Ayrıca, hastaların sağlık algıları ve beklentileri de önemli bir etkendir. Bazı bireyler ilaç kullanımını iyileşmenin göstergesi olarak görmekte ve hekimden reçete talebinde bulunmaktadır. Bunun yanında mevcut bir ilaca bağlı yan etkinin yeterince tanımlanamaması, hastanın şikâyetini gidermek amacıyla başka bir hekime başvurması, ek ilaç reçetelenmesine ve dolayısıyla ilaç yükünün artmasına neden olabilmektedir (Cadogan ve ark., 2016; Arslan ve ark., 2020). Bilişsel gerileme ve delirium da, hastaların ilaçlarını kendi başına yönetme becerilerini azaltarak riskleri daha da artırmaktadır (Arslan ve ark., 2020; Yang ve ark., 2025).

Bakımverenler ve aile üyeleri, yaşlının sağlığına özen gösterildiği düşüncesiyle ek ilaç kullanımını teşvik edebilir. Daha önce kullanılan ilaçların yeniden başlanması, ilaçların evde depolanması, reçetesiz veya endikasyonsuz ilaç kullanımı da polifarmasi riskini artıran diğer etkenlerdir (Elkin, 2020; Çelikçi, 2021; Ketenci & Akpınar, 2022).

Sağlık profesyonellerine bağlı nedenler ise eksik hasta öyküsü alınması, gereksiz reçeteleme, geriatrik tabloların yetersiz değerlendirilmesi, iyatrojenik etkiler ve sağlık sisteminde entegrasyon eksiklikleri olarak özetlenebilir. Kanıta dayalı reçeteleme, yaşlı ve çoklu hastalığı olan bireylerde

zorluk taşır; çünkü klinik araştırmalarda bu gruplar yeterince temsil edilmez ve mevcut kılavuzların çoğu tek hastalıklara odaklandığından polifarmasiyi dolaylı olarak artırabilmektedir (Elkin, 2020; Cadogan ve ark., 2016). İlaçların uzun süreli reçetelenmesi, tedavinin sonlandırılmasının göz ardı edilmesi ve düzenli ilaç gözden geçirmelerinin yapılmaması da polifarmasiyi artıran unsurlardandır (Cadogan ve ark., 2016).

3. Polifarmasiye Bağlı Riskler

Polifarmasi, yaşlı bireylerde birçok olumsuz sağlık sonucu ile ilişkilidir. Bu sonuçlar arasında istenmeyen ilaç etkileri, zararlı ilaç-ilaç ve hastalık-ilaç etkileşimleri, potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, işlevsel ve bilişsel gerileme, kırılganlık, üriner inkontinans, malnütrisyon, düşme ve düşmeye bağlı olmayan kalça kırıkları yer alır (Arslan ve ark., 2020; Çelikçi, 2021; Ketenci & Akpınar, 2022; Mascarelo ve ark., 2023; Yang ve ark., 2025). Çoklu ilaç kullanımı, özellikle çoklu morbiditesi olan yaşlı bireylerde daha karmaşık bir sorun haline gelmektedir. Tekil hastalıklar için hazırlanmış klinik kılavuzlar genellikle çoklu morbiditeyi yeterince dikkate almaz. Bu nedenle kılavuzlara sıkı sıkıya bağlı kalmak, bazen yan etkilere ve uygunsuz ilaç kullanımına yol açabilir (Nicholson ve ark., 2024).

Polifarmasi yalnızca klinik riskleri değil, aynı zamanda ekonomik yükü de artırmaktadır. İlaç sayısındaki artış, hastane yatışı ve mortalite riskini yükseltirken; ilaç-ilaç etkileşimleri düşme riskini ve organlara binen yükü artırır. Bu durum, yaşlı bireyler için ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Ayrıca bakımevine yerleşme oranını, hastanede yatış süresini ve ölüm oranlarını yükseltebilir. Bilişsel gerileme ve deliryum, hastaların ilaçlarını kendi başına yönetme becerilerini azaltarak riskleri daha da artırmaktadır (Arslan ve ark., 2020; Yang ve ark., 2025).

4. Yönetim Stratejileri

Polifarmasi, özellikle yaşlı ve birden fazla kronik hastalığı bulunan bireylerde karmaşık bir klinik tablodur. Bu hasta grubunda ilaçların etkinliği, güvenliği ve tedavi sonuçları, sağlıklı bireylerden önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Bu nedenle polifarmasi, her zaman klinik olarak gerekçelendirilerek uygulanmalı ve mümkün olduğunca sınırlandırılmalıdır. Polifarmasiyi azaltmaya yönelik olarak; yeni ilaç reçetelemeyi sınırlama, gereksiz veya uygunsuz ilaçların kullanımını önleme ve ilaçların yetersiz kullanımını azaltma gibi çeşitli stratejiler önerilmektedir. Ancak bu

stratejilerin klinik etkinliği ve uzun dönem sonuçlarına ilişkin daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır (Delara ve ark., 2022).

Polifarmasiyi önlemede temel hedef, gereksiz ilaç başlanmasını engellemek ve mevcut tedavilerin düzenli olarak gözden geçirilmesini sağlamaktır. Yeni bir ilaç reçetelenmeden önce hastanın mevcut ilaçları dikkatle değerlendirilerek, olası ilaç–ilaç ve ilaç–hastalık etkileşimleri analiz edilmelidir. Ayrıca her bir ilacın yarar–zarar dengesi, hastanın klinik durumu, işlevselliği ve yaşam beklentisi doğrultusunda tartılmalıdır. Özellikle yaşlı ve kırılgan bireylerde tedavi planı oluşturulurken minimalist yaklaşım benimsenmeli, yalnızca klinik olarak gerekli ve anlamlı fayda sağlayan ilaçlar reçetelenmelidir (Reeve ve ark., 2015; Wastesson ve ark., 2018; American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2023).

İlaç gözden geçirme süreci, polifarmasinin etkin yönetiminde en kritik basamaklardan birini oluşturur. Bu süreçte, hastanın tüm ilaçları etkinlik, güvenlik, uygunluk ve gereklilik açısından sistematik olarak değerlendirilir. Türkiye'de bu amaçla, TIME-to-STOP çalışması kapsamında 65 yaş ve üzeri bireylerde kullanılan ilaçlara yönelik olarak 2020 yılında hazırlanmış bir kılavuz bulunmaktadır. Bu kılavuz, potansiyel olarak uygunsuz ilaçları belirlemeye ve gereksiz ilaç kullanımını azaltmaya yönelik kapsamlı öneriler sunar. Uluslararası düzeyde ise, yaşlı bireylerde uygunsuz ilaç kullanımını belirlemeye yönelik ilk sistematik araçlardan biri olan Beers Kriterleri, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Beers Kriterleri, yeni ilaçlar ve güncel bilimsel kanıtlar doğrultusunda düzenli aralıklarla güncellenmekte olup, en son 2023 yılında American Geriatrics Society tarafından revize edilmiştir (Çelikçi, 2021; American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2023).

"Deprescribing (Reçete kesme)" kavramı, bir ilacın herhangi bir nedenle (yan etki, kontrendikasyon, etkileşim, tedavi süresinin tamamlanması vb.) sonlandırılmasını ifade eden genel bir terimdir. Bu süreç planlı olabileceği gibi acil veya plansız da gerçekleşebilir. Buna karşın Deprescribing, özellikle yaşlı veya çoklu hastalığı olan bireylerde, gereksiz, zararı faydasından fazla olan ya da hastanın sağlık öncelikleriyle uyumsuz ilaçların planlı, sistematik ve gözetimli bir şekilde kesilmesi veya dozunun azaltılması sürecidir. Deprescribing, reçete kesmenin daha yapılandırılmış, hasta merkezli ve hedef odaklı bir alt türünü temsil eder. Bu nedenle deprescribing, yalnızca ilaç kesmekten ibaret olmayıp, tedavi planının hastanın güncel klinik durumu, yaşam hedefleri ve tercihlerine göre yeniden

şekillendirilmesini içerir (Cadogan ve ark., 2016; Thompson & McDonald, 2024).

Polifarmasinin yönetiminde multidisipliner bir ekip yaklaşımı temel bir gerekliliktir. Çoklu kronik hastalığı olan bireyler, farklı branşlardaki hekimler tarafından takip edilmekte ve her bir uzman, kendi alanındaki hastalığa odaklanmaktadır. Bu durum, bağımsız reçetelerle ilaç sayısının artmasına yol açabilir. Mevcut klinik kılavuzlar genellikle tek bir hastalığa yönelik olarak hazırlanmıştır ve çoklu morbiditeyi yeterince dikkate almamaktadır. Ayrıca bu kılavuzların oluşturulmasında kullanılan araştırmalarda, çoklu hastalığı olan yaşlı bireyler çoğu zaman çalışma dışı bırakılmaktadır. Bu durum, kılavuzların doğrudan uygulanmasının potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımı ve polifarmasiye katkıda bulunmasına neden olmaktadır (Mascarelo ve ark., 2023). Multidisipliner yaklaşım, özellikle yaşlı bireylerde polifarmasi riskini azaltmak ve hasta güvenliğini artırmak açısından kritik öneme sahiptir.

SONUÇ

Polifarmasi, yaşlı bireylerde morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir halk sağlığı sorunudur. Birinci basamak sağlık hizmetleri, yaşlı bireylerin en sık başvurduğu ve ilaç yönetiminin temellerinin atıldığı basamaktır (Delara ve ark., 2022). Türkiye'de aile hekimleri tarafından sunulan birinci basamak sağlık hizmetleri, hastaların uzun dönemli takibine olanak tanıdığı için polifarmasi yönetiminde kilit bir konuma sahiptir. Ancak mevcut elektronik reçete sistemlerinin yalnızca o an yazılan reçeteyi kapsaması, geçmiş ilaç kullanımlarına ilişkin bütüncül bir değerlendirme yapmayı güçleştirmektedir. Bu durum, potansiyel olarak tehlikeli ilaç etkileşimlerinin fark edilmesini zorlaştırmaktadır. Entegre ilaç etkileşim modüllerinin geliştirilmesi, hastanın tüm ilaç geçmişini kapsayarak hekimlere gerçek zamanlı uyarılar sunabilir ve koruyucu hekimlik uygulamalarını güçlendirebilir (Ketenci & Akpınar, 2022).

Polifarmasinin önlenmesinde en önemli adım, bütüncül hasta değerlendirmesi ve sağlık hizmetlerinin koordineli çalışmasıdır (Delara ve ark., 2022). İlaç reçetelenmesi, düzenlenmesi veya kesilmesi süreçlerinde, klinisyenlerin hastanın tüm tedavi geçmişini göz önünde bulundurması gerekmektedir. Her yeni ilaç başlanmadan önce mevcut tedaviler gözden geçirilmeli, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım özellikle kırılgan, multimorbid yaşlı bireylerde minimalist tedavi prensipleri ile desteklenmelidir (American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2023). Bunun yanında ayrıca hekimler, hastaların reçetesiz ilaç, bitkisel ürün ve gıda

takviyesi kullanımı hakkında mutlaka bilgi almalı ve bu verileri risk değerlendirmesine dahil etmelidir. Bu nedenle birinci basamak hekimlerinin hastalarını düzenli olarak polifarmasi açısından değerlendirmesi, uygunsuz ilaç kullanımını önlemeye yönelik aktif bir rol üstlenmesi büyük önem taşır (Delara ve ark., 2022).

Türkiye'de yaşlı bireyler için özel olarak geliştirilen TIME kriterleri, birinci basamakta uygunsuz ilaçların belirlenmesi ve tedavi planlarının yeniden düzenlenmesi için değerli bir araçtır. Bu kriterlerin aile sağlığı merkezleri, palyatif bakım üniteleri ve bakım evleri gibi yaşlıların sık başvurduğu birimlerde hasta bakım protokollerine entegre edilmesi, klinisyenlerin farkındalığını ve ilaç yönetimindeki etkinliğini artıracaktır (Çelikçi, 2021).

Sonuç olarak, birinci basamak sağlık hizmetlerinde düzenli ilaç gözden geçirme uygulamaları, kanıta dayalı kılavuz ve kriterlerin kullanımı, bilgi teknolojilerinin etkin entegrasyonu ve güçlü hasta-hekim iletişimi, yaşlı bireylerde polifarmasiye bağlı olumsuz sonuçların azaltılmasında temel stratejiler olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, yalnızca ilaç yükünü azaltmayı değil; bireye özgü, güvenli ve etkili bir tedavi planı oluşturmayı hedeflemelidir.

KAYNAKLAR

American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. Journal of the American Geriatrics Society, 71(7), 2052–2081. https://doi.org/10.1111/jgs.18372

Arslan, M., Arslan, E. K., Koç, E. M., Sözmen, M. K., & Kaplan, Y. C. (2020). Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde kırılganlık ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişki. The Medical Bulletin of Haseki, 58(4), 375–382. https://doi.org/10.4274/haseki.galenos.2019.5409

Cadogan, C. A., Ryan, C., & Hughes, C. M. (2016). Appropriate polypharmacy and medicine safety: When many is not too many. Drug Safety, 39(2), 109–116. https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5

Çelikçi, S. (2021). Palyatif bakım servisindeki yaşlı hastalarda polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımının Beers ve TIME-to-STOP kriterlerine göre değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 47(3), 405–409. https://doi.org/10.32708/uutfd.980394

Delara, M., Murray, L., Jafari, B., Bahji, A., Goodarzi, Z., Kirkham, J., Chowdhury, M., & Seitz, D. P. (2022). Prevalence and factors associated with polypharmacy: A systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics, 22, 601. https://doi.org/10.1186/s12877-022-03279-x

Elkin, N. (2020). Yaşlılarda polifarmasi ve akılcı ilaç kullanımına aile hekimliği yaklaşımı. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 11, 279–290. https://doi.org/10.38079/igusabder.649423

Ketenci, S., & Akpınar, N. G. (2022). Aile hekimliği yaşlı hasta izlemi kapsamında polifarmasinin değerlendirilmesi. Journal of Uludağ University Medical Faculty, 48(3), 279–285. https://doi.org/10.32708/uutfd.1143088

Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opinion on Drug Safety, 13(1), 57–65. https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660

Mascarelo, A., Alves, A. L. S., Hahn, S. R., Doring, M., & Portella, M. R. (2023). Incidence and risk factors for polypharmacy among elderly people assisted by primary health care in Brazil. BMC Geriatrics, 23, 470. https://doi.org/10.1186/s12877-023-04195-4

Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics, 17, 230. https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2

Nicholson, K., Liu, W., Fitzpatrick, D., Hardacre, K. A., Roberts, S., Salerno, J., Stranges, S., Fortin, M., & Mangin, D. (2024). Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: A systematic review. The Lancet Healthy Longevity, 5(4), e287–e296. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00007-2

O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. Age and Ageing, 44(2), 213–218. https://doi.org/10.1093/ageing/afu145

Pazan, F., & Wehling, M. (2021). Polypharmacy in older adults: A narrative review of definitions, epidemiology and consequences. European Geriatric Medicine, 12(3), 443–452. https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3

Reeve, E., Gnjidic, D., Long, J., & Hilmer, S. (2015). A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: Implications for future research and clinical practice. British Journal of Clinical Pharmacology, 80(6), 1254–1268. https://doi.org/10.1111/bcp.12732

Spinewine, A., Schmader, K. E., Barber, N., Hughes, C., Lapane, K. L., Swine, C., & Hanlon, J. T. (2007). Appropriate prescribing in elderly people: How well can it be measured and optimised? The Lancet, 370(9582), 173–184. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5

Thompson, W., & McDonald, E. G. (2024). Polypharmacy and deprescribing in older adults. Annual Review of Medicine, 75(1), 113–127. https://doi.org/10.1146/annurev-med-070822-101947

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2024). İstatistiklerle yaşlılar, 2024. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yaşlılar-2024-54079&dil=1 (E.T.:20.09.25)

Wastesson, J. W., Morin, L., Tan, E. C. K., & Johnell, K. (2018). An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review. Expert Opinion on Drug Safety, 17(12), 1185–1196. https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841

World Health Organization. (2024, Ekim 1). Ageing and health. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health (E.T.:20.09.25)

Yang, H. W., Yu, C. H., Huang, T. Y., Huang, C. H., & Su, Y. J. (2025). Reducing polypharmacy through deprescribing in the emergency department. Medicine, 104(10), e41590. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000041590