SAĞLIK & BİLİM 2025

GÜNCEL TIP - I

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

Sağlık & Bilim 2025 Güncel Tıp - I

Editör: Prof. Dr. Serdar OLT



SAĞLIK & BİLİM 2025

GÜNCEL TIP - I

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2025
GÜNCEL TIP
-I-

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2025: Güncel Tıp -I

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

ISBN 978-625-392-507-9
E-ISBN 978-625-392-509-3
DOI: https://doi.org/10.59617/efepub2025113
1. Baskı Mart 2025

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

Kütüphane Kartı

SAĞLIK & BİLİM 2025: Güncel Tıp -I
OLT, Serdar
1. Basım 522s., 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-I" kitabına bilimsel çalışmalarıyla destek olan ve emeği geçen bölüm yazarı akademisyenlerimize ve sağlık çalışanlarına gönülden teşekkür ederiz.

Editör

Prof Dr. Serdar OLT

İÇİNDEKİLER/BÖLÜMLER

HİPOFİZ HASTALIKLARINDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 9
Serdar OLT

MULTİNODÜLER GUATR HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR..... 29
Hüseyin PÜLAT

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPERTİROİDİZM VE GRAVES HASTALIĞI 41
Ahmet Fatih YILMAZ

PEDİYATRİK İŞİTME KAYIPLARI VE TEDAVİSİ..... 59
Aykut ÖZDOĞAN

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HEMATÜRİ VE PROTEİNÜRİ 67
Hülya Gözde ÖNAL

ERKEK ALT ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA GÜNCEL TEDAVİ VE YAKLAŞIMLAR 89
İbrahim GÖKSOY

İSKEMİ REPERFÜZYON NEDENLİ MESANE HASARINDA ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ..... 99
Büşra ÇİTİL DEMİRCİ, Ergül BELGE KURUTAŞ

GESTASYONEL DİYABET GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 111
Enes Serhat COŞKUN

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM VE TEDAVİLER.....129
Bengü ALTUNAN

KERAROKONUS HASTALIĞINDA GÜNCEL TEDAVİ VE YAKLAŞIMLAR.....149
Yener YILDIRIM, Duygu YÜCEL

KANSER HASTALARINA PSİKİYATRİK YAKLAŞIM.....161
Derya ADALI AKER

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK.....171
Bade YAYA, Ayşe BURAN

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....189
Gülcan TAŞÇATAN

PES PLANUSTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI...201
Barış ACAR

KONJENİTAL VERTİKAL TALUSTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ 211
Ferhat DANIŞMAN

OSTEOPOROZDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 229
Fatma ÇAĞLAYAN AĞIR

PELVİK PROLAPSUS'TA POP-Q SINIFLAMASI VE KİMLERE CERRAHİ TEDAVİ 249
Havva Betül BACAK

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI 257
Hayal UZELLİ ŞİMŞEK

SEZARYENDE GENEL ANESTEZİ UYGULAMASI VE GÜNCEL YAKLAŞIM.....275
Elif Kübra KOÇ

SPONTAN DOĞUM EYLEMİ TAKİBİ, NORMAL SPONTAN VAJİNAL DOĞUM, MÜDAHALELİ DOĞUM, FETAL YARALANMALARIN ÖNLENMESİ, EPİZYOTOMİ GEREKSİNİMİ VE ONARIM TEKNİKLERİ.....295
Ali Selçuk YENİOCAK

HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV) AŞILAMASINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE UYGULAMA STRATEJİLERİ 309
İbrahim TAŞKUM

MRNA AŞILARI VE TEDAVİ UYGULAMALARI 323
Aşkın TEKİN

İŞTAH REGÜLASYONUNDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR 335
Gülşah ALYAR

ENDOPLAZMİK RETİKULUM-ARACILI YIKIM YOLAĞINI HEDEFLEYEN AJANLAR 347
Yalçın ERZURUMLU, Yağmur DOĞANLAR

CERRAHİDE HEMOSTATİK AJANLAR VE GÜNCEL UYGULAMALAR.....369
Mustafa Afşin AYAZOĞLU

KİŞİYE ÖZEL İLAÇ TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....379
Fadime CANBOLAT

ACİL TIPTA ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME.....397
Mustafa BOZKURT

2000'DEN GÜNÜMÜZE İN VİTRO ELEKTROMANYETİK ALAN ÇALIŞMALARI 417
Sevilay GÜNAY, Sinem ORUÇ, Bahriye SIRAV ARAL

GÜNÜMÜZ ULUSLARARASI VE ULUSAL İYONLAŞTIRICI OLMAYAN ELEKTROMANYETİK ALAN STANDARTLARI, DÜNYA VE TÜRKİYE BU KONUDA NELER YAPIYOR?.....435
Gül Bayramiye ÖZMEN, Bahriye SIRAV ARAL

GELENEKSEL TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....455
Seher KARAHAN

GÖÇMEN VE MÜLTECİ HAREKETLERİNİN TOPLUM SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ 467
Cihan ÖNEN

SAĞLIK İŞLETMELERİNDE YETENEK YÖNETİMİ SÜRECİ VE YETENEK YÖNETİMİNDE KAPASİTE GELİŞTİRME.....481
Gülfer BEKTAŞ, Semih Can DEMİRBAŞ, Ela Nur ÇAĞLAR

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ HASTA HAKLARINA YÖNELİK BİLGİ VE TUTUMLARI 505
Ümit NALDÖKEN, Merve DOĞAN

HİPOFİZ HASTALIKLARINDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Serdar OLT

- Kurum Bilgisi: Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7023-1785
- Mail: serdarolt84@yahoo.com

Hipofiz yetmezliği (Hipopituitarizm)

Hipofiz bezi beyin tabanında yer alan fasülye büyüklüğünde bir bezdir. Çok küçük bir bez olmasına rağmen salgıladığı hormonlarla endokrin bezlerin salgılarını kontrol eden çok önemli bir glanddır. Hipopitüitarizm hipofiz bezinin sentezlediği hormonlardan bir veya daha fazlasında azalma sonucu gelişen klinik tabloya denir. Tüm ön lob hormonlarında eksiklik olması durumu panhipopituitarizm, sadece bir hipofiz hormonunda eksiklik olması durumu izole hipopituitarizm olarak tanımlanır. Yaklaşık olarak insidansı 40/1 milyondur.

Hipofiz bezi yetersizliği semptomları hastadan hastaya değişmekle birlikte eksik olan hormon ile ilşkili semptomlar genellikle tedrici bir şekilde başlar ve zamanla tablo kötüleşir. Fakat bazı hastalarda hormonal eksiklik yakınmaları aniden başlar.

İlgili hormonlar ve eksikliği durumunda oluşabilecek semptomlar şunlardır:

GH eksikliği

Çocuklarda büyüme gelişme geriliğine yol açarken yetişkinlerde genellikle semptom vermez fakat halsizlik, kas güçsüzlüğü, tutku azlığı veya sosyal izolasyon gibi spesifik olmayan yakınmalar görülebilir.

Gonadotropin eksikliği

Hipogonadizm'e yol açar. Kadınlarda östradiol, erkeklerde testosteron eksikliği nedeniyle semptomlar gelişir. Kadınlarda sıcak basmaları, pubik kıllanmada azalma, amenore veya anovulasyonlu ligomenore, infertilite erkeklerde vücut kıllarında azalma, impotans, libido kaybı ve infertilite görülür.

TSH eksikliği

Sekonder hipotiroidiye yol açar. Halsizlik, kilo alımı, kuru cilt, konstipasyon, soğuk intoleransı gibi hipotiroidi semptomları görülür.

ACTH eksikliği

Sekonder adrenal yetersizliğe yol açar. Halsizlik, yorgunluk, kan basıncında düşüklük, bulantı, kusma, karın ağrısı, konfüzyon gibi semptomlar gelişir.

ADH eksikliği

Santral diyabetes insipidus'a yol açar. Poliüri, polidipsi ve elektrolit imbalansına neden olur.

Prolaktin eksikliği

Prolaktin eksikliği laktasyonun olmaması ile kendini gösterir.

Hipofiz yetmezliği nedenleri

√ Büyük hipofiz tümörleri (en sık akkiz neden),

√ Kraniofarenjioma

√ Metastatik tümörler (en sık meme karsinomu)

√ Hipofizer apopleksi (hipofiz glandda akut hemoraji veya enfarkt sonucu gelişir. Ani gelişen baş ağrısı, görme alanı defekti ve hipofiz yetersizliği kliniği ile presente olur)

√ Sheehan sendromu, doğum sırasında aşırı kanamaya bağlı gelişen postpartum hipofiz nekrozu sonucu gelişir. İlk belirtisi laktasyonun olmamasıdır.

√ Kafa travması

√ Sarkoidoz, hemokromatozis, histiositozis X

√ Hipofiz cerrahisi

√ Radyoterapi

√ Lenfositik hipofizit (otoimmün)

√ Tüberküloz, sfiliz, mantar enfeksiyonu

Hipofiz yetmezliği tanı testleri

√ GH eksikliği; **İnsülin hipoglisemi testi (İHT)**, L-dopa testi, L-arjinin testi

√ACTH eksikliği; **İHT**, CRH stimülasyon testi, metirapon testi, **ACTH stimülasyon testi (**yeni gelişen ACTH eksikliği durumunda ilk 4 hafta ACTH stimülasyon testine cevap normal olabilir, bu yüzden sekonder adrenal yetmezlik tanısında İHT altın standart olarak kabul edilmektedir).

√TSH eksikliği; **serbest T3, T4 ve TSH**, TRH stimülasyon testi

√ FSH, LH eksikliği; **Bazal FSH ve LH, östradiol, testosteron**, GnRH testi, klomifen testi

İnsülin hipoglisemi testi (İHT)

İHT özellikle sekonder adrenal yetmezlik ve büyüme hormonu eksikliğini gösteren altın standart testtir. Hipofiz yetmezliği düşünülen bir hastada glukoz, kortizol ve büyüme hormonu için bazal kan örneği alınır ve 0.1 ünite/kg intravenöz bolus regüler insülin verilir. Hastada semptomatik hipoglisemi geliştiği an 0. dakika kabul edilip kan örneği alınır ve test başlar. Sonrasında 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz, kortizol, büyüme hormonu için kan örnekleri alınır.

Ağır hipoglisemi semptomları gelişen ve nöroglikopeni bulguları olan hastalara parenteral dekstroz verilebilir. Sekonder adrenal yetersizlik tanısı için hipoglisemi sonrasındaki pik kortizol değeri 18 μg/dl değerinin altında, büyüme hormonu eksikliği için pik büyüme hormonunun 3 μg/L'nin altında olması gerekir.

Hipofiz yetmezliği tedavi

Tedavi eksik hormonun yerine konmasıdır

Santral adrenal yetmezlik: 15-20 mg hidrokortizon veya eşdeğeri glukokortikoidler önerilir. Sabah total dozun üçte ikisi öğleden sonra kalan kısmı alması ve ateşli bir hastalık, cerrahi gibi stres faktörünün arttığı durumlarda dozun arttırılması önerilir. Adrenal kriz durumunda acilen intravenöz 100 mg hidrokortizon veya eşdeğeri glukokortikoid uygulanmalıdır.

Santral hipotiroidi: Levotiroksin günlük yaklaşık olarak kilogram başına 1.6 mikrogram başlanır 6 haftalık takiplerle doz ayarlanır (önerilen doz aralığı 75-150 mikrogram)

Kadınlara konjuge östrojen 0.65-1.25 mg 25 gün, progesteron 16 ile 25. günlerde 5-10 mg. Erkeklere testosteron iki haftada bir 200 mg İM veya günlük testosteron skin patch 5 mg (fertilite için hCG injeksiyonları yapılır)

Yetişkinlere rutin GH replasmanı önerilmez. GH eksikliği semptomları olan hastalara diğer eksik hormon replasmanı yapıldıktan sonra 60 yaşından küçüklere günlük 0.2-0.4 mg, 60 yaşından büyüklerde ise günlük 0.1-0.2 mg dozunda büyüme hormonu verilebilir. Takiplerde IGF-1 düzeylerinin normal aralığın alt bandına yakın olması gerekmektedir.

Santral diyabetes insipidus: Tedavide vazopressin kullanılır. Hastalarda hiponatremi riskini azaltmak için aşırı dozdan kaçınılmalı ve bunun için hasta sık aralıklarla takip edilmelidir. Önerilen doz: günde iki kez

5-20 mikrogram intranazal veya 300-600 mg oral tablet. Parsiyel diyabetes insipidus tedavi gerektirmeyebilir.

Hipofizer apopleksi, hipopituitarizm veya görme alanı defekti gibi bası semptomlarına yol açmış hipofiz adenomu ve travma durumlarında acil cerrahi gerekebilir.

Hipofiz adenomları

√Prolaktinoma (en sık saptanan hipofiz adenomu)

√Fonksiyone olmayan adenom

√GH salgılayan adenom

√ACTH salgılayan adenom

√FSH salgılayan adenomu

√TSH salgılayan adenom (en az saptanan hipofiz adenomu)

Hipofiz adenomları genel klinik ve tedavi yaklaşımı

Klinik semptom ve bulgular şu şekilde gelişir:

√Adenomun ürettiği hormon fazlalığına bağlı bulgular

√Başağrısı, bitemporal hemianopsi, kranial sinir hasarı (en sık 3. kafa çifti olan n. oculomotorius) gibi bası semptomları

√Hipofiz yetmezliği

Tedavide birinci seçenek genel yaklaşım olarak prolaktinomada farmakolojik tedavi iken diğer adenomlarda ise transsfenoidal cerrahidir. Prolaktinomada medikal tedavi olarak dopamin agonistleri kullanılır (kabergolin, bromokriptin).

Prolaktinomada cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır: bası belirtilerinin olduğu makroadenom ve medikal tedaviye yeterli cevap alınamamasıdır.

Prolaktinoma

En sık gözlenen ve en erken bulgu veren hipofiz adenomudur. Hipofiz adenomlarının yaklaşık olarak %40'ını oluşturur. İnsidansı yaklaşık olarak 1 milyon kişide 100 kişidir. Kadınlarda erkeklere nazaran 10 kat daha sık görülür. Bayanlarda 25-34 yaşları arasında pik yapar. Çoğu hastada saptanan adenom <1cm'dir (mikroadenom).

Anovulasyon ve adet düzensizliğine yol açar. Bazen uzun süren aylar boyunca amenoreye neden olabilir. Bayanlarda çoğunlukla mikroadenom safhasında teşhis edilir. Galaktore, memelerde hassasiyet ve ağrı meydana gelebilir. Prolaktin düzeyi genellikle 30-50 ng/ml arasında libido kaybı ve infertilite, 50-75 ng/ml arası oligomenore >100ng/ml düzeylerinde amenore ve galaktoreye yol açar.

Galaktore

Gebelik ve emzirme dışında memeden spontan olarak süt gelmesi durumu galaktore olarak tanımlanır. Memeden süt dışındaki akıntılar (kanlı veya kansız) özellikle duktal papillom, duktal ektazi ve meme kanseri açısından ileri incelemeye alınmalıdır

Prolaktin yüksekliği kadınlarda cinsel isteksizliğe neden olabilir. Vajinada kuruluk ve buna bağlı ilişkide ağrı yapabilir. Sıcak basması ve sinirlilik görülebilir. Prolaktin GnRH salınımını inhibe ederek kadınlarda östrojen, erkeklerde ise testosteron eksikliğine yol açarak hipogonadizme neden olur. Osteoporoz görülebilir.

Erkeklerde prolaktin hormon yüksekliği jinekomasti, impotans, erektil disfonksiyon, saç dökülmesi, kas kitlesinde azalma, osteoporoz, galaktore (nadiren) ve infertilite gibi belirtilere neden olabilir. Erkeklerde genellikle hastalığa tanı konması geciktiği için kitlenin büyümesi ve basısına bağlı olarak hipopituitarizm gelişebilir. Bundan dolayı erkeklerde makroadenom (>1cm) sıktır ve sıklıkla bası belirtisi (başağrısı, görme bozuklukları) gözlenir.

Hiperprolaktinemi

Normal prolaktin düzeyi gebe ve emzirme döneminde olmayan bayanlarda: 2-29 ng/ml, gebelerde: 10-209 ng/ml (3.trimester), erkeklerde: 2-18 ng/ml arasındadır. Fakat referans aralıkları laboratuvardan laboratuvara değişkenlik gösterebilir. Tok karna verilen kan öreneklerinde yanlışlıkla yükseklik saptanabilir. Bundan dolayı kan örneği sabah erken saatlerde ve aç karna verilmelidir. Hipofiz adenomunda prolaktin düzeyleri genellikle >100 ng/ml olarak saptanır. İlaçlara bağlı hiperprolaktinemide genellikle prolaktin <100 ng/ml düzeylerinde olur fakat metoklopramid, risperidon gibi bazı ilaçlar daha fazla yüksekliğe neden olabilir. Makroprolaktinemide çok yüksek değerler saptanabilir.

Hiperprolaktinemi saptandığında bu duruma yol açabilecek nedenler gözden geçirilmeli ve gebelik mutlaka ekarte edilmelidir.

Hiperprolaktinemi yapabilen nedenler

- Gebelik, emzirme
- Uyku, stres (cerrahi, MI, hipoglisemi, travma, senkop)
- Mekanik stimülasyon
- Prolaktinoma
- İdiyopatik hiperprolaktinemi
- Primer hipotiroidi
- Kronik böbrek yetmezliği
- Karaciğer sirozu
- Göğüs duvarı travması
- Akromegali, Cushing hastalığı, Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu, metastatik tümörler, suprasellar cerrahi
- Kraniofarenjioma, menegiom, disgerminom
- Lenfositik hipofizit
- Sarkoidoz, tüberküloz, histiositozis X
- Boş sella sendromu
- Paraneoplastik olarak prolaktin salınımı görülebilir (bronkojenik karsinom, RCC)
- Makroprolaktinemi: Bir diğer potansiyel hiperprolaktinemi nedeni makroprolaktinomadır. Tipik semptomlar gözlenmeden hiperprolaktinemi yapar. Prolaktinin bu formu prolaktin reseptörlerine bağlanmaz ve sistemik etki oluşturmaz. Asemptomatik hiperprolaktinemi olgularında akılda bulundurulmalıdır. Genellikle tedavi gerektirmeyen bir durumdur.
- PCOS
- Addison hastalığı
- İlaçlar: Antidepresanlar, antipsikotikler, antiepileptikler, bazı antihistaminikler, verapamil, kolinerjik ilaçlar, dopamin reseptör

blokerleri, dopamin sentez inhibitörleri, östrojenler, oral kontraseptifler, opiatlar, kokain, simetidin

Hiperprolaktinemili hastada ilk etapta istenecek tetkikler

- Serum prolaktin
- Tiroid fonksiyon testleri
- Renal ve karaciğer fonksiyon testleri
- Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
- ACTH,kortizol
- LH, FSH
- Testosterone/östradiol
- Gebelik testi (beta hCG)

Hiperprolaktinemide görüntüleme

Kranial patolojilerde altın standart görüntüleme yöntemi kontrastlı Magnetik rezonans görüntülemedir.

Semptomatik hiperprolaktinemili hastada çekilen hipofiz MR'de prolaktinomada genellikle <1cm adenom (mikroadenom) görülür. Nadiren özellikle de erkeklerde makroadenom saptanabilir.

Prolaktinoma tedavi

Kabergolin genellikle daha iyi tolere edilir ve ilk tercihtir. Görme alanı defekti olanlarda günlük 1 mg dozunda başlanır ve görme alanı düzeldiğinde doz azaltılır. Görme alanı defekti olmayan hastalarda başlangıç dozu haftalık (haftada 2 gün olacak şekilde, tercihen pazartesi ve Perşembe günleri gece yatmadan önce alınması önerilir) 0.25-0.5 mg'dır. Piyasada 0.5 mg olarak bulunan preparatı vardır. Aylık takiplerde prolaktin düşüşüne göre doz titre edilir. Genellikle aylık 0.5 mg artışlarla doz titre edilir. Maksimum günlük doz 3 mg olmalıdır fakat önerilen tedavi edici doz aralığı haftalık 0.25 ile 2 mg'dır. Düşük doz kabergoline cevap vermeyen vakalar genellikle daha yüksek dozlara cevap vermektedir. Hiperprolaktinemili hastalarda haftalık 4.5 mg'ı aşan dozlar kullanılmıştır. En önemli yan etkisi prolaktinomanın hızlı küçülmesine bağlı BOS kaçağına yol açabilmesidir. BOS kaçağı rinore şeklinde presente olur; menenjit ve mortalite riskini

arttırır. Bu durumda tümörün tekrar büyümesine yol açacağından ilacın kesilmesi önerilmez. Hipofiz apopleksi riski hem tümörün kendisinden kaynaklı olarak hem de tedaviye sekonder artmıştır. Bunların dışında dürtü kontrol bozukluğu, anksiyete, depresyon ve insomniya yol açabilir.

Bromokriptin başlangıç dozu günlük 1.25 mg'dır. Piyasada 2.5 mg formları olan preparat olarak bulunmaktadır. Maximum dozu 20 mg'dır. Bromokriptine cevap vermeyen hastaların yaklaşık yarısı kabergoline cevap verir.

Takiplerde semptomatik düzelme, kitlenin küçülmesi, prolaktin düzeylerinin normale gelmesi hedeflenir. Dopamin agonistleriyle hastaların yaklaşık olarak %90'ında kitlede %50'den fazla küçülme saptanır, prolaktin düzeyleri ve semptomlar tamamen düzelir.

Farmakolojik tedaviye cevap vermeyen (genellikle makroadenomlarda medikal tedaviye cevap oranı düşüktür) ve bası semptomalarına yol açan adenomlarda tedavi seçeneği transsfenoidal hipofiz cerrahisidir. Deneyimli bir cerrah tarafından yapılan cerrahide başarı oranı yaklaşık olarak mikroadenomlarda %90, makroadenomlarda ise %80'dir. Medikal tedavinin bir komplikasyonu olan BOS sızıntısının tamiri için de cerrahi gerekir. Akromegali hastalarının önemli bir kısmında stalk hasarına bağlı dopamin etkisinin olmaması dolayısıyla hiperprolaktinemi görülebilmektedir bu durumda da hipofiz adenomu cerrahi ile tedavi edilmelidir, bundan dolayı prolaktinoma tanısını koymadan önce akromegali tanısı dışlanmalıdır.

Radyoterapi farmakolojik ve cerrahi tedaviye cevap vermeyen hastalarda bir seçenek olarak değerlendirilir. Hipopituitarizme yol açabilir.

Akromegali

Erişkinlerde hipofiz adenomu veya ektopik GH veya GHRH salgılayan tümörlere sekonder gelişen GH yüksekliğinin yol açtığı semptom ve bulgulardan oluşan hastalık tablosuna Akromegali denir. Yaklaşık olarak insidansı 1 milyon kişide 3.5'tur. Nadir görülen bu hastalık her yaşta görülebilmesine rağmen en sık 30-50 yaşları arasında saptanır. Hastalık yavaş ilerlediği için genellikle geç tanı konan bir hastalıktır. Erken tanı konulabildiğinde gelişebilecek komplikasyonlar önlenmiş olacaktır.

Adenomlaron %80'i makroadenomdur. %40 olguda GH ile beraber aşırı prolaktin üretimi görülür.

Yetişkinlerde akromegali, puberteden önce gelişmesi durumunda boyda aşırı uzama yapması nedeniyle gigantizm olarak tanımlanır. En sık görülen semptom aşırı terleme, en sık görülen bulgu ise akral büyüme ve yumuşak doku artışıdır.

Akral büyüme: ellerde, ayaklarda, burun, alın, çene ve dudaklarda büyüme olmasıdır. Diş aralığı açılır, prognatizm ve maloklüzyon gelişir. Hastalarda yüzük parmağının büyümesi nedeniyle yüzüğünün parmağına olmaması ve ayakkabı numarasının büyümesi tanıdan şüphelenmek için uyarıcı semptomlardır. Hastalarda gelişen semptomlar ve bulgular zamanla tedrici bir şekilde geliştiği için hastanın geçmiş yıllardaki fotoğraflarına bakılması tanıya yardımcı olabilmektedir.

Kartilaj büyümesine bağlı olarak artrit ve karpal tünel sendromu görülebilir (ellerde uyuşma, güçsüzlük). Deride kalınlaşma görülür. Tükrük bezleri, kalp, akciğer, tiroid bezi, dil, karaciğer ve dalak gibi yumuşak doku ve organlarda büyüme görülebilir.

Vokal kordlardaki kalınlaşmaya bağlı seste kalınlaşma görülebilir. Uyku apne sendromu görülebilir. Hiperprolaktinemiye sekonder gelişen hipogonadizm semptomları görülebilir.

Sekonder hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus gelişebilir. Kolonda polip sıklığı artmıştır ve bunlar premalignndir. Tanı anında kolonoskopi yapılması önerilir. Hipertrofik kardiyomiyopati, kalp yetersizliği (en sık ölüm sebebi) gelişebilir.

Hastaların önemli bir kısmında bası belirtileri gelişir: baş ağrısı, görme alanı defektleri ve hipopituitarizm gelişebilir.

Akromegali tanı ve tedavi

GH tanı değeri yoktur. IGF-1 tanı açısından çok değerli ve anlamlıdır fakat kesin tanı koydurmaz.

Hipofiz adenomu olan hastada Akromegaliyi dışlamak için istenecek ilk tetkik IGF 1 olmalıdır.

IGF 1 seviyelerinde yükseklik saptanan hastalarda tanıyı konfirme etmek için OGTT yapılmalıdır. Hastaya 75 gr oral glukoz verilir ve 30,60, 90 ve 120. dk larda GH seviyelerine bakılır. Akromegalide GH baskılanamaz GH > 1 mcg/dl (en güvenilir test).

OGTT pozitif ise hipofiz MR ile adenom görüntülenir

Tedavi transsfenoidal cerrahidir. Hipopituitarizm gelişmiş ise eksik hormonların replase edilmesi gerekmektedir.

Cerrahiden en az 3 ay sonra yaşa göre IGF 1 düzeylerinin normale gelmesi ve random bakılan GH düzeylerinin < 0.1 mcg/dl olması hedeflenmelidir. Bazı hastalarda tekrar cerrahi gerekliliği doğabilir.

Cerrahiye cevapsız, persistan hastalıkta aylık somatostatin analoğu (oktreotid, lanreotid, pasireotid) injeksiyonu veya günlük pegvisomant injeksiyonu, bazı hastalarda ise kabergolin gibi medikal tedaviler gündeme gelir. Tümörün cerrahisi mümkün değilse, medikal tedaviye cevap yoksa veya tümörün hepsinin çıkarılması mümkün olmamışsa radyoterapi düşünülür. Radyoterapiden birkaç yıl sonra hipopituitarizm gelişebilir.

TSHoma (Tirotropinoma)

TSHoma en nadir görülen hipofiz adenomudur. Yaklaşık olarak insidansı 10 milyonda bir kişidir. Hipertiroidizm varken TSH normal veya yüksektir (sT3↑sT4↑ TSH normal veya ↑), Guatr vardır. Sıklıkla makroadenomdur ve görme alanı defekti saptanır.

Hastalar genellikle sinirlilik, irritabilite, terleme artışı, taşikardi, ellerde tremor, anksiyete, konuşmada zorlanma, deride incelme, kırılgan saç, kas zayıflığı, kilo kaybı ve ishal gibi hipertiroidi semptomları ve guatr ile kliniğe başvururlar.

Nadiren baş ağrısı, görme alanı defekti, kranial çieftlerde fonksiyon bozukluğu ve hipofiz yetmezliği ile karşımıza çıkabilmektedir.

Serumda serbest tiroid hormonları yüksek iken normal veya artmış TSH düzeyleri görülmesi uygunsuz TSH sendromu olarak da adlandırılır. Bu tabloya TSHoma ve tiroid hormon direnci yol açar. Ayırıcı tanıda genetik çalışmalar ve hipofiz MR'dan yararlanılır.

Tedavi transsfenoidal cerrahidir, tümür total olarak çıkarılabilirse başarı oranı çok yüksektir. Başarılı sonuç alınamadığı durumlarda somatostatin analoglarıyla farmakolojik tedavi önerilir. Medikal tedaviye cevap alınamayan vakalarda ise radyoterapi gündeme gelir. RT'den birkaç yıl sonra hipopituitarizm gelişebileceğinden sıkı takip önem arz etmektedir.

Gonadotropin salgılayan adenom

Çok nadir görülen bir hipofiz adenomudur. En fazla görülen şekli FSH salgılayan adenomdur.

FSH ve LH fazlalığı klinik bulgu vermez. Genel olarak makroadenom olarak görülür ve bası semptomları ile bulgu tanınır.

Bası semptomları görülen hastalarda tedavi cerrahidir.

Cushing sendromu ve Cushing hastalığı

Vücutta endojen veya ekzojen olarak artmış kortikosteroidlerin oluşturduğu klinik semptom ve bulgulardan oluşan tabloya Cushing sendromu olarak tanımlanır. Hipofiz adenomuna sekonder gelişen Cushing sendromuna Cushing hastalığı denir. Cushing sendromu insidansı yaklaşık olarak 1 milyon kişide 2-3 arasıdır. Cushing hastalığının insidansı ise yaklaşık olarak 1 milyon kişide 1.2-1.7 arasıdır. En sık görüldüğü yaş aralığı 25-40 yaşlarıdır. Ektopik ACTH ve CRH sendromu genellikle daha ileri yaşlarda görülür. Cushing hastalığı kadınlarda erkeklerden 5 kat daha sık saptanır fakat ektopik ACTH ve CRH sendromu erkeklerde daha sık görülür. Cushing sendromunda ölüm riski sağlıklı bireylerlere nazaran 2 kat artmıştır. Tedavi edilmediği zaman erken ölümlere yol açabilir.

Cushing sendromu (Hiperkortizolizm) nedenleri:

Cushing sendromunun en sık nedeni romatoid artrit, lupus, astım, transplantasyon gibi nedenlerde ekzojen steroid kullanımıdır. İntraartiküler steroid enjeksiyonları ve dermatit durumlarında kullanılan steroidler de nadiren Cushing sendromuna yol açabilir. Cushing sendromuna yol açan durumlarda steroid tedrici bir şekilde kesilmelidir aksi halde akut adrenal kriz gelişebilmektedir. Kortikosteroidin kesilmesi sonrası 12 ay içerisinde hastaların %90-95'i düzelir. Diğer hastaların %50'si de 6-12 ay sonra iyileşir. Hastaların çok az bir kısmında hipotalamik hipofizer adrenal aksın supresyonuna bağlı olarak kalıcı adrenal yetersizlik gelişir ve ömür boyu steroid alması gerekmektedir.

Endojen hiperkortizolemi nedenleri

ACTH bağımlı olanlar (%80)

- Cushing hastalığı %85
- Ektopik ACTH sendromu (en sık nedeni küçük hücreli akciğer karsinomudur)
- Ektopik CRH sendromu (çok nadir görülür)

ACTH bağımsız olanlar (%20)

- Adrenal adenom, karsinom
- Adrenal hiperplazi
- Ektopik kortizol salınımı (over karsinomunda görülmüştür, çok nadir görülür)

Psödo Cushing sendromu

Cushing sendromunun klinik ve laboratuar bulgularına yol açan bir durumdur. Buradaki hiperkortizolizm başka bir nedene sekonder olarak gelişir. Majör depresyon, kronik alkolizm, kontrolsüz diyabetes mellitus, obezite, malnütrisyon, fiziksel stres, yeme bozuklukları, PCOS ve obstrüktif uyku apne sendromu psödocushing sendromuna yol açabilen başlıca nedenlerdir. Alkolün kesilmesi, depresyon tedavisi gibi durumlarda kortizol seviyesi normale gelir. Düşük doz deksametazon supresyon testi (DST) ile baskılanma olmaması durumunda kesin tanı Deksametazon-CRH testi ile konur. 2mg/gün, 2 gün DST sonrası 1mcg/kg intravenöz bolus (30 saniyede) CRH'dan 15 dakika sonra bakılan kortizol düzeyinin <1.4 mikrogram/dl saptanması psödocushing lehinedir fakat >1.4mikrogram/dl saptanması durumunda ise cushing sendromu lehinedir.

Cushing sendromunda görülebilecek semptom ve bulgular

- Trunkal (sentral) obezite
- Yüzde pletora
- Proksimal kas güçsüzlüğü
- Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi
- Ciltte incelme purpura, ekimoz, telenjiektazi
- Psikiyatrik rahatsızlıklar: depresyon, psikoz
- Kolay berelenme
- Hirsutismus
- Kadınlarda: oligomenore-amenore, libido kaybı, infertilite
- Erkeklerde: İmpotans, libido kaybı, infertilite
- Akne
- Osteopeni-osteoporoz
- Mor stria

- Glukoz intoleransı, Diyabetes mellitus
- Aydede yüzü
- Supraklaviküler yağ birikimi, Bufallo hump
- İmmünosupresyon (makrofaj migrasyonunun inhibisyonu, primer antijen cevabı supresyonu), fırsatçı enfeksiyonlar
- Peptik ülser, pankreatit
- Organ perforasyonu
- Galaktore (hiperprolaktinemi yapan Hipofiz adenomunda)
- Avasküler nekroz
- Hipopituitarizm (hipofiz makroadenomunda görülebilir)
- Uyku bozuklukları
- Lökositoz, nötrofili, lenfopeni, eozinopeni

Cushing hastalığı tanı ve tedavi

Cushing sendromu tanısı serum veya idrarda uygunsuz bir şekilde artan kortikosteroid düzeylerinin gösterilmesiyle konur. Dinamik testler veya inferior petrosal sinüs örneklemesi ile hiperkortizolizm tanısı konur ve ACTH seviyesi ve görüntüleme yöntemleriyle de etiyoloji aydınlatılır.

Dinamik testler:

Gece düşük doz 1 mg deksametazon supresyon testi (DST): gece 23:00'da oral alınan 1mg deksametazon sonrası sabah 6:00-8:00 saatleri arasında bakılan kortizol düzeyinin >1.8 mikrogram/dl olması Cushing sendromu (C.S) için anlamlıdır.

24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin >50 mikrogram olması (>18 yaş normali 3.5-45 mcg/24 saat) C.S için anlamlıdır.

Gece yarısı kortizol düzeyinin >1.8 mikrogram/dl olması C.S açısından anlamlıdır.

2 gün boyunca 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon sonrası sabah erken saatlerde bakılan kortizol düzeyinin >1.8 mikrogram/dl olması C.S açısından anlamlıdır (2 mg DST testi).

8 mg DST'de (yüksek doz DST ile hipofiz adenomunda supresyon olur fakat ektopik ACTH sendromunda supresyon olmaz) gece tek doz 8 mg

deksametazon sonrası sabah erken saatlerde bakılan kortizol düzeyinin 1.8 mikrogram/dl altına baskılanamaması ektopik ACTH sendromunda görülür.

CRH testi: Hem adrenal yetmezlikte hem de cushing sendromunda kullanılır. 1 mcg/kg CRH intravenöz bolus olarak verilir 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kortizol yanıtına bakılır. Tersiyer adrenal yetmezlikte CRH sonrası kortizol düzeyleri >18 mikrogram/dl düzeylerine çıkar. Cushing sendromunda ACTH bağımlı tiplerin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Hipofiz adenomunda CRH sonrası kortizol düzeyi >%20 artış gösterirken ektopik ACTH sendromunda bu artış gözlenmez.

İnferior petrosal sinüs örneklemesi (en duyarlı test) özellikle ektopik ACTH sendromu ile Cushing hastalığı ayrımını sağlayan en duyarlı yöntemdir. İyi bir girişimsel radyolog tarafından yapıldığında nörolojik komplikasyonlar minimalize edilir.

Cushing hastalığında dinamik testler müspet çıktıktan sonra hipofiz MR ile adenom görüntülenmeye çalışılır. Mikroadenomların %40-50'si MR'de görülmeyebilir, bu durumda inferior petrosal sinüs örneklemesi yapılır.

Cushing hastalığı tedavisi transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi başarısı yüksektir (%95). Cerrahinin başarısız olduğu hastalarda somatostatin analogları, metirapon, ketokonazol, mitotan ve etomidate gibi ilaçlar veya bilateral adrenelektomi önerilir.

Total adrenelektomi başarı oranı %100'dür, ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı gerekir. Hastaların yaklaşık olarak %20'sinde hipofiz tümörü (Nelson sendromu) gelişir.

Diyabetes insipidus

Diyabetes insipidus (DI) günlük idrar outputunun arttığı (>3 litre/gün) ve dilüe idrar (<300 mosm/kg) ile karakterize endokrinolojik bir hastalıktır. ADH salınımında azalma veya etkisine renal cevapta yetersizlik sonucu oluşur. Yaklaşık insidansı: 10 milyon kişide 3'tür.

Santral DI, nefrojenik DI, primer polidipsi ve gestasyonel DI olmak üzere 4 farklı klinik formu vardır.

Temel semptomlar şunlardır:

Poliüri (>3 Litre)

Polidipsi

Noktüri (primer polidipside genellikle noktüri olmaz)

Gestasyonel DI: 3. trimesterde ADH yıkımı artarak eksikliği görülebilir aynı zamanda böbrek düzeyinde de etkisine karşı direnç görülür. Doğum sonrası tamemen düzelmektedir.

Primer polidipsi: Aşırı su içme sonucu poliüri, dilüe idrar ve semptomatik hiponatremiyle karakterize klinik tablodur. Psikojenik ve dipsojenik olarak 2 ana gruba ayrılır. Psikojenik polidipsi depresyon, bipolar hastalık ve şizofreni gibi psikiyatrik rahatsızlıklara bağlı oluşan klinik tablodur. Dipsojenik polidipsi (zorunlu su içme durumu) ise tüberküloz menenjit, nörosarkoidoz, multiple skleroz gibi hastalıklara sekonder gelişen hipotalamik hasar ile ilişkili veya sağlıklı yaşam tarzı olarak bilinçli olarak aşırı miktarda su içme durumu ile karakterize klinik tablodur. Psikojenik polidipsinin patofizyolojisi çok iyi anlaşılamamıştır. Primer polidipsi tanısı bir dışlama tanısıdır. Primer polidipsi tedavisinde sıvı kısıtlaması önerilir. Şimdiye kadar etkin bir ilaç bulunamamıştır.

Su kısıtlama testi

Hasta 8 saat süre ile susuz bırakılır. İdrar dansitesinde (>1006) ve osmolaritesinde (>800 mosm/kg) artış olması psikojenik polidipsi tanısı koydurur. Bu test sonrası idrar osmolaritesinin <300 mosm/kg olması santral veya nefrojenik diyabetes insipidusu düşündürür.

Santral DI

Hipotalamustaki ADH sentez eden nükleusların harabiyeti ya da ADH'nın hipofize transportunda defekt vardır. ADH eksik veya yoktur. En sık neden idiyopatiktir. Diğer nedenler: cerrahi, travma, tümör, enfeksiyon, A.V malformasyon, anevrizma, empty sella sendromu, histiositozis X, immünolojik, ailevi ve Sheehan sendromu olarak sıralanabilir.

Hasta yeterince su içtiğinde problemsiz yaşar. Yetersiz su içildiğinde hipernatremi, konfüzyon ve koma görülür.

Poliüri, polidipsi, idrar dansitesi <1006 ve osmolaritesi <300mosm/kg hastalığın karakteristik semptom ve bulgularıdır.

Vazopressin testi

Vazopressin testinde intranazal vazopressin uygulandıktan sonra idrar osmolaritesi ve dansitesine bakılır; nefrojenik insipidusta cevap yoktur. Santral diyabetes insipidusta idrar osmolaritesinde >%50 artış gözlenir.

Santral diyabetes insipidusta tedavide oral veya intranazal vazopressin kullanılır.

Nefrojenik DI

ADH'ye böbrekte reseptör düzeyinde direnç vardır.

Etiyoloji

Hiperkalsemi, hipokalemi, Akut tübüler nekroz, orak hücreli anemi, Sarkoidoz, amiloidoz, gebelik, Sjögren hastalığı, polikistik böbrek hastalığı, Medüller kistik böbrek hastalığı ve bazı ilaçlar: aminoglikozit, amfoterisin b, lityum, demeklosiklin, sisplatin.

Tedavi

√Altta yatan patolojinin tedavisi

√ Tiazid grubu diüretikler

√ İbuprofen veya indometazin gibi NSAİİ

√ Tuz kısıtlaması

Uygunsuz ADH sendromu

Bu sendrom sürekli ve uygunsuz ADH sekresyonuna sekonder gelişen hiponatremi ve hipoosmolarite ile karakterize klinik tablodur. Bu durumda sol atriyumdan ANP salgılanır ve böbrekte natriürezis, diürez, vazodilatasyon ve aldosteron inhibisyonu yapar. Glomerüler filtrasyon hızını arttırıp Na, K, magnezyum ve kalsiyum atılımını arttırıp idrar osmolaritesini ve renin sekresyonunu azaltır.

Plazma Na < 135 mEq/L ve plazma osmolaritesi <275 mosm/kg, idrar osmolaritesi >100 mosm/kg ve İdrar Na >20 (genellikle >40) saptanır.

Hiponatremiye bağlı beyin ödemi bulguları ciddi akut (24-48 saat içerisinde gelişen) hiponatremi (şiddetli hiponatremi Na <120 mEq/L) olgularında görülür: iştahsızlık, bulantı, kusma, irritabilite, deliryum, konvülsiyon, ataksi, asterixis, myoklonus, tremor, cheyne-stokes solunum paterni, konfüzyon, koma. Çok ciddi vakalarda beyin ödemi herniasyon ve ölümle sonuçlanabilir. İrreversibl nörolojik hasar yapabilir.

Volüm deplesyonu, hipertansiyon, poliüri ve pretibial ödem görülmez. Övolemik hiponatreminin en sık sebebidir.

Bartter Schwartz kriterlerine göre uygunsuz ADH sendromu tanısı konabilir. Bu kriterler:

√Hiponatremi ve hipoosmolarite

√ Devam eden üriner Na ekskresyonu>40 mEq/L

√ İdrar maksimum dilüsyonunda yetersizlik, idrar osmolalitesi >100 mosm/kg

√ Volüm açığı olmaması (övolemi)

√ Hiponatremiye yol açabilen diğer nedenlerin olmaması, böbrek, tiroid ve adrenal bez fonksiyonunun normal olması, diüretik kullanımı olmaması

Destekleyici bulgular

√ Serum ürik asit düzeyinin < 4 mg/dl

√ Serum BUN < 10 mg/dl

√ Serum fizyolojik ile hiponatreminin düzeltilememesi

√Fraksiyone Na atılımı >%1

√ Fraksiyone üre atılımı >%55

√ Sıvı kısıtlaması ile Na düzeylerinin düzelmesi

Etiyoloji

1. **Santral sinir sistemi hastalıkları**

Travma (SAK, intraparankimal kanama, subdural hematom), tümör, enfeksiyon (menenjit, ensefalit, beyin apsesi), serebrovasküler hadiseler, lupus, akut porfiri, multiple skleroz

2. **Pulmoner sistem hastalıkları**

Pnömoni, tüberküloz, bronşektazi, akciğer absesi

3. **Maligniteler**

Küçük hücreli akciğer karsinomu başta olmak üzere diğer akciğer maligniteleri, nazofarinks karsinomu, pankreas karsinomu, lösemi, lenfoma, mesane karsinomu, duodenal karsinom, prostat karsinomu, uterus karsinomu

4. **İlaçlar**

Vazopressin, tiyazid, furosemid karbamazepin, valproat, klorpropamid, antipsikotikler, antidepresanlar, ibuprofen, diklofenak, amiodaron, azitromisin, sisplatin, siklofosfamid, vinka alkaloidleri, klorambusil ve daha birçok ilaç eklenebilir

5. **Diğer/Çeşitli nedenler**

Hipotiroidi, adrenal yetmezlik, HİV, pozitif basınçlı ventilasyon, postop. ağrı, stres, hipotonik sıvı kullanımı, maraton koşusu gibi uzun soluklu ağır egzersiz

Su yükleme testi

30 dk içerisinde 20 cc/kg su içirilir. 4 saat sonunda sağlıklı bir insanda idrar osmolaritesi <100 mosm/kg düşer. Fakat uygunsuz ADH sendromunda >100 mosm/kg olarak görülür

Uygunsuz ADH sendromu tedavisi

Tedavide ilk basamak sıvı kısıtlaması (günlük < 500-1000 ml) ve altta yatan patolojinin tedavisidir. Sıvı kısıtlama ile Na seviyesinin yükselmesi tanıyı destekler.

Akut ciddi semptomatik hiponatremide %3 NaCl infüzyonu, ADH reseptör antagonistleri (Tolvaptan 15 mg/gün başlanır maksimum doz Na düzeyine göre 60 mg/gün), loop diüretiği ve sıvı kısıtlaması önerilir. Na düzeyleri 24 saatte en fazla 12 mEq arttırılabilir, saatlik ise maksimum 0.5-1 mEq arttırılmalı (santral pontin demiyelinizasyon gelişmemesi için).

Na düzeyi >120 olduğunda hipertonik tedavi kesilir, tolvaptan ve sıvı kısıtlaması ile tedaviye devam edilir.

Na açığı hesaplamasında hızlı Na yükseltilmesini önlemek amacıyla hedeflenen Na düzeyi 120 mEq olarak belirlenmelidir.

Na açığı: (120-ölçülen Na) x Vücut ağırlığı x 0.6 formülüyle hesaplanabilir.

1000 ml %3'lük NaCl 513 mEq Na içerir. Bu hesaplamalara göre hipertonik mayi dozu ayarlanır.

KAYNAKLAR

Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F, Gadelha M, Melmed S. Hypopituitarism. Lancet. 2024 Jun 15;403(10444):2632-2648. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00342-8. Epub 2024 May 9. PMID: 38735295.

Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. Curr Opin Pediatr. 2019 Aug;31(4):531-536. doi: 10.1097/MOP.0000000000000779. PMID: 31082937.

Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. Curr Opin Pediatr. 2019 Aug;31(4):531-536. doi: 10.1097/MOP.0000000000000779. PMID: 31082937.

Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma [Prolactinoma]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Mar;58(2):118-23. Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000002961. PMID: 24830588.

Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. Mayo Clin Proc. 2022 Feb;97(2):333-346. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007. PMID: 35120696.

Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar;34(2):101381. doi: 10.1016/j.beem.2020.101381. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32035797.

Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020 Sep;49(3):517-531. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.012. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32741486.

Poch E, Molina A, Piñeiro G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Med Clin (Barc). 2022 Aug 12;159(3):139-146. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2022.02.015. Epub 2022 May 31. PMID: 35659417.

Peri A, Grohé C, Berardi R, Runkle I. SIADH: differential diagnosis and clinical management. Endocrine. 2017 Jan;55(1):311-319. doi: 10.1007/s12020-016-0936-3. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27025948.

MULTİNODÜLER GUATR HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR

Hüseyin PÜLAT

- Kurum Bilgisi: Cerrahi Onkoloji, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-0635-3387
- Mail: drhpulat@hotmail.com

GİRİŞ

Tiroit bezinin herhangi bir sebepten dolayı büyümesine guatr denilir. Multinodüler guatr, dünyada en fazla rastlanılan endokrin bozukluk olup milyonlarca insanı etkilemektedir (Day & Hoang, 2003).Bu nedenle bu hastalık önemli bir halk sağlığı problemidir (İşgör, 2013). Multinodüler guatr, tiroit fonksiyon testlerine göre toksik ve toksik olmayan MNG olarak 2'ye ayrılır. Bu iki klinik durumun etyolojileri, tedavileri ve takipleri farklılık arz eder. Bu bölümde MNG'nin tanı, tedavi ve takibi ile ilgili güncel teknolojik ve bilimsel gelişmeler, literatür eşliğinde irdelenecektir.

Tanı

Tiroit bezinin herhangi bir sebepten dolayı büyümesine guatr denilir. Bir endokrin bozukluk olan guatr, halk sağlığı açısından sporadik ya da endemik; endokrinoloji açısından toksik ya da toksik olmayan; cerrahi açısından diffüz ya da nodüler; patoloji açısından ise benign ya da malignder (Güney, 2008). Tek başına tiroit bezinin büyümesine diffüz guatr; sadece bir nodülden dolayı büyümüş tiroit bezine guatr (soliter tiroit nodülü); büyüklü küçüklü birden fazla nodülden oluşmuş büyümüş tiroit bezine multinodüler (struma, nodüler) guatr (multinodular goiter - MNG) denilir (İşgör, 2013). Klinik pratikte soliter tiroit nodülü olarak tanımlanan olguların neredeyse yarısında dominant nodüllü MNG olma olasılığı, göz önünde bulundurulmalıdır (Mevawalla ve ark., 2011).

Tiroit bozuklukları haricindeki nedenlerle yapılan ultrasonografi (ultrasonography - US) ve çekilen bilgisayarlı tomografi (computed tomography - CT), manyetik rezonans görüntüleme (magnetic resonance imaging - MRI), sestamibi sintigrafisi ve 18-floro-deoksiglukoz pozitron yayma tomografisinde ([^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography - ^{18}FDG-PET) saptanan nodüllere tiroit insidentalomaları denilir (İşgör, 2013). Guatr prevalansı, bir yerdeki nüfusun %10'unu aşarsa endemik olarak tanımlanır (İşgör, 2013). %50'den fazla tiroit dokusu, intratorasik alanda bulunuyorsa mediastinal (intratorasik, plonjan) guatr olarak adlandırılır. Primer (boyundaki tiroit dokusu ile bağlantısı olmayan) ya da sekonder (boyundaki tiroit dokusunun aşağıya doğru ilerlemesi) olabilir (Dağlar, 2022).

Epidemiyoloji

Multinodüler guatr, dünyada en fazla rastlanılan endokrin bozukluk olup milyonlarca insanı etkilemektedir (Day & Hoang, 2003). Fizik

muayenede palpasyonla 1 cm ve üzerindeki nodüller saptanabilir. Elle nodül saptama oranı, toplumda %5-20 arasındadır. Bu oran, yapılan otopsi ile %60 (Burguera & Gharib, 2000) ; radyolojik tetkiklerle %67'lere (Tan & Gharib, 1997) kadar çıkmaktadır. Nodüller sıklıkla 20'li yaşlarda görülür ve bu sıklık yaşla beraber artmaktadır. Bir cm'den büyük nodüller, kadınlarda erkeklere oranla 10 kat daha sık rastlanılmaktadır (Belfiore ve ark., 1992). Multinodüler guatrda kanser saptama oranı, %10-16'dır. Multinodüler guatr ve malignite birlikteliği, hipoaktif nodüllerde ve erkeklerde daha sıktır (Mathai ve ark., 1994).

Etyoloji

Multinodüler guatr, tiroit fonksiyon testlerine göre toksik ve toksik olmayan MNG olarak 2'ye ayrılır.

Toksik MNG (Plummer hastalığı), MNG'de toksik adenom gelişmesi (somatik nokta mutasyonları ile TSH reseptörlerinin uyarılması ile) ya da fazla iyot (iyot içeren kontrast maddeler, amiodaron gibi anti-aritmik ajanlar) verilmesine bağlı olarak meydana gelebilir. Hipertiroidizm semptomları, Basedow-Graves hastalığındakiyle benzerlik göstermektedir, ancak toksik MNG'de ekstratiroidal belirti ve bulgular görülmez (Dağlar, 2022).

Toksik olmayan MNG'nin etyolojisinde ise endemik (iyot eksikliği hastalıkları) ve sporadik faktörler (iyot eksikliği; guatrojenler (tiyosiyanat içeren lahana, manyak otu, brüksel lahanası, karnabahar,hardal ve şalgam, sigara); iyot,amiodaron,aminoglutetimid,tolbutamid,sülfonamid ve lityum gibi ilaçlar; subakut ve kronik (Hashimoto hastalığı) tiroiditler; ailesel faktörler; tümörler ve tiroit hormon direnci) yer almaktadır (İşgör, 2013; Dağlar, 2022).

Tanı

1. Anamnez:Tiroit hastalığı ve kanseri için aile hikayesi, boyun bölgesine radyasyon hikayesi, ses kısıklığı, bası bulguları (nefes darlığı, yemek yemede zorluk), hipo- ve hipertirodizm belirtileri ve iyot içeren ilaç ve destekleyici alımı sorgulanır.

2. Klinik inceleme Genel vücut (terleme, ellerde titreme, kaygı, çarpıntı, saç dökülmesi), tiroit (her bir nodülün yeri, çapı, kıvamı, fiksasyonu), boyun bölgesi (lenfadenopatiler (lymphadenopathy - LAP) için) ve intratorasik guatr varlığı için göğüs bölgesi gözden geçirilir.

3. Laboratuvar tetkikleri

Tiroit fonksiyon testleri (fT3, fT4, TSH), TRH, tiroglobulin (thyroglobulin - Tg), anti-Tg, anti-tiroit peroksidaz, tiroit stimulan immunglobulin, TSH reseptör antikoru, kalsitonin (medüller kanserin markerı), eşlik eden olası hiperparatiroidizm için tetkiklere (PTH, total ve iyonize kalsiyum, inorganik fosfor, LDH) bakılır.

4. Radyolojik tetkikleri

US (nodülün kistik-solid ayrımı, servikal LAP'ların saptanması, eşliğinde biyopsi yapılması için); doppler US (nodülün kanlanma durumu için); elastografi (nodülün benign-malign ayrımı için) ve nüks guatr , intratorasik guatr ve malign nodüllerin metastazı gibi durumlarda CT, MRI ve ^{18}FDG-PET istenmektedir.

5. Sintigrafi

Klinikte dominant nodülü saptanan hipertiroidili olgular için yapılır.

6. Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi (fine-needle aspiration biopsy -FNAB) (Güney, 2008; İşgör, 2013; Dağlar, 2022).

Amerikan Tiroit Birliği'nin (American Thyroid Association – ATA) 2015 kılavuzunda öneri 8'de tanısal tiroit FNAB önerdiği tiroit nodülleri (Haugen ve ark., 2016) aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Ultrasonografik özellikler, tahmini malignite riski ve tiroit FNAB önerileri

Sonografik kalıp	Biyopsi için önerilen çap (cm)	US özellikleri	Tahmini malignite riski (%)
Yüksek risk	≥ 1	Solid hipoekoik nodül ya da solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltratif, mikrolobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroit dışına uzanımın kanıtı	> 70-90
Orta risk	≥ 1	Mikrokalsifikasyon, tiroit dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	10-20
Düşük risk	≥ 1,5	Mikrokalsifikasyon, tiroit dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik solid nodül ya da kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	5-10
Çok düşük risk	≥ 2 yapılabilir (tiroit FNAB yapılmadan takip de uygun bir yoldur)	US'de yüksek, orta ya da düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform ya da kısmen kistik nodüller	< 3
Benign	Tiroit FNAB gereksiz (Kist aspirasyonu, belirtilere yönelik ya da kozmetik nedenle planlanabilir)	Pür kistik nodüller (Solid komponenti yok)	< 1

Aşağıdaki tablo (Tablo 2) ise her Bethesda kategorisi için malignite olasılığı ve 8 çalışmanın meta-analizindeki tahmini malignite riskini göstermektedir. Bazı çalışmalar, önemli değişkenlik göstermektedir, ancak AUS/FLUS kategorileri hariç genel olarak Bethesda Sistemi tarafından tahmin edilen aralıkla uyumlu olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda

malignite sonucu riski, tahmin edilenden önemli derecede yüksek olduğu görülmektedir (Ohori & Schoedel, 2011; Bongiovanni ve ark., 2012).

Tablo 2. Tiroid sitopatolojisi raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal kategoriler ve malignite riski

Tanısal kategori	Bethesda Sınflamasına göre öngörülen malignite riski (%)*	Cerrahi olarak çıkartılan nodüllerin gerçek riski (%, ortalama)**
tanısal olmayan / yetersiz	1-4	20 (9-32)
benign	0-3	2,5 (1-10)
AUS / FLUS	5-15	14 (6-48)
folliküler neoplazi	15-30	25 (14-34)
malignite şüphesi	60-75	70 (53-97)
malign	97-99	99 (94-100)

AUS: Atypia of undetermined significance

FLUS: Follicular lesion of undetermined significance

* Bethesda Sistemi (Cibas & Ali, 2009).

** 8 çalışmanın meta-analizi (Bongiovanni ve ark., 2012).

Cerrahi kitaplarda ise nodül sert ve fikse ise, mikrokalsifikasyon içeriyorsa, dominant nodülde kaba ya da periferal kalsifikasyon varsa, düzensiz sınırlı ise, halo kaybı varsa, lokal invazyon varsa, hipoekoik ise, boyu eninden büyükse,kanlanma artışı mevcut ise, radyasyon alanı içinde kalmışsa, hızlı büyümüşse, çapı 4 cm'den fazla ise, palpable ise ve 2 cm'yi geçen semisolid nodüllere US eşliğinde tiroit FNAB uygulanır ((İşgör, 2013; Dağlar, 2022).

Multinodüler guatrlı olguların her bir nodülü, bu kriterler açısından değerlendirilmelidir.

7. Tg washout testi

Boyunda LAP saptanmışsa ve malign karakter taşıyorsa US eşliğinde Tg washout testi uygulanır.

Tedavi

Klinik takip

Tiroit FNAB ile nodüller kolloid ise olgular US ve Tg düzeyi ile takip edilebilir. Nodüllerde büyüme saptanırsa tiroit FNAB tekrarlanabilir (Dağlar, 2022).

Medikal Tedavi

İyot eksikliği olan yerlerde tiroit hormonu ile TSH baskılama nodülleri küçültebilir ve yeni nodül oluşumunu engelleyebilir. Bu tedavi altındayken nodüllerde büyüme saptanırsa cerrahi önerilir. İyot eksikliği yoksa bu tedavi ile benign nodüllerin %25'ten azı, %50'den daha fazla küçültülebilir. Endemik guatrlılara iyot verilir. Toksik MNG'de nodüller küçükse anti-tiroit ilaçlar verilebilir ((Dağlar, 2022).

Radyoaktif İyot (radioactive iodine - RAI)

Toksik MNG'de bası nedeniyle solunum sıkıntısı olan veya malign olmayıp cerrahi riski yüksek yaşlı olgularda RAI verilebilir. Fakat iyot tutulumu düşük olduğundan dolayı hipertiroidizmi kontrol altına almak için yüksek dozda RAI verilmelidir. Ayrıca geride guatr kalır, tiroidit yan etkisinden dolayı gelişen ödeme bağlı olarak trakeya bası gelişebilir ve hipertiroidi nüks edebilir (Dağlar, 2022).

Aspirasyon

Basit tiroit kistleri, aspirasyonla hastaların %75'inde tamamen kaybolur. Bazen 2-3. kez işlem gerekebilir. Kist, 3 kez uygulanan aspirasyona rağmen hala kaybolmuyorsa, 4 cm'den büyükse veya kompleks (%15 malignite riskinden dolayı) ise cerrahi önerilir (Dağlar, 2022).

5. Ablasyon Teknikler**i**

a. Radyofrekans Ablasyon

b. Lazer Ablasyon

c. Mikrodalga Ablasyon

d. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (High intensity focused ultrasound-HIFU)

Endikasyonları

- Kozmetik problemlere veya bası semptomlarına yol açmış dominant nodüllere

-FNAB veya kor biyopside benign sitoloji saptanmışsa

- US ile değerlendirmede malignite için çok düşük ile orta derecede risk saptanmışsa

- Malignite için kişisel risk faktörlerinin olmaması

- Ablasyon tekniğinin beklenen sonuçları, olası komplikasyonları ve alternatiflerinin hasta ile paylaşılması

Rölatif kontrendikasyonları;

- US'de malignite şüphesi

- Sitolojik olarak belirsiz biyopsilerin moleküler belirteçlerle negatif sonuçlanması

- Yüksek riskli özellikleri olmayan papiller mikrokarsinoma

- Anlamlı bilateral nodülariteye sahip MNG

- Anlamlı intratorasik uzantı

- Ablatif tarafın karşı vokal kordunun paralizisi

- Gebelik

- Kalp pili veya implante edilebilir kardiyak defibrilatör

- Pıhtılaşma veya kanama bozukluğu

- İşlemden önce antikoagülan veya antiplatelet tedavisi stoplanamıyorsa

Kesin kontredikasyonları;

1. Sitolojik olarak belirsiz biyopsilerin moleküler belirteçlerle pozitif sonuçlanması

2. 1.5 cm'den büyük bilinen malignite durumları

3. US'de yer görüntülenemiyorsa

İşlem öncesi ciddi bir hazırlık gerekmektedir. Vokal kordların değerlendirilmesi, önem arzetmektedir.

Bu işlemlerin güvenli bir şekilde uygulanmasında cerrah ve radyoloğun iş birliği içinde olması elzemdir. Ablate edilecek alanın işlem öncesi titizlikle saptanması ve gerekirse işaretlenmesi önem arzeder. Hastalıklı alanın bir kısım sağlam çevresine de işlem uygulanması gerektiğinden nörovasküler yapıların ve yakın komşu yapıların (trakea ve özofagus) korunması için çaba sarfedilmelidir. İşlem sonrasında hasta yakın takibe alınmalıdır (Sinclair ve ark., 2023).

Tiroidal arter ve venlerin embolizasyonu

Hipervasküler nodülerin kanlanmasını bozarak nodüllerin destrüksiyonu ve nekrozuna yol açıp ablatif ve cerrahi girişimlere kolaylık sağlar.

Cerrahi

- TSH baskılama tedavisine rağmen nodüller büyürse

- Bası bulguları varsa

- İntratorasik guatr varlığında

- Tiroit FNAB ile şüpheli veya malignite saptanmışsa

- Kozmetik problemler oluşturduysa

- Tiroit bezinin radyasyon maruziyeti varsa

- Ailesel tiroit malignite hikayesi varsa cerrahi girişim planlanmalıdır.

Preoperatif anestezi hazırlığı yapılmalıdır.

Vokal kordlar değerlendirilmelidir.

Hastaya ve yakınlarına sözlü olarak riskler anlatılmalı ve onlardan yazılı onam alınmalıdır.

Toksik MNG durumunda hasta anti-tiroit ilaçlarla ötiroit hale getirilmelidir. Peroperatif dönemde anestezi, tiroit fırtınası açısından bilgilendirilmeli ve gereken medikal hazırlıklar yapılmalıdır.

İntratorasik guatr varlığında gerekirse boyun ve toraks CT çekilmelidir. Sternotomi gerekliliğinde göğüs cerrahisine konsülte edilmelidir.

Cerrahi işlem olarak standart tedavi total tiroidektomidir.

İntraoperatif sinir monitörizasyonu kullanılmalıdır. Veriler hasta dosyasına konulmalıdır.

Postoperatif erken ve geç komplikasyonlar açısından uyanık olunmalı ve hastalar yakın takibe alınmalıdır. Komplikasyon geliştiğinde erken ve uygun bir şekilde yönetilmelidir. Aksi taktirde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir.

Total tiroidektomi uygulanmışsa hasta ömür boyu tiroit hormonu ile replasman tedavisi almalıdır. Hasta aralıklı sürelerle TFT, hemogram, kemik dansitometre ve kardiyak açıdan izlenmelidir (İşgör, 2013; Dağlar, 2022).

Minimal invaziv girişimler

Minimal invaziv tiroidektomi için birçok metot geliştirilmiştir. Mini-insizyon işlemleri; flep hazırlanmadan, mini, 3 cm'lik bir kesi ile uygulanır ve tiroidi kesi içine doğurtmak için minimal diseksiyon yapılır. Sonra pretrakeal ve paratrekeal diseksiyon yapılır. Mini keşiden görüntüyü netleştirmek amaçlı video yardımına başvurulabilir. Supraklaviküler, anterior torasik, aksiller ve meme yaklaşımlarıyla, tamamı endoskopik metotlar da geliştirilmiştir. Aksiller, anterior torasik ve meme yaklaşımlarında servikal bölgede kesi olmaz, ancak daha invazivdir. Endoskopik metotlar, robotik teknik yardımı ile de uygulanabilir (Dağlar, 2022). Tiroit bezine oral kaviteden ulaşılan transoral robot yardımlı tiroidektomi metodu da geliştirilmiştir (Clark ve ark., 2015). Bu metotlar, uygulanabilir olmakla birlikte mini servikal kesiler ile yapılan geleneksel tiroidektomiye göre faydalarını karşılaştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Endoskopik tiroidektomiler, genel anestezi ile yapılır (Dağlar, 2022). Nüks durumunda preoperatif lokalizasyon için tüm gayretler sarfedilmelidir. Morbidite ve mortalite ciddi bir şekilde artış gösterebilir.

Bu gibi durumlarda palpe edilemeyen meme lezyonlarında kullanılan radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (Radioguided occult lesion localisation -ROLL) tekniği dahil eldeki tüm yöntemler preoperatif dönemde düşünülmelidir. Bu teknikte preoperatif dönemde bir radyonüklid US eşliğinde tiroit lezyonuna enjekte edilir. Peroperatif dönemde gama prob cihazı kullanılarak lezyonun yerini tespit edilmeye çalışılır (Tükenmez ve ark., 2007; Erbil ve ark., 2010).

SONUÇ

MNG, toplumda sık rastlanılan bir endokrin bozukluk olduğundan tanı ve tedavisi, multidisipliner bir biçimde uygun araç ve girişimlerle yönetilmelidir. Tanı, tedavi ve takip açısından güncel bilimsel ve teknolojik gelişmeler takip edilmelidir. Herhangi bir işlem öncesinde hasta ve yakınları bu konuda aydınlatılmalıdır. İşlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar açısından uyanık olunmalıdır. Komplikasyon olması durumunda uygun bir şekilde yönetilmelidir. MNG'li hastalar ameliyat edilseler bile ömür boyu klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA ve ark. (1992). Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. The American journal of medicine, 93(4), 363-369. Doi: 10.1016/0002-9343(92)90164-7.

Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. (2012). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. Acta cytologica, 56(4), 333-339. Doi: 10.1159/000339959.

Burguera B, Gharib H. (2000). Thyroid incidentalomas: prevalence, diagnosis, significance, and management. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 29(1), 187-203. Doi: 10.1016/S0889-8529(05)70123-7.

Cibas ES, Ali SZ. (2009). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid, 19(11), 1159-1165. Doi: 10.1089/thy.2009.0274.

Clark JH, Kim HY, Richmon JD. (2015). Transoral robotic thyroid surgery. Gland surgery, 4(5), 429. Doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.02.02.

Dağlar G. (2022). Schwartz cerrahinin ilkeleri. (1. baskı). (M. Mahir Özmen, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Day TA, Chu A, Hoang KG. (2003). Multinodular goiter. Otolaryngologic Clinics of North America, 36(1), 35-54. Doi:10.1016/S0030-6665(02)00157-3.

Erbil Y, Sarı S, Ağcaoğlu O, Ersöz F ve ark. (2010). Radio-guided excision of metastatic lymph nodes in thyroid carcinoma: a safe technique for previously operated neck compartments. World journal of surgery, 34(11), 2581-2588. Doi: 10.1007/s00268-010-0714-y.

Güney E. (2008). Guatr ve tiroiditler. (Ed. Ercihan Güney), Tiroid ve paratiroid bez cerrahi hastalıkları içinde (53-65). İstanbul: İyiişler Matbaacılık.

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC ve ark. (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 26(1), 1-133. Doi: 10.1089/thy.2015.0020.

İşgör A.(2013). Multinodüler guatr. (Ed. Adnan İşgör), Tiroit içinde (249-262). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

İşgör A.(2013). Tiroit nodüllerine yaklaşım. (Ed. Adnan İşgör), Tiroit içinde (241-248). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Mathai V, Idikula J, Fenn AS, Nair A. (1994). Do long-standing nodular goitres result in malignancies?. Australian and New Zealand Journal of Surgery, 64(3), 180-182. Doi: 10.1111/j.1445-2197.1994.tb02173.x.

Mevawalla N, McMullen T, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. (2011). Presentation of clinically solitary thyroid nodules in surgical patients. Thyroid, 21(1), 55-59. Doi: 10.1089/thy.2009.0230.

Ohori NP, Schoedel KE. (2011). Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. Acta cytologica, 55(6), 492-498. Doi: 10.1159/000334218.

Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. (1996). Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. Annali Italiani di Chirurgia, 67(3), 317-325.

Sinclair CF, Baek JH, Hands KE ve ark. (2023). General principles for the safe performance, training, and adoption of ablation techniques for benign thyroid nodules: an American Thyroid Association statement. Thyroid, 33(10), 1150-1170. Doi: 10.1089/thy.2023.0281.

Tan GH, Gharib H. (1997). Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Annals of internal medicine, 126(3), 226-231. Doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009.

Tükenmez M, Erbil Y, Barbaros U ve ark. (2007). Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. Journal of Surgical Oncology, 96(6), 534-538. Doi: 10.1002/jso.20873.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPERTİROİDİZM VE GRAVES HASTALIĞI

Ahmet Fatih YILMAZ

- Kurum Bilgisi: Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0009-5719-7733
- Mail: dr.ahmetfatih@gmail.com

GİRİŞ

Hipertiroidizm, tiroid bezinin aşırı hormon üretimi ve salgılanması sonucu, kandaki tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) seviyelerinin yükselmesi ile karakterize bir endokrin bozukluktur (De Leo ve ark., 2016). Tirotoksikoz, artmış tiroid hormon düzeylerinin neden olduğu klinik semptomları tanımlayan bir terimdir. Çocukluk çağındaki hipertiroidizm vakalarının büyük bir kısmı altta yatan bir tiroid hastalığına bağlı olarak gelişmektedir. Bu hastalar, baskılanmış tirotropin (TSH) <0,1 mIU/L düzeyi ve yüksek serum serbest T4 (sT4) veya serbest T3 (sT3) konsantrasyonları ile kliniğe başvururlar (Hanley ve ark., 2016; Léger ve ark., 2018). Daha hafif bir form olan subklinik hipertiroidizm ise normal sT4 ve sT3 seviyeleriyle birlikte baskılanmış TSH (<0,4 mIU/L) varlığı ile tanımlanmaktadır.

Çocukluk çağında hipertiroidizm nadir görülmesine rağmen ciddi klinik sonuçlara yol açabilen bir hastalık tablosudur. Erişkinlerden farklı olarak, çocuklarda büyümenin hızlanması, kemik matürasyonunun öne çekilmesi, dikkat eksikliği ve okul başarısında düşme gibi etkiler gösterebilir. Bu nedenle hekimlerin, hipertiroidizmin silik seyredebilen belirtilerini tanıyabilmesi büyük önem taşımaktadır. Böylece erken tanı konulan hastaların bir çocuk endokrinoloğuna yönlendirilerek hastalık ile ilişkili komplikasyonların önlenmesine yardımcı olacaktır (Léger & Carel, 2018; Srinivasan & Misra, 2015).

1. İnsidans Ve Prevalans

Çocukluk çağında görülen Graves hastalığı, tüm yaşam boyunca saptanan Graves hastalığı vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (Abraham-Nordling ve ark., 2011). Çocuklarda ve adölesanlarda genel insidans yaklaşık 4,58/100.000 olarak bildirilmiştir, ancak 15 yaş öncesinde bu oran daha düşüktür. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kızlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha fazla görüldüğü ve yıllık insidansın 1–2,91/100.000 olduğu belirtilmiştir (Simon ve ark., 2018). Beş yaş altındaki çocuklarda bu oran yaklaşık on kat daha düşüktür ve kız/erkek oranı 1,4'tür. Özellikle ergenlik döneminde görülme sıklığında belirgin bir artış yaşanmaktadır (Simon ve ark., 2018; Williamson & Greene, 2010).

2. Etiyoloji

Çocukluk çağındaki tirotoksikozun en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Diğer tirotoksikoz nedenleri Tablo-1 de ayrıntılı gösterilmiştir (Esen, 2021). Graves hastalığının etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik olarak belirlenen immünolojik

duyarlılığın çevresel faktörlerle tetiklendiği öne sürülmektedir. Stres, sigara kullanımı, enfeksiyonlar ve bağırsak mikrobiyotası gibi çevresel etmenler bu sürece katkıda bulunabilir (Smith & Hegedüs, 2016).

Genetik yatkınlık, HLA lokusu, immün sistemle ilişkili genler (CTLA4, IL-2RA ve PTPN22) ve tiroid bezi spesifik genler ile bağlantılıdır (Lee ve ark., 2015; Rydzewska ve ark., 2018; Sawicka ve ark., 2020). Ayrıca Graves hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (Léger & Carel, 2018; Boelaert ve ark., 2010). Graves hastalığının temel mekanizması, TSH reseptör antikorlarının (TSHRAb) varlığına dayanır. TSHRAb'ler, tiroid bezinde bulunan TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezini aşırı uyarır ve sonuç olarak artmış vaskülarizasyon, foliküler hipertrofi, hiperplazi ile tiroid hormon sentezinde ve salgısında artışa neden olur (Davies ve ark., 2020).

Graves oftalmopatisinde, TSH reseptörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri arasındaki sinyal benzerliği nedeniyle, fibroblastlar uyarılır ve hyalüronan üretimi artar. Bu süreç, retro-orbital inflamasyona, ekstraoküler kas liflerinin bozulmasına ve doku ödemine yol açarak, oftalmopatiye karakteristik özelliklerini kazandırır (Krieger ve ark., 2020; Srinivasan & Misra, 2015). Bunun dışında, tiroid foliküler hücrelerinin enfeksiyöz süreçler nedeniyle yıkıma uğraması sonucu, üretilmiş tiroid hormonlarının dolaşıma düzensiz salınması geçici tirotoksikoza yol açabilir. Subakut tiroidit adı verilen bu klinik tablo, genellikle birkaç ay içinde düzelir ve tiroid fonksiyonları normale döner (Srinivasan & Misra, 2015)

Hashimoto tiroiditinde lenfosit infiltrasyonu, tiroid folliküllerinin harabiyetine yol açarak geçici tirotoksikoza neden olabilir. Anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti tiroglobulin (anti-Tg) antikor pozitifliği ile ultrasonografide görülen hipoekojenite ve heterojenite, hem Graves hastalığında hem de Hashimoto tiroiditinde ortak olduğundan, Hashimoto'ya bağlı yıkım tirotoksikozu **(**Hashitoksikozis**)** ile Graves hastalığının hipertiroidisi karışabilir. Ancak Graves hastalığında hipertiroidi yıllarca sürerken, Hashitoksikozis genellikle 2-3 ay içinde düzelir. Hormon profili açısından Graves hastalığında T3 yükselirken, Hashimoto'da folliküllerden salınan hormonlar nedeniyle T4 artışı daha belirgindir. Tanıda Doppler ultrasonografi ve radyoaktif iyot tutulum testi (RAİU) önemlidir; Graves'te tutulum artarken, Hashimoto tiroiditinde düşüktür. Bu klinik ve laboratuvar bulguları, iki hastalığın doğru şekilde ayırt edilmesini sağlar (Kara, 2021).

Tablo 1. Tirotoksikoz Etiyolojisi ve Patojenetik Mekanizmaları

Kategori	Neden	Örnek Hastalar
Hipertiroidizmin Olduğu Tirotoksikoz	Artmış tiroid uyarıcılarının etkisi	
	TSH reseptör antikorları	Graves hastalığı
	Uygunsuz TSH salgısı	TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma), Hipofizer tiroid hormon direnci (TRβ mutasyonu)
	Aşırı hCG salgısı	Trofoblastik tümörler (Koryokarsinom, Mol hidatiform)
	Otonom tiroid fonksiyonu	
	TSH reseptör aktivasyon mutasyonu	Ailevi non-otoimmün hipertiroidizm, Toksik multinodüler guatr
	Soliter hiperfonksiyone adenom/karsinom	Gsα aktivasyon mutasyonu (McCune-Albright sendromu)
Hipertiroidizmin Olmadığı Tirotoksikoz	Enflamasyon ve depolanmış hormon salınımı	
	Tiroid bezinin otoimmün harabiyeti	Ağrısız sessiz tiroidit (Hashimoto tiroiditi**),** Postpartum tiroidit
	Viral enfeksiyonlar?	Subakut ağrılı tiroidit (De Quervain tiroiditi**)**
	İlaçların uyardığı tiroidit	Amiodaron, Lityum, İnterferon-α
	Bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar	Akut süpüratif tiroidit
	Radyasyon	Radyasyon tiroiditi
Tiroid Dışı Hormon Kaynağı	Aşırı tiroid hormon alımı	Bilerek veya bilmeyerek dışarıdan alınması
	Ektopik hipertiroidizm	Tiroid dokusu içeren dermoid kist (Struma ovarii**),** Fonksiyonel tiroid kanser metastazı
	Jod-Basedow etkisi	İyotun uyardığı hipertiroidizm **(**iyot, iyot içeren ilaçlar)

3. Klinik Bulgular

Tirotoksikoz, çocuklarda geniş bir klinik spektrumda kendini gösterebilir ve erişkinlerden farklı olarak büyüme, gelişme ve nöropsikolojik süreçleri belirgin şekilde etkileyebilir (Srinivasan & Misra, 2015). Erken yaşta ortaya çıktığında, kraniyosinostoz gelişebilir. Uzun süreli Graves hastalığına bağlı hipertiroidizm, boy uzamasında hızlanmaya ve ileri kemik yaşına neden olabilir. Ağır olgularda, puberte tarda veya menstrüel düzensizlikler (amenore, oligomenore ve anovulatuar sikluslar) ortaya çıkabilir.

Kardiyak etkiler; kalp hızında artış, geniş nabız basıncı ve periferik damar direncinde azalma ile kendini gösterebilir. En sık görülen belirtiler taşikardi, çarpıntı ve aşırı terlemedir. Çocuklarda atriyal fibrilasyon nadir görülse de Graves hastalığına bağlı olarak mitral kapak prolapsusu daha sık izlenebilir. Kas-iskelet sistemi bulguları arasında halsizlik ve günlük aktivitelerde güçlük yer alır. Proksimal kas güçsüzlüğü (örneğin, saç tarama veya merdiven çıkmada zorlanma) yaygın olarak gözlemlenir. Uzun süreli hipertiroidizm, osteoklastik aktivitenin artmasıyla kemik mineral yoğunluğunun azalmasına yol açabilir. Ancak, uygun tedavi ile kemik yoğunluğu tekrar iyileşebilir. Sindirim sistemi semptomları arasında, artan iştaha rağmen kilo kaybı ve bağırsak hareketlerinde artış sayılabilir. Bağırsak hareketlerinde yaygın artışa rağmen ishal nadiren görülür. Graves oftalmopatisinde, orbital dokular ve ekstraoküler kaslarda enflamatuvar infiltrasyon ve ödem meydana gelir. Bu durum proptozis ve göz hareketlerinde bozulmaya neden olur. Çocuklarda genellikle hafif seyretsede, bazı olgularda kalıcı olabilir. Nöropsikolojik belirtiler arasında huzursuzluk, uyku bozuklukları, sinirlilik ve akademik başarının düşmesi yer alır. Bazı hastalar dikkat eksikliği ve hiperaktivite şüphesiyle çocuk psikiyatristlerine yönlendirilmiş olabilir (Srinivasan & Misra, 2015).

4. Tanı

Tirotoksikoz tanısı koymada hasta öyküsü, fizik muayene ve tiroid fonksiyon testleri temel değerlendirme yöntemleridir. Serum TSH, sT4 ve sT3 seviyelerinin ölçülmesi, hipertiroidi tanısını doğrulamada kritik önem taşır. Baskılanmış TSH düzeyi ve yüksek sT4/sT3 seviyeleri, primer hipertiroidizmi düşündürmektedir. Tirotoksikoz tanısı laboratuvar bulgularıyla doğrulandıktan sonra, altta yatan etiyolojiyi belirlemek amacıyla ileri tetkiklerin yapılması gereklidir. Bu ileri incelemeler, hastalığın ayırıcı tanısının yapılması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından yol gösterici olacaktır (Esen, 2021).

4.1. Graves Hastalığında Tanısal Değerlendirme

Graves hastalığında ilk değerlendirme fizik muayene ile başlar. Muayenede, nodüler olmayan, diffüz büyümüş ve yumuşak kıvamlı bir guatr saptanır. Fizik muayene bulgularının yanı sıra, tiroid ultrasonografisi nodül veya kitle varlığını ekarte etmek, tiroid hacmini ve kanlanma artışını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Graves hastalığında troid hacmi ile kanlanmasında artış, hipoekojenite ve heterojenite gözlenir.

4.2. Laboratuvar Bulguları

Serum TSH düzeyi baskılanmış olup, sT4 ve/veya sT3 seviyeleri yüksek olarak saptanır. TSHRAb pozitif bulunur. Ayrıca Graves hastalarının büyük bir kısmında Anti-Tg ve anti-TPO değerlerinde pozitiflik saptanır. TSH reseptör antikorlarının negatif olduğu veya klinik olarak kesin tanının konulamadığı durumlarda**,** ayırıcı tanı amacıyla radyonüklid tiroid sintigrafisi önerilmektedir. Graves hastalığında, tiroid bezinde artmış radyonüklid tutulumu gözlenirken, subakut tiroidit veya otoimmün tiroiditin tirotoksikoz evresinde**,** dolaşımdaki önceden üretilmiş tiroid hormonlarının artmış salınımına bağlı olarak radyonüklid tutulumu azalmış ya da baskılanmış olarak izlenir.

5. Tedavi

Graves hastalığı, çocukluk çağında hipertiroidizmin en sık görülen nedenlerinden biri olup erken tanı ve zamanında müdahale gerektiren bir endokrin hastalıktır. Hipertiroidinin çoklu organ sistemleri üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle, Graves hastalığı tanısı alan çocuklarda hızlı ve etkin bir tedaviye başlanması gerekmektedir. Hafif biyokimyasal bozukluklarla seyreden subklinik hipertiroidizm olgularında, hastanın tedavi gereksinimi netleşene kadar ilaçsız takip edilmesi mümkündür. Ancak belirgin hipertiroidizm durumunda, hastalığın sistemik etkilerini önlemek amacıyla tedavi planının hızla oluşturulması gerekmektedir (Mooij ve ark., 2022).

Graves hastalığı tedavisinde ilk basamak tedavi antitiroid ilaçlarla (ATİ) farmakolojik tedavidir. Eğer ilaç tedavisi başarısız olursa veya tolere edilemezse, alternatif kesin tedavi seçenekleri arasında radyoaktif iyot (^{131}I) tedavisi veya cerrahi tiroidektomi bulunmaktadır (Mooij ve ark., 2022).

5.1. Antitiroid İlaçlar

Hipertiroidizmin farmakolojik tedavisinde, tionamid grubu ilaçlardan karbimazol veya aktif metaboliti olan metimazol tercih edilmektedir.

Propiltiourasil (PTU) ise fulminan karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği riski nedeniyle, karaciğer nakli gerektirebilecek ciddi hepatotoksisiteye yol açabileceğinden önerilmemektedir (Rivkees & Mattison, 2009). Metimazolün başlangıç dozu, hastanın vücut ağırlığı, semptomların şiddeti ve biyokimyasal parametrelerine bağlı olarak belirlenmelidir. Önerilen günlük metimazol dozu 0,15–0,5 mg/kg olup, genelde tek doz olarak uygulanır. Hafif ila orta şiddette hipertiroidi vakalarında 0,15 mg/kg'lık düşük doz yeterli olabilirken, 0,5 mg/kg'lık doz, hastaların büyük bir kısmında tiroid hormonu üretimini baskılamak için yeterli olmaktadır. Şiddetli vakalarda, tiroid hormon konsantrasyonlarının beklenildiği gibi düşmediği durumlarda, maksimum 1 mg/kg/gün olacak şekilde daha yüksek dozlar kullanılabilir (Shiroozu ve ark., 1986; Sriussadaporn ve ark., 2017). Ülkemizde metimazol, 5 mg ve 10 mg'lık tablet formlarında bulunmaktadır. Hastanın ötiroid veya hipotiroid duruma gelmesiyle birlikte, metimazol dozu yaklaşık %25–50 (ötiroid) veya %50 (hipotiroid) oranında azaltılmalıdır. Hipertiroidizmin şiddetli seyretmesi halinde, ATİ dozu %25 veya daha fazla artırılabilir (Mooij ve ark., 2022).

5.1.1 Yan etkiler ve hasta takibi

Metimazol ve PTU'nun yan etkileri benzerdir; ancak PTU ile görülen advers reaksiyonlar, metimazole kıyasla daha sık ve daha şiddetli olma eğilimindedir. Çocuk hastalarda antitiroid ilaçlara bağlı yan etkilerin görülme sıklığının %6 ile %35 arasında değiştiği bildirilmektedir. Hafif yan etkiler arasında cilt döküntüleri, bulantı, kas ve eklem ağrıları bulunabilir. Daha nadir ancak ciddi advers etkiler arasında agranülositoz, hepatit, karaciğer yetmezliği ve lupus benzeri vaskülit yer almaktadır; bu etkiler hastaların %2'sinden daha azında görülmektedir (Ross ve ark., 2016).

ATİ kullanımına bağlı gelişebilecek ciddi advers etkiler konusunda hastalar ve yakınları ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Agranülositoz veya ciddi nötropeni gelişmesi halinde ATİ tedavisi derhal kesilmeli, hastada ateş, boğaz ağrısı, farenjit gibi enfeksiyon belirtileri ortaya çıktığında nötrofil sayısı kontrol edilmelidir. ATİ'ye bağlı nötropeni, genellikle tedavinin ilk ayında ortaya çıkmakla birlikte, uzun süre ATİ kullanan hastalarda da nadiren gelişebilmektedir (Pearce, 2004). Nötropeni yönetimi karmaşıktır, çünkü düşük nötrofil seviyeleri, mevcut hastalık veya geçirilmiş enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği gibi ATİ'ye bağlı olarak da gelişebilir. Bu nedenle, ilaç tedavisine başlamadan önce hastanın bazal nötrofil sayısı ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

- Nötrofil sayısının 0,5 ×10⁹/L'nin altına düşmesi halinde, ATİ tedavisi kesilmeli ve alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.
- Nötrofil sayısı 0,5–1,5 ×10⁹/L arasındaysa, hastanın nötrofil seviyeleri haftada bir veya iki kez takip edilmelidir.

Hafif döküntüler gibi bazı ATİ yan etkileri, genellikle kendiliğinden düzelir veya antihistaminik tedavi ile kontrol altına alınabilir. Ancak, Stevens–Johnson sendromunun belirtisi olabilecek mukozal büller geliştiğinde, ATİ tedavisi acilen kesilmelidir (Ohye ve ark., 2014; Rivkees ve ark., 2010). Tedavi sürecinde hepatotoksisite düşündüren klinik belirtiler varlığında, hızlıca karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Transaminaz düzeylerinin normal üst sınırın üç katından fazla yükselmesi halinde ATİ tedavisi kesilmelidir (Léger & Carel, 2028).

Antitiroid ilaç tedavisi uygulanan hastaların büyük bir çoğunluğu, genellikle 4 ila 6 hafta içinde biyokimyasal olarak ötiroid duruma ulaşmaktadır. Ötiroid duruma gelinceye kadar hastaların tiroid fonksiyon testleri genellikle iki hafta içerisinde değerlendirilerek tedaviye yanıt izlenmelidir. Ancak bu sürecin süresi, hastalığın başlangıçtaki ciddiyeti, uygulanan ilaç dozu ve hastanın tedaviye uyumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ötiroid duruma ulaşıldığında ise takip sıklığı azaltılarak, tiroid fonksiyon testlerinin 3 ila 4 ayda bir değerlendirilmesi yeterli olacaktır (Mooij ve ark., 2022). Özellikle, başlangıç seviyesinde tiroid hormon konsantrasyonları daha yüksek olan hastalarda, hormonal dengenin sağlanması daha uzun sürebilir. Bunun yanı sıra, ATİ'lerin tiroid dokusunda birikmesi kademeli olarak gerçekleştiğinden, hastaların semptomlarında beklenen iyileşme süreci hemen gözlemlenmeyebilir. Bu nedenle, tedavi sürecinde hastaların klinik belirtileri ile biyokimyasal parametrelerin düzenli olarak izlenmesi büyük önem taşımaktadır (Mooij ve ark., 2022).

Tedavi süresi en az üç yıl olarak planlanmalı ve hastanın başlangıçtaki klinik özellikleri göz önünde bulundurularak, remisyon olasılığı düşük olan hastalarda beş yıl veya daha uzun süre devam ettirilmelidir. ATİ tedavisi uzun yıllar sürdürülebilmekle birlikte, ilacın kesilmesi halinde uzun vadede remisyon sağlanma riskleri düzenli olarak değerlendirilmelidir. ATİ kesildikten sonra remisyon sağlama ihtimali yüksek olan hastalar genellikle düşük doz ATİ kullanan ve TSHRAb negatif olan hastalardır. Araştırmalar, ATİ tedavisinin üçüncü yılının sonunda TSHRAb düzeylerinde %90 oranında bir azalma görüldüğünü ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, TSHRAb seviyeleri yüksek seyreden hastalarda ATİ'nin sonlandırılması kesinlikle

önerilmemektedir (Diana ve ark., 2014; Gastaldi ve ark., 2014). ATİ tedavisinin kesilmesini takiben, relaps gelişme riski taşıyan hastalar genellikle ilk 12 ay içinde nüks etmektedir. Bu nedenle, tedavinin kesilme zamanı dikkatle planlanmalı, özellikle stres faktörünün mevcut olduğu ve akademik açıdan kritik dönemlere, örneğin sınav dönemleri gibi önemli eğitimsel süreçlere denk getirilmemelidir (Kaguelidou ve ark., 2008).

Pediatrik Graves hastalarında yapılan araştırmalara göre, ATİ tedavisinin iki yıl boyunca uygulanmasının ardından genel remisyon oranı %20-30 arasında değişmektedir (van Lieshout ve ark., 2021; Kaguelidou ve ark., 2008). Bununla birlikte, tedavi süresinin uzaması remisyon oranlarını arttırmaktadır. Farklı çalışma verilerine göre, 1,5 ila 2,5 yıl süren tedavi sonrasında remisyon oranı %24,1 iken, 2,5 ila 5 yıl arasında bu oran %31,0'e, 5 ila 6 yıl aralığında ise %43,7'ye yükselmektedir (van Lieshout ve ark., 2021). Daha uzun süreli tedavilerde remisyon oranlarının belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiş olup, dokuz yıl süren bir çalışmada bu oran %75 olarak bildirilmiştir (Azizi ve ark., 2019). Hastalar ve aileleri, tirotoksikozun klinik belirtileri konusunda bilgilendirilmeli ve hastalığın olası seyri hakkında farkındalık kazanmalıdır. Relaps şüphesi oluştuğunda, tiroid fonksiyon testleri gecikmeksizin değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, antitiroid ilaç tedavisinin sonlandırılmasının ardından, ilk yıl içerisinde her 3-4 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir ve takip eden dönemlerde yıllık olarak tiroid fonksiyon testleri ile izlem yapılması önerilmektedir. Bu takip süreci yalnızca hastalığın nüks etme riskini belirlemek için değil, aynı zamanda otoimmün hipotiroidi gelişme olasılığı açısından da büyük önem taşımaktadır (Wood & Ingbar, 1979).

5.2. Beta-Blokerler

Beta-blokerler, kalp tepe atım hızı 100/dakika üzerinde olan, hipertansiyon, çarpıntı ve tremor gibi semptomlar gösteren hastalarda önerilmektedir (Ross ve ark., 2016). Bu ilaçlar, beta-adrenerjik aktiviteyi baskılayarak sempatik sistemin aşırı uyarılmasını önler ve ayrıca periferde T4'ün T3 dönüşümünü inhibe ederler. Propranolol kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve bu sayede nörolojik semptomları olan hastalarda ek fayda sağlayabilir. Ancak, reaktif hava yolu hastalığı olan hastalarda propranolol yerine, kardiyoselektif özellik taşıyan atenolol gibi ajanların kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, tiroid fırtınası veya cerrahi girişim gerektiren acil durumlarda, hızlı etkisi nedeniyle damar içi uygulanabilen esmolol gibi beta-blokerlerin tercih edilmesi uygundur (Esen, 2021).

5.3. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, periferde T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ederek tiroid hormon sekresyonunu azaltan önemli ajanlardır. Bu özellikleri nedeniyle, özellikle ciddi tirotoksikoz vakalarında ve tiroid fırtınası gibi ağır klinik tabloların yönetiminde kullanılmaktadırlar (Srinivasan & Misra, 2015).

5.4. Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot (RAI), iyot gibi tiroid hücreleri tarafından alınarak metabolize edilir ve tiroid foliküllerinde tiroid hormonu olarak depolanır. RAI izotopunun bozunması sonucunda açığa çıkan beta radyasyonu, tiroid hücrelerinin DNA yapısına zarar vererek apoptoza ve doku harabiyetine yol açar. Uygulanan RAI dozunun yeterli olması durumunda tiroid bezinin fonksiyonu tamamen ortadan kaldırılarak hipotiroidi gelişmesi sağlanır. RAI tedavisi, kesin tedavi yöntemi olarak tercih edildiğinde, tiroidin tamamen yok edilmesi hedeflenmelidir. Bu yaklaşım, nüks riskini en aza indirmenin yanı sıra, radyasyon etkisiyle zarar görmüş ancak fonksiyonunu sürdüren hücrelerin ilerleyen dönemlerde malign transformasyon geçirme ihtimalini de azaltmayı amaçlamaktadır (Mooij ve ark., 2022).

RAI uygulanırken uygun dozun belirlenmesi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar arasında:

- **Sabit doz yöntemi:** 200 ila 800 MBq (Megabecquerel) arasında değişen sabit aktivitelerle uygulama
- **Kısmen bireyselleştirilmiş yaklaşım:** Tiroid hacminin ultrason ile belirlenmesine dayanarak, her gram tiroid dokusu başına 15 MBq I-131 uygulanması
- **Dozimetrik hesaplama:** Fonksiyonel ablasyon sağlamak amacıyla tiroid bezine en az 300 Gy radyasyon dozunun verilmesi (Stokkel ve ark., 2010).

Bu yöntemlerden herhangi birinin diğerlerine üstün olduğu kanıtlanmamış olmakla birlikte, daha yüksek dozların genellikle daha başarılı tiroid ablasyonu sağladığı bildirilmiştir. Hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda %100 başarı oranına ulaşan bir yöntem bulunmamaktadır. En yüksek başarıyı elde ederken gereksiz radyasyon maruziyetini önlemek için, mümkünse tiroid dozimetrisi uygulanması önerilmektedir (Mooij ve ark., 2022). Teorik olarak RAI, Graves hastalığı tanısı konulan tüm hastalarda

kullanılabilir. Ancak bazı durumlar, mutlak ya da göreceli kontrendikasyon oluşturur.

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Gebelik (ve RAI sonrası 6 ay içinde gebelik planlaması)
- Emzirme dönemi
- Küçük yaş (<5 yaş; uzun vadede teorik olarak artan kanser riski nedeniyle)
- Aktif oftalmopati (RAI ile kötüleşebileceğinden)

Göreceli kontrendikasyonlar:

- 5-10 yaş arası çocuklar
- İnaktif oftalmopati
- Yeniden tedavi gerektirebilecek büyük guatr varlığı

Pediatrik Graves hastalarında RAI tedavisi sonrasında ciddi advers etkiler oldukça nadirdir. Tedavi sonrası ilk hafta içerisinde tiroid bölgesinde hafif hassasiyet görülebilir. Uzun süreli takip çalışmalarında, hipotiroidi hedeflenerek RAI uygulanan çocuk hastalarda, yaklaşık 40 yıl süren gözlemsel izlem sonucunda malignite veya üreme sağlığı ile ilgili herhangi bir olumsuz etkiye rastlanmamıştır (Rivkees & Dinauer, 2007; Lutterman ve ark., 2021). ATİ tedavisi, RAI uygulanmadan 3-7 gün önce kesilmelidir. Aktif oftalmopati varlığında, Avrupa Tiroid Oftalmopati Grubu (EUGOGO) kılavuzlarına uygun şekilde steroid tedavisi uygulanmalıdır (Mooij ve ark., 2022).

RAI sonrası tiroid fırtınası gelişme riski düşük olmakla birlikte, hastalar ve aileleri bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir. Ancak, pediatrik hastalarda bu durum son derece nadirdir (Lutterman ve ark., 2021). RAI sonrasında ilk klinik ve biyokimyasal değerlendirme, pediatrik endokrinolog tarafından genellikle 4-6 hafta içinde yapılmalı, ancak hastanın önceki tedavi geçmişine bağlı olarak bu süre daha erkene çekilebilmektedir. RAI tedavisinin temel amacı tiroid bezinin tamamen ablasyonu olduğundan, hastaların ömür boyu levotiroksin (LT4) replasman tedavisine ihtiyaç duyması beklenmektedir. Eğer RAI uygulamasından 12 ay sonra hipertiroidi devam ediyorsa, ikinci bir RAI seansı düşünülmelidir (Mooij ve ark., 2022).

5.5. Total Tiroidektomi

Total tiroidektomi, aşırı aktif tiroid dokusunun tamamının cerrahi olarak çıkarılmasını amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Graves hastalığı bulunan 10 yaş altındaki hastalarda RAI tedavisinin mutlak veya göreceli olarak kontrendike olduğu durumlarda ve büyük ya da nodüler guatr varlığında tercih edilen kesin tedavi seçeneğidir. Total tiroidektominin en büyük avantajı, aşırı tiroid hormon üretiminin kaynağını tamamen ortadan kaldırarak hipertiroidiyi hızla tedavi etmesidir. Bu işlem sonrasında gelişen hipotiroidi nedeniyle hastalar, yaşam boyu LT4 replasman tedavisine ihtiyaç duyar. Total tiroidektomi, hipertiroidinin tekrar ortaya çıkma riskini azaltmak amacıyla subtotal tiroidektomiye kıyasla daha fazla tercih edilmektedir. Literatürde, her iki prosedür arasında komplikasyon oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Palit ve ark., 2000; Annerbo ve ark., 2012).

5.5.1. Preoperatif Hazırlık

Cerrahi müdahale öncesinde, anesteziye bağlı riskleri en aza indirmek ve tiroid fırtınasını önlemek için hastaların biyokimyasal olarak ötiroid duruma getirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, antitiroid ilaç tedavisi hiç kesilmeden operasyon gününe kadar sürdürülmelidir. Eğer ATİ tedavisi ile ötiroidi sağlanamıyorsa, ameliyattan 1-2 hafta önce oral iyot desteği (örneğin, Lugol solüsyonu 5-10 damla veya potasyum iyodür solüsyonu 1-4 damla, günde üç kez) uygulanarak serbest T3 seviyelerinin normalleşmesi sağlanabilir. Cerrahi müdahale geciktiğinde, hastanın tekrar hipertroidik hale gelme riski bulunmaktadır. Böyle bir durumda, beta-blokerler ve glukokortikoidler ile preoperatif destekleyici tedavi gerekebilir (De Leo ve ark., 2016). Ek olarak, postoperatif dönemde geçici hipokalsemi riskini en aza indirmek amacıyla hastaların ameliyat öncesinde yeterli düzeyde D vitamini almış olması önerilmektedir. Şüpheli durumlarda, cerrahiden üç gün önce kolekalsiferol desteği başlanabilir (Rivkees, 2014).

5.5.2. Postoperatif komplikasyonlar ve yönetim

Pediatrik Graves hastalarında tiroidektomi sonrası mortalite oranı oldukça düşük olup, %0.1'in altındadır. Bununla birlikte, operasyon sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar arasında:

- Geçici hipokalsemi (%22.2)
- Rekürren laringeal sinir (RLN) hasarı (%5.4)
- Kalıcı hipoparatiroidizm ve hipokalsemi (%2.5)
- Kalıcı RLN yaralanması (%0.4)

Bunlara ek olarak, postoperatif enfeksiyon, kanama ve keloid oluşumu oldukça nadir görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Zaat ve ark., 2021). Tiroidektomi sırasında, üst laringeal sinirin dış dalının zarar görmesi olasılığı bulunmaktadır ve bu durum, sesin tonlama ve projeksiyon kapasitesinde hafif değişikliklere yol açabilir (Potenza ve ark.,). Ameliyat sonrası komplikasyon riskinin, deneyimli tiroid cerrahları tarafından gerçekleştirilen operasyonlarda belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, total tiroidektomi prosedürünün, yüksek vaka deneyimine sahip uzman cerrahlar tarafından uygulanması önerilmektedir (Mooij ve ark., 2022).

6. Troid Firtinasi

Graves hastalığı olan bazı hastalar, nadiren tiroid krizi veya "tiroid fırtınası" olarak adlandırılan ciddi bir klinik tablo ile başvurabilir. Bu durum, taşikardi, hipertermi, aşırı kaygı, gastrointestinal rahatsızlıklar, bilinç değişiklikleri ve kalp yetmezliği gibi belirgin semptomlarla karakterizedir. Tiroid fırtınası, tedavi edilmemiş Graves hastalarında kendiliğinden gelişebileceği gibi, enfeksiyonlar, cerrahi müdahaleler veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi gibi dış etkenlerle de tetiklenebilir. Bu hastalarda, ötiroid duruma hızlı bir şekilde ulaşmak amacıyla ATİ ve beta-bloker tedavisine ek olarak, iyot (potasyum iyodür çözeltisi) ve glukokortikoid tedavisi uygulanmalıdır. İyot tedavisinden yaklaşık bir saat öncesinde ATİ başlanarak, önceden sentezlenmiş tiroid hormonunun salınımı engellenmelidir. ATİ ve iyot birlikte kullanılarak tiroid hormon sentezi ve sekresyonu baskılanırken, glukokortikoidler T4 hormonunun aktif formu olan T3'e periferik dönüşümünü inhibe eder. Beta-blokerler ise tiroid hormonlarının neden olduğu periferik adrenerjik etkileri hafifleterek semptom yönetimine katkı sağlar. Tiroid fırtınası gelişen hastaların tedavisi, ileri düzey tıbbi bakım gerektirdiğinden, bu hastalar yoğun bakım veya yüksek düzeyde tıbbi gözetim sunan bir klinik ortamda izlenmelidir. Ayrıca, iyot uygulamasının RAI tedavisini karmaşık hale getirebileceği veya ilerleyen dönemde hipertiroidizme neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak, Graves hastalarının aşırı iyot içeren besinlerden kaçınmaları önerilmektedir, çünkü fazla iyot alımı hipertiroidinin şiddetlenmesine yol açabilir (Mooij ve ark., 2022).

SONUÇ

Çocuklarda Graves hastalığının kontrol altına alınması sürecinde ortaya çıkabilecek farklı olasılıkları ele almak büyük önem arz etmektedir. Tedavinin temel amacı, ötiroidizmi yeniden sağlayarak tiroid fonksiyonlarını normal

aralığa getirmektir. Uzun vadede en arzu edilen sonuç, herhangi bir medikal müdahaleye ihtiyaç duyulmadan kalıcı fizyolojik ve immünolojik remisyonun sağlanmasıdır. Ancak, birçok çocuk için bu ideal senaryo gerçekleşmeyebilir. Tiroidde otoimmün yanıtın devam etmesi ve tiroidi uyaran TSHRAb varlığı, uzun süreli farmakolojik tedavi veya tiroid fonksiyonlarını kalıcı olarak sonlandıran kesin bir girişimi zorunlu kılabilmektedir. Bu doğrultuda, ötiroidizm ya uzun vadeli antitiroid ilaç kullanımı ile ya da radikal bir müdahalenin ardından tiroid hormon replasmanı ile sağlanmaktadır. Remisyona ulaşan bazı çocuklarda, eşlik eden Hashimoto hastalığının zaman içinde hipotiroidiye dönüşmesi nedeniyle ilerleyen dönemlerde tiroid hormon desteğine ihtiyaç duyulabilir. Yetişkin bireyler üzerinde gerçekleştirilen uzun süreli takip çalışmaları, remisyon sürecindeki hastaların yaklaşık dörtte birinde subklinik veya belirgin Hashimoto hipotiroidisinin geliştiğini ortaya koymuştur (Wiersinga, 2019). Ancak, çocukluk çağındaki hastalar için bu sürece ilişkin veriler hâlâ sınırlıdır.

Radyoaktif iyot tedavisi (RAI) veya cerrahi girişim gibi kesin tedavi seçeneklerini ve tiroid hormon replasmanını tercih eden genç bireyler ve aileleri açısından, bu yöntemlerin avantajları ve olası olumsuz yönleri dikkatle değerlendirilmelidir. Bu noktada, sağlık profesyonellerinin hastalar ve ebeveynleri bilgilendirme ve yönlendirme konusundaki rolü büyük önem taşımaktadır. Bir diğer önemli uzun vadeli sonuç ise yaşam kalitesidir. Çocukluk döneminde Graves hastalığı tanısı alarak tedavi görmüş genç bireyler üzerinde yürütülen güncel bir araştırma, özellikle psikososyal alanlarda olmak üzere, yaşam kalitesinin sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu konunun daha ayrıntılı araştırılmasına ihtiyaç duyulmakla birlikte elde edilen bulgular, Graves hastalığı ile takipli gençlerin hem akademik yaşamda hem de psikolojik açıdan ek desteğe gereksinim duyduğunu vurgulamaktadır (Lane ve ark., 2021).

KAYNAKLAR

Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O ve ark. (2011). Incidence of hyperthyroidism in Sweden. European Journal of Endocrinology, 165(6), 899-905. doi: 10.1530/EJE-11-0548.

Azizi F, Takyar M, Madreseh E, Amouzegar A. (2019). Long-term methimazole therapy in juvenile Graves' disease: A randomized trial. Pediatrics, 143(5), e20183034. doi: 10.1542/peds.2018-3034.

Annerbo M, Stålberg P, Hellman P. (2012). Management of Graves' disease is improved by total thyroidectomy. World Journal of Surgery, 36(8), 1943-1946. doi: 10.1007/s00268-012-1617-x.

Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, ve ark. (2010). Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. American Journal of Medicine, 123(2), 183.e1-183.e9.

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. (2016). Hyperthyroidism. Lancet, 388(10047), 906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.

Davies TF, Andersen S, Latif R, ve ark. (2020). Graves' disease. Nature Reviews Disease Primers, 6(1), 52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.

Diana T, Brown RS, Bossowski A, ve ark. (2014). Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease: A multicenter study. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99(5), 1648-1655. doi: 10.1210/jc.2013-4026.

Esen İ. (2021). Tirotoksikoz. (Ed. Feyza Darendeliler, Zehra Aycan, Cengiz Kara, Samim Özen, Erdal Eren), Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet içinde (1192-1262). İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık.

Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, ve ark. (2014). Graves' disease in children: Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. Journal of Pediatrics, 164(5), 1189-1194.e1.

Hanley P, Lord K, Bauer AJ. (2016). Thyroid disorders in children and adolescents: A review. JAMA Pediatrics, 170(10), 1008-1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486.

Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. (2020). TSH/IGF1 receptor crosstalk: Mechanism and clinical implications. Pharmacology & Therapeutics, 209, 107502. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107502.

Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, ve ark. (2008). Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(10), 3817-3826. doi: 10.1210/jc.2008-0842.

Kara C. (2021). Tiroid gelişimi, fizyolojisi ve işlevlerinin değerlendirilmesi. (Ed. Feyza Darendeliler, Zehra Aycan, Cengiz Kara, Samim Özen, Erdal Eren), Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet içinde (1058-1099). İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık.

Léger J, Carel JC. (2018). Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 32(4), 373-386. doi: 10.1016/j.beem.2018.03.014.

Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, ve ark. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. Journal of Autoimmunity, 64, 82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.

Lutterman SL, Zwaveling-Soonawala N, Verberne HJ, ve ark. (2021). The efficacy and short- and long-term side effects of radioactive iodine treatment in pediatric Graves' disease: A systematic review. European Thyroid Journal, 10(5), 353-363. doi: 10.1159/000517174.

Lane LC, Rankin J, Cheetham T. (2021). A survey of the young person's experience of Graves' disease and its management. Clinical Endocrinology (Oxford), 94(2), 330-340.doi: 10.1111/cen.14359.

Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, ve ark. (2022). 2022 European Thyroid Association guideline for the management of pediatric Graves' disease. European Thyroid Journal, 11(1), e210073. doi: 10.1530/ETJ-21-0073.

Ohye H, Minagawa A, Noh JY, ve ark. (2014). Antithyroid drug treatment for Graves' disease in children: A long-term retrospective study at a single institution. Thyroid, 24(2), 200-207. doi: 10.1089/thy.2012.0612.

Pearce SH. (2004). Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. Clinical Endocrinology (Oxford), 61(5), 589-594. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02135.x.

Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. (2000). The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. Journal of Surgical Research, 90(2), 161-165. doi: 10.1006/jsre.2000.5875.

Potenza AS, Araujo Filho VJF, Cernea CR. (2017). Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. Gland Surgery, 6(5), 552-562. doi: 10.21037/gs.2017.06.15.

Rydzewska M, Góralczyk A, Gościk J, ve ark. (2018). Analysis of chosen polymorphisms rs2476601 A/G - PTPN22, rs1990760 C/T - IFIH1, rs179247 A/G - TSHR in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases in children. Autoimmunity, 51(4), 183-190.

Rivkees SA, Mattison DR. (2009). Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. New England Journal of Medicine, 360(15), 1574-1575. doi: 10.1056/NEJMc0809750.

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, ve ark. (2016). 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid, 26(10), 1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.

Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. (2010). Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2010, 176970. doi: 10.1155/2010/176970.

Rivkees SA, Dinauer C. (2007). An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 92(3), 797-800. doi: 10.1210/jc.2006-1239.

Rivkees SA. (2014). Pediatric Graves' disease: Management in the post-propylthiouracil era. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2014(1), 10. doi: 10.1186/1687-9856-2014-10.

Srinivasan S, Misra M. (2015). Hyperthyroidism in children. Pediatrics Review, 36(6), 239-248. doi: 10.1542/pir.36-6-239.

Simon M, Rigou A, Le Moal J, ve ark. (2018). Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: A nationwide population-based study. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103(8), 2980-2987.

Smith TJ, Hegedüs L. (2016). Graves' disease. New England Journal of Medicine, 375(16), 1552-1565. doi: 10.1056/NEJMra1510030.

Sawicka B, Borysewicz-Sańczyk H, Wawrusiewicz-Kurylonek N, ve ark. (2020). Analysis of polymorphisms rs7093069-IL-2RA, rs7138803-FAIM2, and rs1748033-PADI4 in the group of adolescents with autoimmune thyroid diseases. Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 11, 544658. doi: 10.3389/fendo.2020.544658.

Shiroozu A, Okamura K, Ikenoue H, ve ark. (1986). Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 63(1), 125-128.

Sriussadaporn S, Pumchumpol W, Lertwattanarak R, Kunavisarut T. (2017). Efficacy of once-daily versus divided daily administration of low daily dosage (15 mg/day) of methimazole in the induction of euthyroidism in Graves' hyperthyroidism: A randomized controlled study. International Journal of Endocrinology, 2017, 2619695.

Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, ve ark. (2010). EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 37(11), 2218-2228. doi: 10.1007/s00259-010-1536-8.

van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. (2021). Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: A systematic review. European Journal of Endocrinology, 185(2), 219-229. doi: 10.1530/EJE-21-0077.

Williamson S, Greene SA. (2010). Incidence of thyrotoxicosis in childhood: A national population-based study in the UK and Ireland. Clinical Endocrinology (Oxford), 72(3), 358-363. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x.

Wood LC, Ingbar SH. (1979). Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. Journal of Clinical Investigation, 64(5), 1429-1436. doi: 10.1172/JCI109601.

Wiersinga WM. (2019). Graves' disease: Can it be cured? Endocrinology and Metabolism (Seoul), 34(1), 29-38. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.29.

Zaat AS, Derikx JPM, Zwaveling-Soonawala N, ve ark. (2021). Thyroidectomy in pediatric patients with Graves' disease: A systematic review of postoperative morbidity. European Thyroid Journal, 10(1), 39-51. doi: 10.1159/000511345.

PEDİYATRİK İŞİTME KAYIPLARI VE TEDAVİSİ

Aykut ÖZDOĞAN

- Kurum Bilgisi: Etlik Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0001-6460-3383
- Mail: aykut.ozd.92@gmail.com

GİRİŞ

İşitme duyusu çocukların dil, bilişsel ve sosyal gelişiminde kritik bir rol oynar. İşitmenin normal fizyolojisinden bahsettikten sonra işitme kayıplarına geçmek konuyu anlamak açısından daha doğru olacaktır. İşitmenin sağlanması için dışardan ses uyaranı sağlan kaynak olmalı. Ses dalgaları üretildikten sonra aurikulanın yapısı sayesinde dış kulak yoluna ve oradan timpanik membrana iletilmektedir. Timpanik membran sonrasında ses daldası iç kulak kemikçilerine ordan da oval pencere yoluyla iç kulağa iletilir. İç kulakta mekanik iletim kimsayal stimulusa dönüşerek koklear sinire iletilir. Koklear sinire ulaşan uyarı beyin koklear nukleuslara sonrasında talamusa ve son olarak sesin algılandığı işitme korteksine ulaşması ile olur. Bu normal iletimin herhangi bir yerinde oluşan patoloji işitme kaybına neden olmaktadır. Pediatrik işitme kaybı, doğuştan veya edinsel nedenlerle ortaya çıkabilir ve erken teşhis edilmediğinde çocuğun gelişiminde geri dönüşümsüz problemlere yol açabilir (Northern & Downs, 2014; Ching ve ark., 2018). Doğru tanı ve tedaviyle hastaların büyük bir kısmında önemli düzeyde fayda sağlanabilmektedir. Pediyatrik işitme kayıpları kalıtım açısından konjenital ve edinsel olarak iki alt gruba, işitme kaybı tipine göre sensörinorial işitme kaybı, iletim tipi işitme kaybı ve mikst tip işitme kaybı, dil edinilmesi zamanına göre prelingual ve postlingual olarak, tarafına göre tek taraflı ve bilateral olarak da ayrılmaktadır (Lieu ve ark., 2020; Van Wieringen ve ark., 2019). İşitme kaybının görülme zamanından özellikle değinmek gerekir. Prelingual dönemde olan işitme kayıpları dil öğrenilmesini etkilemektedir. Bu durumun en dramatik örnekleri prelingual dönemde olan ileri/çok ileri işitme kayıplı hastalar tedavi edilmediğinde/rehabilite edilmediğinde işitme/konuşma engelli bireyler olmaktadır. İşitme kaybı derecesi ise en güncel olarak Nothern ve Downs'un belirlediği şemaya göre derecelendirilmektedir(Tablo 1) (Northern & Downs, 2014). Yenidoğan işitme taraması(YDİT) ile konjenital işitme kayıplarının önemli bir kısmı tanı almaktadır. Yenidoğan işitme taraması tüm yeni doğanlara doğum sonrası taburcu olmadan yapılmaktadır. Yenidoğan işitme taraması sonuçları temel olarak geçti yada kaldı şeklinde raporlanmaktadır. Yenidoğanların testten geçmesi normal olmakta testten kalan yenidoğanların ise daha ayrıntılı testlerin yapılması için referans merkezlere yönlendirilmektedir. Hafif düzeyde konjenital işitme kaybı olan hastalar YDİT'de saptanmayabilir bu hastalar daha ileri yaşlarda sese tepkide azalma, okul başarısında azalma gibi bulgularla yakalanabilir(Lieu ve ark., 2020).

Tablo 1. Saf ses ortalamasına(dB HL) göre işitme kaybı derecelerinin sınıflandırılması

Kaybın derecesi	**Northern ve Downs işitme kaybı sınıflandırması**
Normal	≤ 15
Çok hafif	16 – 25
Hafif	26 - 30
Orta	30 – 50
İleri	51 – 70
Çok ileri	> 71

Konjenital işitme kayıpları genetik ve genetik olmayan olarak ayrılmaktadır. Konjenital olan işitme kayıplarında özellikle genetik olanlarda iyi bir aile anamnezi şarttır. YDİT ile saptanmış işitme kaybı olan çocukların işitme kaybı tipi de objektif testlerle değerlendirildikten sonra medikal tedavi yada rehabilitasyon tedavisi(işitme amplifikasyonu) yapılmalıdır(Önerci, 2021). İletim tipi işitme kaybı nedenlerinden çocuklarda en sık Efüzyonlu otitis media(EOM)'dır. Efüzyonlu otitis media tanım olarak enfektif bulgular olmadan orta kulakta efüzyon olmasıdır. Efüzyonlu otitis media'nın temel etyopatolojik nedenlerinden biri östaki disfonsiyonu ile orta kulak havalanmasının bozulması ve sekresyonlarının drenajının blokajı ile olmaktadır. Efüzyonlu otitis media çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülmektedir. EOM'un çocuklarda daha sık görülmesinin nedenleri arasında çocuklarda östaki tüpünün erişkine kıyasla daha kısa ve daha horizontal olması, damak deformiteleri, adenonoid vejetasyon ve Down sendromu gibi bazı kalıtsal hastalıklar bu durumun nedenlerin başında gelmektedir. Sensörinöral işitme kayıplarının nedeninin bulunması daha zor ve karmaşıktır. Daha önce belirtildiği gibi genetik ve genetik olmayan işitme kayıpları sensorinöral işitme kayıplarına neden olmaktadır(Önerci , 2021). Pediyatrik işitme kaybına neden olan durumların bir kısmı tablo 2'de gösterilmiştir. Anlattığımız patolojilerin çok büyük bir kısmı bilateral olarak görülmektedir. Tek taraflı işitme kaybı durumlarında genelde karşı kulağın normal olduğunda dil gelişimi ve bilişsel gelişim normale yakın olmaktadır. Tek taralı işitme kaybı durumunda ses lokalizasyonu için durumun tedavi edilmesi yada rehabilite edilmesi gerekmektedir. Tek taraflı iletim tipi işitme kayıplarında özellikle değinilecek durumlar dış kulak yolu atrezisi, dış kulak yolunda yabancı cisim ve buşon ile dış kulak yolunun tıkanmasıdır. Tek taraflı iletim tipi işitme kaybı durumunda altta yatan nedene göre cerrahi yada medikal

tedavi ile patoloji düzeltilebilir. Tek taraflı sensorinöral işitme kayıpları ise bazı iç kulak anomalileri ve işitme siniri hipoplazisi/aplazisi durumlarında görülmektedir. Tek taraflı sensorinöral durumunda işitme cihazı ile işitme rehabilitasyonu ile düzeltilebilir. Bu hastalardan özellikle koklear sinir aplazisi durumunda işitme cihazından fayda göremeyecekleri bilinmelidir. Tanısal testler ve tedavi yaklaşımlarına konunun ilerleyen kısımlarında daha ayrıntılı değinilecektir.

Tablo 2. Çocuklarda işitme kaybı nedenleri

Sensorinöral işitme kaybı		**İletim tipi işitme kaybı**
Genetik	**Genetik olmayan**	
Otozomal resesif sendromik hastalıklar(Usher, Pendred, Jervell-Lange-Nielsen sendromları)	Enfeksiyonlar(Toksoplazma, kızamıkçık, kabakulak, CMV, VZV, adenovirüs)	Otitis media(Efüzyonlu otitis media, Akut otitis media, Kronik otitis media)
Otozomal dominant sendromik hastalıklar(Wardenburg, Stickler, Treacher Collins sendromları)	Prematür doğum	Timpanik membran perforasyonu
X'e bağlı sendromik hastalıklar(Alport sendromu)	Hiperbilirübinemi	Dış kulak yolu patolojileri(atrezi, stenoz, buşon)
Multifaktöryel genetik bozukluklar(Goldenhar sendromu)	Anoksi-hipoksi	Orta kulak kemikçik patolojileri
İç kulak gelişim bozuklukları(Michel, Mondini, Schiebe, Alexander sendromu)	Kulak-kafa travmaları	Kulak-kafa travmaları
Non sendromik genetik bozukluklar	Ototoksik ilaç kullanımı	
Koklear sinir hipoplazisi/ aplazisi	Enfektif durumlar(menenjit, labirentir vb)	

Tanı yöntemleri

Pediyatrik işitme kaybının erken tanısı dil ve iletişim becerilerinin gelişimi açısından klinik öneme sahiptir. Pediyatrik işitme kaybı şüphesi olan hastada doğru ve tam kulak burun boğaz muayenesi önemlidir. Kulak

muayenesiyle aurikula-dış kulak yolu patolojileri(atrezi, mikrotia), buşon, dış kulak yolunda yabancı cisim, timpanik membran perforasyonu, akut otitis media ve efüzyonlu otitis media tanısı konulabilmektedir. Günümüzde kullanılan başlıca tanı yöntemleri şunlardır.

1. **Yenidoğan işitme tarama testleri:** Otoakustik Emisyonlar(OAE) ve işitsel beyin sapı yanıtları(ABR) testleri doğum sonrasındaki ilk günlerde işitme kaybının varlığını ve dercesinin belirlenmesinde kullanılar. Çocuğun dil gelişimi açısından bu testlerin yaygınlığı ve şüpheli durumların teyidi özellikle önemlidir(Lieu ve ark., 2020; Önerci, 2021).
2. **Davranışsal işitme testleri**: Oyun odyometrisi ve saf ses odyometrisi çocuklarda işitme düzeyini belirlemek için kullanılır. Bu testlerin en önemli dezavantajı çocuğun kooperasyonunu gerektirmesidir(Lieu ve ark., 2020; Önerci, 2021).
3. **Görüntüleme yöntemleri:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle orta kulak ve iç kulağın anatomisini değerlendirmek için kullanılar. Bilgisayarlı tomografi daha çok dış kulak yolu kanalı, orta kulak kemikçikleri ve iç kulak kemik labirentinin değerlendirilmesi için ideal tetkiktir. Manyetik rezonans görüntülemede ise orta kulak yumuşak doku patolojileri, iç kulak membranöz labirentin ve vestibülokoklear ve fasiyal sinir özellikle değerlendirilir(Lieu ve ark., 2020; Önerci, 2021).

Tedavi Yaklaşımları

İşitme kaybı tipine göre tedavi yaklaşımı değişmesinden dolayı işitme kaybının tipinin ve kaybın derecesinin belirlenmesi önemlidir. Temel tedavi yaklaşımlarından bahsedildikten sonra belli önemli durumlar hakkında da bilgi verilecektir.

1. **İşitme cihazları(İşitme rehabilitasyonu):** İşitme cihazları eksternal sesi amplifiye ederek timpanik membrane oradan da orta kulağa ileten aletlerdir. Işitme cihazlarının kullanılabilmesi için hastanın açık bir dış kulak yolu, sesin iletileceği orta/iç kulak, işitme siniri ve sonrasında fonksiyonel koklear nükleuslar ile işitme korteksinin olmasıdır. Bu durumlardan işitme cihazı kullanılmayacağı durumlar arasında dış kulak yolu atrezisi ve koklear sinir aplazisi kulak burun boğaz doktorları tarafından

özellikle tanınması gereken durumlardır. Teknolojinin gelişmesiyle çok fazla özelliği olan ve temelde kulak içi, kanal içi ve kulak arkası olarak kullanılan farklı tipleri vardır. Ideal kullanım alanı sensorial işitme kayıpları olsada anatomik olarak kullanmaya engel durum yoksa iletim tipi işitme kayıplarında da fayda sağlamaktadır. Erken yaşta işitme kaybı tanısı alıp cihaz kullanan hastalarsa dil gelişimi ve sosyal becerileri akranlarına eş olabilmektedir(Van Hirtum ve ark., 2023). Bu işitme cihazları dışında kemik yolu işitme cihazları da bulunmaktadır. Kemik yolu işitme cihazları uyaranı dışardan alıp amplifiye ettikten sonra kafatası kemikleri ile(temporal yadaparyetal kemik) direk iç kulağa iletilmesiyle sağlanır. Kemik yolu işitme cihazı endikasyonları normal işitme cihazı kullanamayacak düzeyde dış kulak yolu stenozu yada atrezi durumunda kullanılır. Bir diğer endikasyonu ise cerrahi ile düzeltilemeyecek orta ve üzerindeki iletim tipi işitme kayıpları durumunda da kemik yolu işitme cihazları özellikle etkili tedavi seçeneğidir.

2. **Koklear implant:** İleri düzeyde sensorinöral işitme kaybı olup işitme cihazından fayda göremeyen hastalarda etkili tedavi seçeneğidir. İç kulağa yerleştirilen iç parcası ve postauriküler cilt üzerine yerleştirilen dışardan sesi alıp iç parçaya ileten dış parçadan oluşur. Koklear implant iç parçası ses dalgalarından aldığı iletiyi direk koklear sinire iletir. Koklear implant yapılan hastaların özellikle odyologların yakın takibiyle dil gelişimi kendi akranlarını yakalamaktadır(Sennaroğlu&Bajin, 2017; Sharma ve ark., 2009).

3. **Diğer cerrahi müdahaleler:** İletim tipi işitme kaybı olup muayenesinde orta kulakta efüzyon görülmesi durumunda ventitasyon tüp tatbiki patolojinin ve işitme kaybının düzeltilmesini sağlar(Önerci , 2021; Rosenfeld ve ark., 2016). Dış kulak yolu atrezisi nadir görülen ve iletim tipi işitme kaybına neden olan konjenital bir durumdur. Cihaz kullanımına uygun dış kulak yolu olmaması nedeniyle hastalara işitme cihazı önerilemez. Tedavisi kemiğe implante işitme cihazlarıyla bazı endikasyonu olan hastalarda cerrahi ile atrezik alanın açılması da yapılabilir. Dış kulak tolu atrezi durumunda bazen orta kulak gelişim patolojileri de görülebilmektedir. Dış kulak yolu patolojisi olan hastaların bilgisayarlı tomografi ile orta kulağın değerlendirilmesi sağlanır.

Orta kulak gelişiminin, havalanmasının, kemikçiklerin anatomisinin, fasiyal sinirin anatomisinin ve oval-yuvarlak pencere yerleşimi özellikle değerlendirilir. Orta kulak gelişim patolojisi olduğunda dış kulak yolu açılma işleminin başarı şansı azalmakla birlikte komplikasyon riski artmaktadır(Önerci, 2021). Koklear sinir aplazisi durumunda da işitme cihazı fayda sağlamayacaktır. Bu durumda aplazik koklear sinir patolojisinin bypass edilmesini ve direk koklear sinirlerin uyarılmasını sağlayan beyin sapı implantları cerrahi olarak yerleştirilmelidir. Bu cerrahi kulak burun boğaz ve beyin cerrahisi uzmanlarının birlikte çalışmasıyla yapılabilmektedir. Beyin sapı vital yapıların yoğun bulunduğu yer olması nedeniyle cerrahinin olası riskleri de artmaktadır. Beyin sapı implantı yapılan hastalar kulak burun boğaz uzmanı, odyologların ve dil konuşma terapistlerinin yakın takibiyle belirgin fayda görmektedir(Sennaroğlu&Bajin, 2017). Çocuklarda dış kulak yolunda yabancı cisim konulması da görülmektedir ve çoğunlukla tek taraflı olmaktadır. Muayene esnasında yabancı cisim çıkarılabilmekle birlikte bazen genel anestezi altında cerrahi olarak yabancı cisim çıkarılabilir.

4. **Konuşma ve dil terapisi:** İşitme kaybı olan çocuklarda özellikle dil gelişim zamanında etkilenmeleri durumunda konuşma ve dil terapisinden belirgin düzeyde fayda görürler. (Borre ve ark., 2023; Önerci , 202; Ching ve ark., 2018).

SONUÇ

Pediyatrik işitme kaybının erken teşhisi ve uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanması çocukların dil, bilişsel ve sosyal gelişimleri açısından önem taşımaktadır. Yenidoğan işitme tarama programlarının yaygınlaştırılması, uygun işitme cihazı veya koklear implant uygulamaları ile işitme kaybı olan çocukların tanısının konulması ve yaşam kalitelerinin artttırılması mümkündür. Pediyatrik işitme kaybı hastalarında işitme kaybının tipinin, tarafının ve derecesinin belirlenmesi tedavi ve takibini belirlemektedir. Bu konularda çocuk doktorları, kulak burun boğaz uzmanları ve odyologların iletişimi özellikle önem arzetmektedir.

KAYNAKLAR

Borre ED, Kaalund K, Frisco N, et al. The Impact of Hearing Loss and Its Treatment on Health-Related Quality of Life Utility: a Systematic Review with Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2023;38(2):456-479. doi:10.1007/s11606-022-07795-9

Ching TYC, Dillon H, Leigh G, Cupples L. Learning from the Longitudinal Outcomes of Children with Hearing Impairment (LOCHI) study: summary of 5-year findings and implications. *Int J Audiol*. 2018;57(sup2):S105-S111. doi:10.1080/14992027.2017.1385865

Önerci M. (2021) Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi/Otoloji(2.baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.

Lieu JEC, Kenna M, Anne S, Davidson L. Hearing Loss in Children: A Review. *JAMA*. 2020;324(21):2195-2205. doi:10.1001/jama.2020.17647

Northern, J. L., & Downs, M. P. (2014). *Hearing in Children* (6th ed.). Plural Publishing.

Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(1 Suppl):S1-S41. doi:10.1177/0194599815623467

Sennaroğlu L, Bajin MD. Classification and Current Management of Inner Ear Malformations. *Balkan Med J*. 2017;34(5):397-411. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0367

Sharma A, Nash AA, Dorman M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. *J Commun Disord*. 2009;42(4):272-279. doi:10.1016/j.jcomdis.2009.03.003

Van Hirtum T, Somers B, Dieudonné B, Verschueren E, Wouters J, Francart T. Neural envelope tracking predicts speech intelligibility and hearing aid benefit in children with hearing loss. *Hear Res*. 2023;439:108893. doi:10.1016/j.heares.2023.108893

Van Wieringen A, Boudewyns A, Sangen A, Wouters J, Desloovere C. Unilateral congenital hearing loss in children: Challenges and potentials. *Hear Res*. 2019;372:29-41.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HEMATÜRİ VE PROTEİNÜRİ

Hülya Gözde ÖNAL

- Kurum Bilgisi: Çocuk Nefrolojisi Bölümü, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3691-0933
- Mail: drhulyagozde@hotmail.com

1. GİRİŞ

Hematüri ve proteinüri, çocukluk çağında sık görülen üriner anormallikler arasında yer almakta ve pediatrik nefrolojiye başvuruların önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Genellikle rutin idrar analizi sırasında tespit edilen bu durumlar, bazen benign ve geçici olabilirken, bazen de altta yatan ciddi renal veya sistemik hastalıklara işaret edebilir (Lunn & Forbes, 2012; Viteri & Reid-Adam, 2018).

Hematüri, idrarda kırmızı kan hücrelerinin (KKH) varlığıyla tanımlanır ve mikroskopik veya makroskopik olmak üzere ikiye ayrılır. Mikroskopik hematüri (MiH), genellikle asemptomatik olup okul çağı çocuklarında sık tespit edilir. Makroskopik hematüri (MaH) ise idrarın gözle görülür şekilde kırmızı veya kahverengi renkte olmasıdır ve acil değerlendirme gerektirir (Horváth ve ark., 2022; Dodge ve ark., 1976). Hematüri, glomerüler nedenler (IgA nefropatisi, post-enfeksiyöz glomerülonefrit, Alport sendromu) veya ekstraglomerüler nedenler (idrar yolu enfeksiyonları, nefrolitiyazis, travma) kaynaklı olabilir (Kher & Moxey-Mims, 2017; Blaine, 2016).

Proteinüri, idrarda normalden fazla protein bulunması durumudur ve glomerüler, tübüler veya aşırı protein üretimi kaynaklı olabilir. Geçici proteinüri genellikle ateş, enfeksiyon veya yoğun fiziksel aktivite gibi durumlarla ilişkilidir ve kendiliğinden düzelebilir. Ortostatik proteinüri, uzun süre ayakta kalma ile ilişkilidir ve genellikle benign karakterdedir. Sabit proteinüri ise glomerüler bazal membran bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkar ve ileri değerlendirme gerektirir (Leung ve ark., 2017; Yap & Shenoy, 2022).

Nefrotik düzeyde proteinüri, idrarda protein/kreatinin oranının 300 mg/mmol'ü aştığı durumlardır ve genellikle nefrotik sendromun bir belirtisidir. Hematüri ve proteinüri genellikle benign olabilse de, bazı vakalar ciddi renal patolojilere işaret edebilir. Proteinüri ile birlikte hematüri varlığı, glomerüler hastalıklara işaret edebilir ve böbrek biyopsisi gerektirebilir (Godse ve ark., 2024; Horváth ve ark., 2023).

Hematüri ve proteinüri, çocukluk çağında sık rastlanan idrar anormalliklerindendir. Hematüri, okul çağı çocuklarında %0.5-2 oranında görülürken, makroskopik hematüri daha nadir olup %0.13 oranında bildirilmektedir (Dodge ve ark., 1976; Horváth ve ark., 2023). Erkek çocuklarda, özellikle 3 yaş üstünde, hematüri prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Kher & Moxey-Mims, 2017).

Proteinüri ise idrar taramalarında %5-15 oranında tespit edilmektedir. Bu vakaların çoğu geçici veya benign karakterdedir. Ortostatik proteinüri

çocukların %2-5'inde görülürken, sabit proteinüri daha nadirdir ve kronik böbrek hastalığı ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür (Horváth ve ark., 2023; Blaine, 2016).

2. Hematüri

2.1. Sınıflandırma

Mikroskobik ve Makroskobik Hematüri

Mikroskobik Hematüri (MiH) Mikroskobik hematüri, idrarın gözle normal görünmesine karşın, mikroskopla incelendiğinde her büyük büyütme alanında (HPF) beş veya daha fazla kırmızı kan hücresinin bulunması ile tanımlanır. Genellikle asemptomatik olup, rutin taramalar sırasında tesadüfen tespit edilir (Horváth ve ark., 2023).

Makroskobik Hematüri (MaH) Makroskobik hematüri, idrarın kırmızı, pembe veya kahverengi renkte görünmesi durumudur ve acil tıbbi değerlendirme gerektirir. Glomerüler kaynaklı hematüri genellikle "çay" veya "kola" renginde olup proteinüri ve kırmızı kan hücresi silendirleri ile birlikte olabilir. Ekstraglomerüler nedenler ise parlak kırmızı idrar ile karakterizedir ve enfeksiyonlar, taş hastalıkları veya travma gibi durumlarla ilişkilidir (Kher & Moxey-Mims, 2017).

Persistan ve Geçici Hematüri

Persistan Hematüri Persistan hematüri, birden fazla idrar analizinde sürekli olarak kırmızı kan hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Bu durum genellikle glomerüler hastalıklar ile ilişkilidir (Horváth ve ark., 2023).

Geçici Hematüri Fiziksel aktivite, enfeksiyon, travma veya ateş gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan ve kendiliğinden düzelebilen hematüridir (Dodge ve ark., 1976).

Kaynaklarına Göre Sınıflandırma

Glomerüler Hematüri Glomerüler hematüri, bazal membran hasarına bağlı olarak ortaya çıkar ve dismorfik kırmızı kan hücreleri ile karakterizedir. IgA nefropatisi, Alport sendromu ve lupus nefriti gibi hastalıklar bu grupta yer alır (Horváth ve ark., 2023).

Ekstraglomerüler Hematüri Ekstraglomerüler hematüri, genellikle parlak kırmızı renkte olup, idrar yolu enfeksiyonları, taşlar ve travmalarla ilişkilidir. Bu vakalarda izomorfik kırmızı kan hücreleri bulunur ve proteinüri genellikle yoktur (Godse ve ark., 2024).

Kırmızı Kan Hücrelerinin Morfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırma

Dismorfik Kırmızı Kan Hücreleri Glomerüler hastalıkların spesifik bir göstergesidir ve glomerüler bazal membran hasarının belirtisi olarak kabul edilir (Horváth ve ark., 2023).

İzomorfik Kırmızı Kan Hücreleri Genellikle ekstraglomerüler hematüri ile ilişkilidir ve normal şeklini koruyan kırmızı kan hücrelerinden oluşur. Enfeksiyonlar, nefrolitiyazis ve travmalar bu gruba girer (Kher & Moxey-Mims, 2017).

2.2. Etiyoloji

Hematüri, çocukluk çağında glomerüler ve ekstraglomerüler nedenlerden kaynaklanabilir. Hematürinin etiyolojisi, enfeksiyonlardan genetik hastalıklara, travmadan metabolik bozukluklara kadar geniş bir yelpazede yer alır (Lunn & Forbes, 2012; Horváth ve ark., 2023).

Glomerüler Nedenler

- **IgA nefropatisi**, çocukluk çağında glomerüler hematürinin en sık nedenlerinden biridir. Bu durum, sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkan epizodik makroskobik hematüri ile kendini gösterir. İmmünoglobulin A (IgA) birikimleri, glomerüler bazal membran yapısında hasar oluşturarak kırmızı kan hücrelerinin idrara geçişine neden olur. Çocuklarda mikroskobik veya makroskobik hematüri atakları bu hastalıkta yaygındır ve tanı genellikle biyopsi ile doğrulanır (Yap & Shenoy, 2022; Kher & Moxey-Mims, 2017).
- **Alport sendromu**, tip IV kollajen genlerinde mutasyon sonucu oluşan kalıtsal bir hastalıktır ve glomerüler hematüriye yol açan önemli bir genetik neden olarak tanımlanır. Mikroskobik hematüri genellikle kalıcıdır ve ileri yaşlarda proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile komplike olabilir. İşitme kaybı ve göz anormallikleri gibi ekstra renal belirtilerle de kendini gösterebilir, bu nedenle erken tanı önemlidir (Horváth ve ark., 2023; Blaine, 2016).
- **Post-enfeksiyöz glomerülonefrit (PIGN)**, streptokok enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkan akut glomerülonefrit formudur. Çocuklarda sık görülen bu hastalık, makroskobik hematüri, proteinüri ve hipertansiyon ile karakterizedir. Hastalarda idrar genellikle "çay" veya "kola" renginde olur. Tedavi edilmeyen PIGN vakalarında kronik böbrek yetmezliği gelişme riski bulunur (Godse ve ark., 2024; Dodge ve ark., 1976).

- **Lupus nefriti**, sistemik lupus eritematozusun (SLE) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Genellikle hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve azalmış böbrek fonksiyonları ile birlikte görülür. Glomerüler immün kompleks birikimleri hastalığın tipik özelliğidir ve tedavi genellikle immünsüpresif ilaçlarla yapılır (Yap & Shenoy, 2022).
- **İnce bazal membran hastalığı**, iyi huylu bir glomerüler hastalıktır ve genetik bir bozukluk olarak tanımlanır. Persistan mikroskobik hematüriye neden olabilir ancak genellikle böbrek fonksiyonlarını etkilemez ve ilerleme göstermeyen bir seyir izler (Horváth ve ark., 2023).

Ekstraglomerüler Nedenler

- **İdrar yolu enfeksiyonları (İYE)**, hematürinin en yaygın ekstraglomerüler nedenlerinden biridir. Alt üriner sistem enfeksiyonları genellikle dizüri, sık idrara çıkma ve suprapubik ağrı gibi semptomlarla birlikte görülür, özellikle kız çocuklarında daha sık ortaya çıkar ve genellikle mikroorganizmaların mesane duvarını kolonize etmesiyle meydana gelir (Kher & Moxey-Mims, 2017; Godse ve ark., 2024).
- **Nefrolitiyazis**, böbrek ve üreter taşlarının neden olduğu mekanik travma sonucu gelişen bir diğer yaygın ekstraglomerüler hematüri nedenidir. Genellikle şiddetli yan ağrısı (renal kolik) ve makroskobik hematüri ile kendini gösterir (Dodge ve ark., 1976).
- **Travma**, çocuklarda hematürinin sık görülen bir nedenidir. Spor yaralanmaları, düşmeler veya kazalar sonucu üriner sistemde mekanik hasar meydana gelebilir. Bu durumlar, genellikle makroskobik hematüri ile ilişkilidir (Lunn & Forbes, 2012).
- **Tümörler**, nadir ancak ciddi hematüri nedenlerindendir. Özellikle Wilms tümörü veya mesane tümörleri gibi neoplazmlar, ağrısız makroskobik hematüri ile kendini gösterebilir. Genellikle ileri görüntüleme ve biyopsi ile doğrulanır (Godse ve ark., 2024).
- **Hiperkalsiüri**, idrarda yüksek kalsiyum konsantrasyonu nedeniyle üriner sistemde tahrişe ve mikroskobik hematüriye yol açabilir, genellikle ağrısızdır. Tanı idrarda kalsiyum/kreatinin oranının ölçülmesiyle konulur ve diyet değişiklikleri veya medikal tedavi ile yönetilebilir (Blaine, 2016)
- **Anatomik anomaliler**, hematürinin önemli nedenleri arasında yer alır. Özellikle vezikoüreteral reflü (VUR) gibi doğumsal anomaliler, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve hematüri ile ilişkilidir. Genellikle ultrasonografi veya voiding sistoüretrografi (VCUG) ile teşhis edilir ve cerrahi veya konservatif yaklaşımlarla tedavi edilir (Yap & Shenoy, 2022).

2.3. Klinik Bulgular ve Değerlendirme

Hematürinin klinik yönetiminde, altta yatan nedenin doğru belirlenmesi ve potansiyel ciddi hastalıkların zamanında tanınması kritik öneme sahiptir (Lunn & Forbes, 2012; Horváth ve ark., 2023; Blaine, 2016). Mikroskobik hematüri genellikle asemptomatiktir ve rutin idrar analizleri sırasında tespit edilir. Çocuklarda sık görülen bu durum çoğunlukla benign olup enfeksiyonlar, egzersiz veya ateş gibi geçici nedenlerle ilişkilidir (Kher & Moxey-Mims, 2017). Ancak kalıcı mikroskobik hematüri, glomerüler hastalığın erken bir belirtisi olabilir. Mikroskopik incelemede dismorfik kırmızı kan hücrelerinin bulunması glomerüler bir patolojiyi düşündürür. Proteinüri ve hipertansiyon gibi ek bulgularla birlikte olması, ciddi bir böbrek hastalığını işaret eder ve ileri değerlendirme gerektirir (Horváth ve ark., 2023).

Makroskobik hematüri, idrarın kırmızı, pembe veya kahverengi renkte olması ile kendini gösterir ve ailelerde ciddi endişeye yol açar (Lunn & Forbes, 2012). Glomerüler kökenli hematüri genellikle "çay" veya "kola" renginde idrar ile karakterizedir ve proteinüri kırmızı kan hücresi silendirleri ile birlikte görülür (Godse ve ark., 2024). Buna karşılık, parlak kırmızı idrar ekstraglomerüler nedenlere işaret eder ve idrar yolu enfeksiyonları, taşlar veya travma gibi durumlarla ilişkilidir. Yan ağrısı veya karın ağrısı gibi lokalize semptomlar taş veya enfeksiyon gibi ekstraglomerüler nedenleri düşündürürken, ödem, hipertansiyon veya sistemik semptomlar daha çok glomerüler nedenlerle ilişkilidir (Blaine, 2016). Lupus nefriti gibi hastalıklarda deri döküntüleri ve artrit gibi sistemik bulgular gözlemlenebilirken, Alport sendromu gibi genetik hastalıklar işitme kaybı veya göz anomalileri ile birlikte ortaya çıkabilir (Horváth ve ark., 2023).

Hematüri başlangıcı, süresi, tetikleyici faktörleri ve eşlik eden semptomları değerlendirilmelidir (Kher & Moxey-Mims, 2017). Üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişen hematüri IgA nefropatisini düşündürürken, egzersiz sonrası ortaya çıkan hematüri genellikle benign bir duruma işaret eder (Yap & Shenoy, 2022). Aile öyküsü de önemli olup, Alport sendromu veya ince bazal membran hastalığı gibi genetik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır (Horváth ve ark., 2023). Fizik muayene sırasında ödem, hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte hematüri glomerüler bir patolojiyi düşündürürken, yan ağrısı veya suprapubik hassasiyet taş veya enfeksiyon gibi ekstraglomerüler nedenlere işaret edebilir (Godse ve ark., 2024).

Laboratuvar testleri, hematürinin kaynağını belirlemek için önemli bir role sahiptir (Lunn & Forbes, 2012). İdrar analizi ile kırmızı kan hücrelerinin sayısı ve morfolojisi değerlendirilir. Dismorfik kırmızı kan hücreleri glomerüler bir patolojiyi işaret ederken, izomorfik hücreler ekstraglomerüler

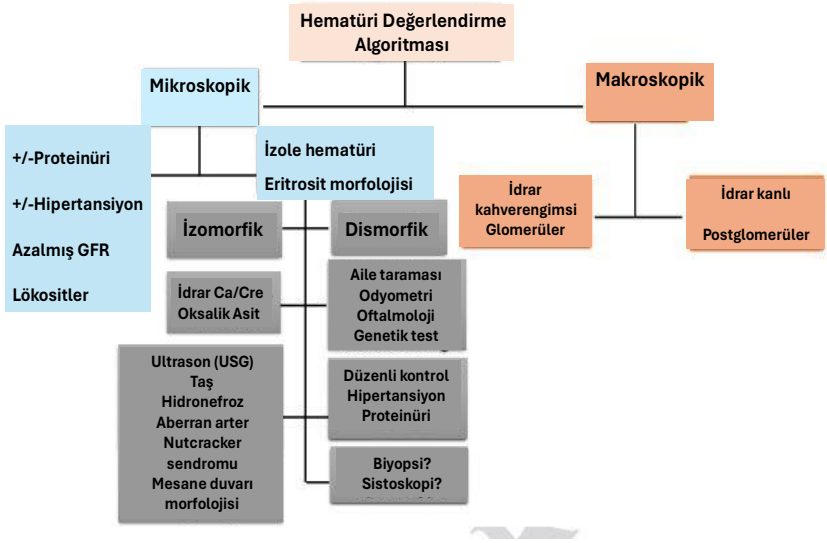
nedenlerle ilişkilidir (Horváth ve ark., 2023). Proteinüri varlığı, glomerüler kökenli hematüriyi destekler. İdrar kültürü, enfeksiyon varlığını dışlamak için gereklidir. Ayrıca serum kreatinin, üre ve elektrolit düzeyleri böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır (Yap & Shenoy, 2022).

Görüntüleme yöntemleri; taşlar, tümörler veya anatomik anomaliler gibi ekstraglomerüler nedenleri belirlemek için gereklidir (Dodge ve ark., 1976). Ultrasonografi, böbrek ve mesane yapısını incelemek için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (Blaine, 2016). Daha ayrıntılı değerlendirme gerektiğinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Voiding sistoüretrografi (VCUG), vezikoüreteral reflü gibi doğumsal anomalileri tespit etmek için uygulanır (Godse ve ark., 2024).

Kalıcı hematürisi olan hastalar için ileri değerlendirme gerekebilir (Horváth ve ark., 2023). Glomerüler hastalık şüphesi durumunda böbrek biyopsisi, kesin tanı koymak ve tedavi planını belirlemek için önemli bir tanı yöntemidir (Yap & Shenoy, 2022). Özellikle lupus nefriti veya IgA nefropatisi gibi hastalıklarda biyopsi, histopatolojik inceleme ile prognoz hakkında bilgi sağlayabilir (Kher & Moxey-Mims, 2017).

2.4. Tanı ve Yönetim

Çocuklarda hematürinin yönetiminde temel amaç, potansiyel olarak ciddi hastalıkları tespit etmek ve erken müdahale ile komplikasyonları önlemektir (Lunn & Forbes, 2012; Horváth ve ark., 2023)(Şekil 1).



Şekil 1: Çocukluk Çağında Hematüri Sınıflandırmasında Tanısal Yaklaşım

Tanı

Hematürinin tanısı, dikkatli bir öykü alma, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemleriyle konulur. Tanı sürecinde ilk adım, hematürinin başlangıç zamanı, süresi, eşlik eden semptomlar ve tetikleyici faktörler hakkında bilgi edinmektir. Örneğin, üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişen hematüri, IgA nefropatisini düşündürürken; egzersiz sonrası hematüri genellikle benign bir durumu işaret eder. Ailede Alport sendromu veya ince bazal membran hastalığı gibi genetik hastalık öyküsü varsa, kalıtsal bir neden dikkate alınmalıdır (Kher & Moxey-Mims, 2017; Horváth ve ark., 2023).

Fizik muayene, hematürinin olası nedenlerini değerlendirmek için önemlidir. Ödem ve hipertansiyon glomerüler patolojileri işaret ederken; yan ağrısı, suprapubik hassasiyet veya dizüri gibi bulgular, ekstraglomerüler nedenleri düşündürür. Sistemik belirtiler, lupus nefriti veya Alport sendromu gibi durumların tanısında yardımcı olabilir (Godse ve ark., 2024; Blaine, 2016). İdrar analizi, hematürinin tanısında temel bir araçtır. Mikroskopik incelemede dismorfik kırmızı kan hücreleri glomerüler patolojiyi, izomorfik kırmızı kan hücreleri ise ekstraglomerüler nedenleri işaret eder. Proteinüri varlığı glomerüler bir hastalığı destekler. Ayrıca idrar kültürü, enfeksiyonu dışlamak için yapılmalıdır. Serum kreatinin, üre ve elektrolit düzeyleri böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemlidir. Tam kan sayımı ve C3, C4 gibi tamamlayıcı protein seviyeleri, glomerüler hastalıkların ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir (Yap & Shenoy, 2022; Horváth ve ark., 2023).

Görüntüleme, anatomik anormalliklerin, taşların veya tümörlerin tespitinde önemlidir. İlk basamak görüntüleme yöntemi genellikle ultrasonografidir. Daha ayrıntılı değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Voiding sistoüretrografi (VCUG), vezikoüreteral reflü gibi doğumsal anomalilerin tanısında tercih edilir (Dodge ve ark., 1976). Glomerüler hematüri vakalarında ve kalıcı proteinüri ile birlikte olan durumlarda, böbrek biyopsisi kesin tanı koymak için gereklidir (Yap & Shenoy, 2022; Horváth ve ark., 2023).

Yönetim

Hematürinin yönetimi, altta yatan nedenin tedavisine odaklanır ve hematürinin tipine, süresine ve eşlik eden bulgulara göre değişir. Egzersiz veya enfeksiyon sonrası gelişen geçici hematüri genellikle benign bir seyir izler ve tedavi gerektirmez (Blaine, 2016; Lunn & Forbes, 2012). İdrar yolu

enfeksiyonları durumunda, hematürinin yönetimi uygun antibiyotik tedavisini içerir. Enfeksiyonun tekrarını önlemek için altta yatan bir neden, örneğin vezikoüreteral reflü, araştırılmalıdır (Kher & Moxey-Mims, 2017).

Glomerüler nedenlere bağlı hematürinin tedavisi, altta yatan patolojiye göre değişir. Örneğin, lupus nefriti gibi immünolojik hastalıklarda kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar kullanılabilir. IgA nefropatisinde antihipertansif tedavi ve proteinüriyi azaltmaya yönelik ACE inhibitörleri veya ARB'ler tercih edilebilir (Yap & Shenoy, 2022; Godse ve ark., 2024). Taş varlığında, taşın boyutu ve yeri tedaviyi belirler. Küçük taşlar genellikle konservatif tedavi ile düşürülebilirken, büyük taşlar cerrahi veya endoskopik müdahale gerektirebilir. Vezikoüreteral reflü veya diğer anatomik anormallikler cerrahi düzeltme gerektirebilir (Dodge ve ark., 1976; Horváth ve ark., 2023). Alport sendromu gibi genetik hastalıklar için spesifik bir tedavi olmamakla birlikte, böbrek yetmezliği gelişimini yavaşlatmak için proteinüri kontrolü ve hipertansiyon tedavisi uygulanır. Gerekirse, hastanın renal replasman tedavisine hazırlanması planlanmalıdır (Horváth ve ark., 2023).

3. Proteinüri

3.1. Sınıflandırma

Proteinüri, idrarda anormal miktarda protein bulunması durumu olarak tanımlanır.Normal şartlarda, glomerüller proteinlerin filtrasyonunu sınırlayarak, idrar yoluyla minimal protein kaybı sağlar. Sağlıklı bireylerde, günlük protein kaybı genellikle 100 mg/m²'yi geçmez ve bu değer çocuklarda daha düşük olabilir. Proteinüri, glomerüler veya tübüler fonksiyon bozukluklarından kaynaklanabilir ve genellikle idrar analizlerinde tesadüfen tespit edilir (Blaine, 2016; Leung ve ark., 2017; Kher & Moxey-Mims, 2017) . Proteinüri; süresine, kaynağına ve miktarına göre sınıflandırılabilir (Yap & Shenoy, 2022).

Süresine Göre Proteinüri

Geçici (Transient) Proteinüri: Geçici proteinüri, çocuklarda sıkça görülen, genellikle klinik önemi olmayan bir durumdur. Ateş, enfeksiyon, yoğun fiziksel aktivite, stres veya dehidratasyon gibi geçici faktörlere bağlı olarak gelişir. Bu tür proteinüri, çoğu zaman kendiliğinden düzelir ve tedavi gerektirmez (Dodge ve ark., 1976; Blaine, 2016).

Ortostatik Proteinüri: Ortostatik proteinüri, ayakta durma sırasında idrarda protein artışı ile karakterize benign bir durumdur. Genellikle ergenlik

çağındaki sağlıklı bireylerde görülür ve herhangi bir klinik belirtiye neden olmaz. Ortostatik proteinüri tanısı, sabah ilk idrar örneğinde protein/kreatinin oranının normal olması ve gündüz örneklerinde protein artışının gözlenmesi ile konur. Bu durum genellikle iyi huylu seyreder ve uzun dönem böbrek fonksiyonlarını etkilemez (Leung ve ark., 2017; Kher & Moxey-Mims, 2017).

Kalıcı (Persistan) Proteinüri: Kalıcı proteinüri, birden fazla idrar örneğinde sürekli olarak protein bulunması durumudur ve genellikle glomerüler veya tübüler bir patolojiyi işaret eder. Persistan proteinüri, nefrotik sendrom, glomerülonefrit veya kronik böbrek hastalığı gibi ciddi durumlarla ilişkilendirilebilir. Altta yatan hastalığın tanısı için böbrek fonksiyon testleri, ultrasonografi ve gerektiğinde böbrek biyopsisi yapılması önerilir (Yap & Shenoy, 2022; Horváth ve ark., 2023).

Kaynağına Göre Proteinüri

Glomerüler Proteinüri: Glomerüler proteinüri, glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Glomerüler proteinüride, genellikle albümin kaybı ön plandadır ve bu durum nefrotik sendrom gibi glomerüler hastalıklarda belirgindir. Protein/kreatinin oranının >300 mg/mmol olması nefrotik düzeyde proteinüriyi ifade eder. IgA nefropatisi, minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gibi hastalıklar glomerüler proteinüriye örnek olarak verilebilir (Blaine, 2016; Kher & Moxey-Mims, 2017).

Tübüler Proteinüri: Tübüler proteinüri, proksimal tübüllerin düşük moleküler ağırlıklı proteinleri reabsorbe edememesi sonucu gelişir. Bu durum genellikle tübüler hasar veya disfonksiyonu olan hastalarda görülür. Tübüler proteinüriye neden olan hastalıklar arasında Fanconi sendromu, akut tübüler nekroz ve interstisyel nefrit bulunmaktadır. Bu tip proteinüri genellikle düşük düzeyde protein kaybı ile ilişkilidir ve idrar analizinde düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artışı ile doğrulanır (Yap & Shenoy, 2022; Leung ve ark., 2017).

Aşırı Protein Üretimi Kaynaklı Proteinüri: Dolaşımdaki proteinlerin aşırı üretimi nedeniyle oluşan proteinüri, genellikle multipl miyelom gibi hastalıklarda görülür. Çocuklarda nadir olmakla birlikte, immünoglobulinlerin artışı ile ilişkili durumlar, özellikle enfeksiyon veya inflamasyon süreçlerinde gözlenebilir. Bu durum, spesifik laboratuvar testleri ile değerlendirilir (Blaine, 2016).

Miktarına Göre Proteinüri

Minimal Proteinüri: Minimal proteinüri, genellikle benign durumlarla ilişkilidir ve günlük protein kaybı 100 mg/m²'nin altındadır. Bu durum sıklıkla geçici nedenlerden kaynaklanır ve tedavi gerektirmez (Kher & Moxey-Mims, 2017).

Subnefrotik Proteinüri: Subnefrotik proteinüri, protein/kreatinin oranının 50-300 mg/mmol arasında olduğu durumlardır. Genellikle glomerüler hastalıkların erken evresinde görülür ve yakından izlenmesi gereklidir (Yap & Shenoy, 2022).

Nefrotik Düzeyde Proteinüri: Nefrotik düzeyde proteinüri, protein/kreatinin oranının >300 mg/mmol olduğu durumları ifade eder. Nefrotik sendromun tipik bir belirtisi olan bu durum, masif protein kaybı, hipoproteinemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Nefrotik düzeyde proteinüri, ciddi bir glomerüler patolojiyi gösterir ve genellikle immünsüpresif tedavi gerektirir (Blaine, 2016; Leung ve ark., 2017).

3.2. Etiyoloji

Proteinüri, çocuklarda böbrek ve üriner sistem patolojilerinin önemli bir bulgusu olup, altta yatan nedenlerin çeşitliliği açısından geniş bir yelpazeye sahiptir. Proteinürinin etiyolojisi genellikle **glomerüler**, **tübüler**, veya **aşırı protein üretimine bağlı** nedenler olarak sınıflandırılır. Ayrıca, geçici ve benign durumlarla ilişkilendirilebileceği gibi, kalıcı ve ciddi hastalıkların bir belirtisi de olabilir (Blaine, 2016; Kher & Moxey-Mims, 2017).

Glomerüler Nedenler

Glomerüler proteinüri, genellikle glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğinde bir bozukluk sonucu oluşur. Glomerüler nedenler arasında şunlar yer alır:

- **Minimal Değişiklik Hastalığı (Minimal Change Disease, MCD):** Minimal değişiklik hastalığı, çocuklarda nefrotik sendromun en yaygın nedenidir. Bu durum, masif protein kaybı ve nefrotik düzeyde proteinüri ile karakterizedir. Glomerüler podositlerde yapısal değişiklikler, albümin gibi proteinlerin idrara sızmasına neden olur. Çoğu durumda, steroid tedavisi ile iyi yanıt alınır (Yap & Shenoy, 2022; Blaine, 2016).
- **Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS):** FSGS, glomerüllerde fokal ve segmental skar oluşumu ile karakterize edilen bir hastalıktır.

Çocuklarda nefrotik sendromun önemli bir nedeni olup, tedaviye dirençli vakalarda kronik böbrek hastalığına ilerleyebilir. FSGS'nin patogenezi, podosit hasarı ve glomerüler filtrasyon bariyerindeki disfonksiyona bağlıdır (Kher & Moxey-Mims, 2017).

- **Membranöz Nefropati:** Çocuklarda nadir görülmekle birlikte, glomerüler proteinürinin bir diğer önemli nedenidir. Bu hastalıkta, glomerüler bazal membranda immün kompleks birikimleri, filtrasyon bariyerini bozarak protein kaybına yol açar. Tedavi genellikle immünsüpresif ilaçları içerir (Horváth ve ark., 2023).
- **IgA Nefropatisi:** IgA nefropatisi, çocuklarda glomerüler hematüri ve proteinürinin sık görülen bir nedenidir. Hastalık, IgA birikimlerinin glomerüler filtrasyon bariyerine zarar vermesiyle ortaya çıkar. Çoğu hasta subnefrotik proteinüri ile prezente olurken, bazı vakalarda nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir (Yap & Shenoy, 2022).

Tübüler Nedenler

Tübüler proteinüri, genellikle proksimal tübüllerde reabsorpsiyon kapasitesinin azalması ile ilişkilidir. Bu durum, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarda birikmesine yol açar ve sıklıkla tübüler hasar veya disfonksiyon ile ilişkilidir.

- **Fanconi Sendromu:** Fanconi sendromu, proksimal tübül disfonksiyonu ile karakterizedir ve proteinüri ile birlikte glukozüri, fosfatüri ve bikarbonat kaybına neden olur. Bu durum genellikle genetik bozukluklar veya ilaç toksisitesine bağlıdır (Kher & Moxey-Mims, 2017).
- **Akut Tübüler Nekroz:** Akut tübüler nekroz, böbrek iskemi veya toksik hasar nedeniyle tübüllerin hasarlanması ile ortaya çıkar. Bu durum, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarda birikmesiyle sonuçlanır. Genellikle geçici proteinüriye neden olur ve altta yatan nedenin tedavisiyle düzelir (Blaine, 2016).
- **İnterstisyel Nefrit:** Tübülointerstisyel nefrit, genellikle ilaçlara, enfeksiyonlara veya otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişir. Bu durum, düşük seviyeli proteinüri ile birlikte diğer üriner anormalliklerle ilişkilidir (Leung ve ark., 2017).

Aşırı Protein Üretimi Kaynaklı Nedenler

Bazı durumlarda, proteinüri dolaşımdaki proteinlerin aşırı üretimi nedeniyle oluşur. Bu durum genellikle glomerül veya tübüller üzerinde doğrudan bir bozukluk olmaksızın ortaya çıkar.

- **Paraproteinemiler:** Multipl miyelom gibi durumlarda, aşırı üretilen serbest hafif zincirler (Bence Jones proteinleri) glomerüler filtrasyondan

geçerek idrara geçer. Çocuklarda bu durum nadir olmakla birlikte, immünoglobulin üretiminde artışla ilişkili durumlar gözlenebilir (Blaine, 2016).

- **Rhabdomiyoliz:** Rhabdomiyoliz sonucu ortaya çıkan miyoglobinüri, glomerüler filtrasyonu etkileyerek proteinüriye neden olabilir. Bu durum genellikle travma, yoğun egzersiz veya ilaç toksisitesine bağlıdır (Yap & Shenoy, 2022).

Sistemik ve Diğer Nedenler

Proteinüri, bazen sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir.

- **Lupus Nefriti:** Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında görülen lupus nefriti, glomerüler hasara bağlı proteinüri ile karakterizedir. Bu durum, genellikle nefrotik düzeyde protein kaybı ile ilişkilidir ve immünsüpresif tedavi gerektirir (Horváth ve ark., 2023; Yap & Shenoy, 2022).
- **Hipertansiyon:** Kronik hipertansiyon, glomerüllerde yapısal değişikliklere yol açarak proteinürinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum, genellikle kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir (Blaine, 2016).
- **Enfeksiyonlar:** Streptokok enfeksiyonlarına bağlı gelişen akut post-enfeksiyöz glomerülonefrit, çocuklarda proteinürinin sık görülen nedenlerinden biridir. Enfeksiyonun tedavisi ile proteinüri genellikle düzelir (Leung ve ark., 2017).

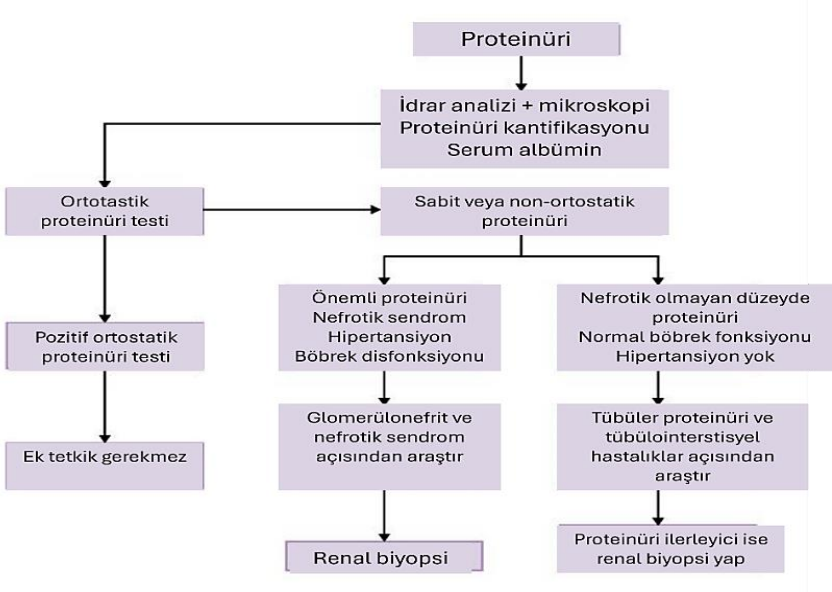
3.3. Klinik Bulgular ve Değerlendirme

Proteinüri, çocukluk çağında böbrek ve üriner sistem hastalıklarının önemli bir göstergesi olup, dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Proteinüri taraması ve derecesinin belirlenmesinde **idrar dipstick testi** ve **spot idrar protein/kreatinin oranı** gibi hızlı ve etkili tanı araçları yaygın olarak kullanılmaktadır (Blaine, 2016; Kher & Moxey-Mims, 2017) (Şekil 2).

Klinik Bulgular

Proteinüri çoğunlukla belirgin bir semptom göstermeden seyreder ve rutin idrar analizleri sırasında tespit edilir. Çoğu asemptomatik vaka benign nedenlere bağlıdır ve geçici proteinüri şeklinde ortaya çıkar. Örneğin, enfeksiyon, ateş veya yoğun egzersiz sonrası proteinüri gelişebilir. İdrar dipstick testi, bu tür proteinürileri hızlı bir şekilde saptamak için kullanılan bir tarama yöntemidir. Test sonucu 1+ (hafif) ile 4+ (yüksek) arasında derecelendirilir. Ancak kesin proteinüri miktarını belirlemek için spot idrar

protein/kreatinin oranı tercih edilir. Bu oran, 24 saatlik idrar toplama ihtiyacını ortadan kaldırarak daha pratik ve doğru bir değerlendirme sağlar (Leung ve ark., 2017; Kher & Moxey-Mims, 2017).



Şekil 2: Proteinüri Değerlendirmesi İçin Şematik Diyagram

Proteinürinin önemli bir bulgusu olan ödem, özellikle nefrotik sendromda sık görülür. Hipoalbüminemiye bağlı olarak plazma onkotik basıncının düşmesi sonucu gelişen ödem, genellikle periorbital bölgede başlar, zamanla alt ekstremitelere ve yaygın vücut şişliği (anasarka) şeklinde ilerler. Ödem varlığında, proteinürinin derecesini değerlendirmek için spot idrar protein/kreatinin oranı ölçülmesi önerilir. Bu oran 300 mg/mmol'ün üzerindeyse nefrotik düzeyde proteinüriyi işaret eder ve altta yatan glomerüler patoloji olasılığını güçlendirir (Yap & Shenoy, 2022; Horváth ve ark., 2023).

Proteinüriye eşlik eden hipertansiyon, ciddi glomerüler patolojilerin bir göstergesi olabilir. Glomerülonefrit, FSGS ve lupus nefriti gibi hastalıklarda sık görülen hipertansiyon, ilerleyici böbrek hasarına işaret edebilir (Kher & Moxey-Mims, 2017; Blaine, 2016).

İdrarın köpüklü görünümü, genellikle idrardaki yüksek protein konsantrasyonunun bir göstergesidir ve nefrotik düzeyde proteinüriye işaret edebilir. Ayrıca, proteinüri ile birlikte hematüri varlığı, daha ciddi glomerüler patolojilerin göstergesi olabilir. Örneğin, post-enfeksiyöz glomerülonefrit veya IgA nefropatisinde proteinüri ve hematüri bir arada görülebilir. Bu gibi

durumlarda, spot idrar protein/kreatinin oranı ve idrar sediment analizi kesin tanı ve sınıflandırma için kullanılmalıdır (Leung ve ark., 2017).

Proteinüriye neden olan bazı hastalıklar, sistemik belirtilerle birlikte kendini gösterebilir. Lupus nefritinde döküntü, eklem ağrısı ve ateş gibi ekstrarenal bulgular sıkça gözlemlenirken, Alport sendromu gibi genetik hastalıklarda işitme kaybı ve göz anomalileri eşlik eden semptomlar arasında yer alır. Bu tür durumlarda, proteinürinin değerlendirilmesinde spot idrar protein/kreatinin oranı ile birlikte immünolojik testler (örneğin, ANA, anti-dsDNA) kullanılmalıdır (Horváth ve ark., 2023).

Değerlendirme

Proteinürinin değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Öykü alma, proteinürinin başlangıcı, süresi, eşlik eden semptomlar ve olası tetikleyici faktörlerin belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Enfeksiyon sonrası gelişen proteinüri, post-enfeksiyöz glomerülonefriti düşündürürken, egzersiz sonrası görülen proteinüri genellikle benign bir durumu işaret eder. Aile öyküsü, özellikle Alport sendromu gibi kalıtsal hastalıkların değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir (Kher & Moxey-Mims, 2017; Blaine, 2016). Fizik muayenede ödem, hipertansiyon, cilt döküntüleri gibi proteinüriye eşlik edebilecek bulgular detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir (Yap & Shenoy, 2022).

Laboratuvar testleri, proteinürinin kesin tanısı ve derecelendirilmesi için gereklidir. İdrar dipstick testi ilk tarama aracı olarak kullanılır ve sonuçlar negatif, iz (trace), 1+, 2+, 3+, 4+ şeklinde sınıflandırılır. Spot idrar protein/kreatinin oranı, protein kaybının kesin derecesini belirlemek için tercih edilen bir yöntemdir. Nefrotik düzeyde proteinüri (>300 mg/mmol) ciddi glomerüler patolojileri işaret edebilir. İdrar sediment analizi, proteinüriye eşlik eden silendir veya hematüri varlığını değerlendirirken, serum albümin ve kreatinin seviyeleri hipoalbüminemi ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır (Leung ve ark., 2017; Horváth ve ark., 2023).

Görüntüleme yöntemleri, proteinürinin anatomik nedenlerini belirlemek için önemli bir araçtır. Ultrasonografi; taşlar, obstrüksiyon veya böbrek büyüklüğü gibi yapısal anormallikleri değerlendirmek için ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Persistan proteinüri vakalarında, altta yatan glomerüler patolojiyi belirlemek için böbrek biyopsisi yapılabilir (Horváth ve ark., 2023).

3.4. Tanı ve Yönetim

Proteinürinin tanı ve yönetimi, altta yatan nedenin doğru bir şekilde belirlenmesini ve hastanın klinik durumuna uygun bir tedavi planının oluşturulmasını gerektirir. Persistan proteinüri, nefrotik düzeyde protein kaybı veya sistemik hastalık bulguları bulunan hastalarda, daha ileri tetkikler ve multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (Kher & Moxey-Mims, 2017; Blaine, 2016).

3.4.1. Tanı

Proteinürinin değerlendirilmesinde idrar analizi ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanılır. İdrar dipstick testi, protein varlığını hızlı bir şekilde belirlemek için uygulanır ve sonuçlar 1+ ile 4+ arasında derecelendirilir. Ancak bu test yalnızca albüminüriyi ölçer ve kesin protein miktarını belirlemez. Bu nedenle, spot idrar protein/kreatinin oranı, protein kaybının miktarını belirlemek için daha doğru bir yöntemdir. Spot idrar testi, 24 saatlik idrar toplama ihtiyacını ortadan kaldırarak hızlı ve güvenilir sonuçlar sağlar. İdrar sediment incelemesi, proteinüriye eşlik eden silendirler veya dismorfik kırmızı kan hücrelerinin varlığını değerlendirerek glomerüler hastalıkların tespitinde önemli bir rol oynar (Leung ve ark., 2017; Kher & Moxey-Mims, 2017).

Serum albümin düzeyleri, nefrotik sendrom gibi ciddi proteinüri durumlarında hipoalbüminemi varlığını belirlemek için ölçülür. Hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi gibi klinik bulgularla birlikte olduğunda nefrotik sendrom tanısını destekler (Yap & Shenoy, 2022; Horváth ve ark., 2023). Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) seviyeleri ölçülmelidir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ve böbrek hasarını gösterebilecek elektrolit bozuklukları, özellikle hiperpotasemi veya hiponatremi gibi durumlar dikkatle takip edilmelidir (Kher & Moxey-Mims, 2017).

Proteinüriye eşlik eden sistemik semptomların varlığında, tamamlayıcı protein düzeyleri (C3, C4) ve otoantikor testleri (ANA, anti-dsDNA) lupus nefriti gibi immünolojik hastalıkların tanısında yol gösterici olabilir. Özellikle streptokok enfeksiyonu öyküsü bulunan hastalarda antistreptolizin O (ASO) titresi, post-enfeksiyöz glomerülonefriti değerlendirmek için kullanılır (Horváth ve ark., 2023).

Proteinürinin anatomik veya yapısal nedenlerini değerlendirmek için görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Ultrasonografi, böbreklerin boyutu,

korteks/medulla ayrımı, taş veya kitle varlığı gibi yapısal anormalliklerin değerlendirilmesi açısından ilk tercih edilen yöntemdir. Renal damarlar veya parankimal hastalıkların daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Özellikle vezikoüreteral reflü (VUR) şüphesi olan hastalarda voiding sistouretrografi (VCUG) tercih edilir (Leung ve ark., 2017; Blaine, 2016).

Persistan proteinüri, nefrotik sendrom veya glomerüler hastalık şüphesi bulunan hastalarda böbrek biyopsisi kesin tanı koymak için altın standart yöntemdir. Nefrotik düzeyde proteinüriye ek olarak hipertansiyon, hematüri veya böbrek fonksiyonlarında azalma gibi ek bulgular varlığında biyopsi endikedir. Özellikle sistemik semptomlarla birlikte görülen proteinürilerde lupus nefriti gibi immünolojik hastalıkların tanısında biyopsi önemli bir rol oynar. Histopatolojik inceleme, minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) veya membranöz nefropati gibi tanıları doğrulamak için gereklidir (Yap & Shenoy, 2022; Horváth ve ark., 2023).

3.4.2. Yönetim

Proteinürinin yönetimi, altta yatan nedenlere ve klinik bulgulara göre değişiklik gösterir. Geçici proteinüri, fiziksel aktivite, ateş veya enfeksiyon sonrası gelişebilir ve genellikle kendiliğinden düzelir. Bu tür durumlarda tedaviye gerek duyulmaz ancak hastanın düzenli olarak izlenmesi, proteinürinin kalıcı olup olmadığının belirlenmesi açısından önemlidir. Ortostatik proteinüri de genellikle iyi huylu bir durumdur ve sabah ilk idrarında protein/kreatinin oranının normal olması ile doğrulanabilir. Bu vakalarda hastalara rutin izlem önerilir (Leung ve ark., 2017).

Glomerüler proteinüri, genellikle ciddi böbrek hastalıklarının bir göstergesidir ve etkili tedavi gerektirir. Minimal değişiklik hastalığı gibi steroid duyarlı durumlarda kortikosteroid tedavisi ilk basamak seçenektir. Prednizolon, başlangıçta yüksek dozda uygulanır ve kademeli olarak azaltılır. Steroidlere dirençli vakalarda siklosporin, takrolimus veya mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif ajanlar kullanılabilir. FSGS ve membranöz nefropati gibi hastalıklarda bu ilaçlar etkili olabilir (Horváth ve ark., 2023).

Proteinüriyi azaltmak ve glomerüler basıncı düşürmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) tercih edilir. Bu ilaçlar aynı zamanda hipertansiyon yönetiminde de kullanılabilir (Blaine, 2016). Nefrotik sendromda gelişen ödemin yönetiminde

diüretikler kullanılabilir ancak hipoalbüminemi durumunda sıvı-elektrolit dengesi dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (Leung ve ark., 2017).

Post-enfeksiyöz glomerülonefrit gibi durumlarda proteinüri genellikle geçicidir ve destekleyici tedavi ile yönetilebilir. Enfeksiyon varlığında uygun antibiyotik tedavisi uygulanmalı, hipertansiyon gelişmişse antihipertansif ajanlar eklenmelidir (Horváth ve ark., 2023). Lupus nefriti veya vaskülit gibi sistemik hastalıklarla ilişkili proteinüriler kortikosteroidler ve immünsüpresif ajanlarla tedavi edilmelidir. Hipertansiyon yönetimi ve böbrek fonksiyonlarını koruyucu tedaviler de sürece dahil edilmelidir (Leung ve ark., 2017).

Proteinürinin yönetiminde diyet ve yaşam tarzı düzenlemeleri de önemli bir rol oynar. Tuz kısıtlaması, özellikle nefrotik sendromda ödemin kontrolü için önerilir. Protein alımı dengeli tutulmalı, aşırı protein tüketimi glomerüler yükü artırabileceğinden kaçınılmalıdır (Yap & Shenoy, 2022).

Laboratuvar testleri, proteinürinin şiddetini ve sistemik etkilerini anlamak için temel araçlardır. Görüntüleme yöntemleri ve gerektiğinde böbrek biyopsisi, proteinürinin nedenlerini belirlemede önemli bir rol oynar.

4. Kombine Hematüri ve Proteinüri

Kombine hematüri ve proteinüri, genellikle glomerüler patolojilere bağlı olarak gelişir ve ciddi böbrek hasarlarının erken bir göstergesi olabilir (Blaine, 2016; Kher & Moxey-Mims, 2017; Horváth ve ark., 2023). En yaygın nedenler arasında post-enfeksiyöz glomerülonefrit (PEGN), IgA nefropatisi ve sistemik hastalıklar bulunur. PEGN, streptokok enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkar ve dismorfik eritrositler ile hematüri, proteinüri ve hipertansiyon ile karakterizedir. IgA nefropatisi ise mezangiyal IgA birikimi ile ilişkili olup, ilerleyici böbrek yetmezliği riski taşır (Yap & Shenoy, 2022). Ayrıca lupus nefriti ve Henoch-Schönlein purpurası (HSP) gibi sistemik hastalıklar da böbrekleri etkileyerek hematüri ve proteinüriye neden olabilir. Bu hastalıklarda, sistemik belirtiler (ateş, döküntü, eklem ağrısı) tanıda yol gösterici olabilir (Leung ve ark., 2017).

Tanı sürecinde ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir. İdrar analizi, hematürinin kaynağını belirlemeye yardımcı olurken, spot idrar protein/kreatinin oranı proteinürinin şiddetini gösterir. Serum kreatinin, üre, albümin ve immünolojik testler sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında önem taşır (Kher & Moxey-Mims, 2017). Ultrasonografi, böbrek yapısının değerlendirilmesi için ilk tercih edilen yöntem olup, kesin tanı gerektiğinde

böbrek biyopsisi uygulanabilir (Yap & Shenoy, 2022). Tedavi, altta yatan hastalığa göre değişmekle birlikte, glomerülonefritlerde kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar kullanılabilir. Minimal değişiklik hastalığında prednizolon genellikle etkili olurken, lupus nefriti gibi ağır vakalarda mikofenolat mofetil veya siklofosfamid gibi ajanlar gerekebilir. Erken tanı ve uygun tedavi, böbrek fonksiyonlarının korunması açısından kritik öneme sahiptir.

5. SONUÇ

Çocuklarda hematüri ve proteinüri genellikle asemptomatik olabilir ve rutin taramalar sırasında tespit edilir. Ancak, persistan veya ağır proteinüri ve hematüri varlığında altta yatan ciddi böbrek hastalıkları (örneğin, glomerülonefritler, lupus nefriti, IgA nefropatisi) mutlaka düşünülmelidir.

Glomerüler hastalıkların erken evrede tanınması, sadece semptomların yönetilmesini değil, aynı zamanda böbrek fonksiyonlarının korunmasını da sağlar. Örneğin, post-enfeksiyöz glomerülonefrit vakalarında erken tanı ve destekleyici tedavi genellikle tam iyileşme ile sonuçlanırken, gecikmiş tanılar böbrek fonksiyonlarında kalıcı kayıplara neden olabilir (Horváth ve ark., 2023). Aynı şekilde, lupus nefritinde erken tanı ve immünsüpresif tedavi, glomerüler hasarı sınırlandırır ve progresyon riskini azaltır (Yap & Shenoy, 2022).

Hematüri ve proteinüriye yol açan genetik ve çevresel faktörlerin daha iyi anlaşılması, çocukluk çağında böbrek hastalıklarının yönetiminde önemli bir ilerleme sağlayabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle genetik mutasyonların glomerüler hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü vurgulamaktadır. Örneğin, NPHS1 ve NPHS2 gen mutasyonlarının konjenital nefrotik sendromdaki etkisi, bu hastalığın erken tanı ve genetik danışmanlık süreçlerinde rehberlik sağlamaktadır (Yap & Shenoy, 2022).

Ayrıca, çevresel faktörlerin (örneğin, enfeksiyonlar, toksin maruziyeti, diyet ve yaşam tarzı) hematüri ve proteinüri üzerindeki etkileri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle çevresel toksinlere maruziyetin, bazı glomerüler hastalıkların ortaya çıkışındaki rolünü belirlemek için daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (Horváth ve ark., 2023). Bunun yanında, hematüri ve proteinüri ile ilişkili sistemik hastalıkların (örneğin, lupus nefriti veya vaskülitler) immünolojik mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik araştırmalar, yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine ve

hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesine olanak tanıyabilir (Kher & Moxey-Mims, 2017).

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, hematüri ve proteinüri ile ilişkili biyolojik belirteçlerin keşfedilmesi, bu durumların erken tanısını ve prognozunu iyileştirmek için önemli bir adım olacaktır. Ayrıca, ileri görüntüleme yöntemleri ve yenilikçi tanı araçlarının kullanımı, bu bulguların yönetiminde daha etkili yaklaşımların geliştirilmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

Ashraf, M., Parray, N. A., Malla, R. A., Rasool, S., & Ahmed, K. (2013). Hematuria in children. International Journal of Clinical Pediatrics, 2(2), 51-60.

Bignall, O. R., & Dixon, B. P. (2018). Management of hematuria in children. Current treatment options in pediatrics, 4, 333-349.

Boyer, O. G., & Drutz, J. E. (2020). Evaluation of microscopic hematuria in children. uptodate. com.[online].[cit. 6-12-2021] Dostupné na: https://www. uptodate. com/contents/evaluation-of-microscopic-hematuria-in-children. Path: Homepage.

Bökenkamp, A. (2020). Proteinuria—take a closer look!. Pediatric Nephrology, 35(4), 533-541.

Brown, D. D., & Reidy, K. J. (2019). Approach to the Child with Hematuria. Pediatric Clinics, 66(1), 15-30.

Chen, X., Huang, X., Li, X., Chi, P., Lin, Y., Cui, X., ... & Zou, C. (2024). Shear-wave elastography in renal stiffness in children with hematuria and/or proteinuria. Pediatric Research, 1-9.

Davis, T. K., & Hmiel, P. (2015). Pediatric hematuria remains a clinical dilemma. Clinical Pediatrics, 54(9), 817-830.

Dodge, W. F., West, E. F., Smith, E. H., & Bunce III, H. (1976). Proteinuria and hematuria in school children: epidemiology and early natural history. The Journal of pediatrics, 88(2), 327-347.

Glasgow, E. F., Moncrieff, M. W., & White, R. H. (1970). Symptomless haematuria in childhood. Br Med J, 2(5711), 687-692.

Godse, A., Tse, Y., Kokumo, A., & Harkensee, C. (2024). Haematuria in children. bmj, 387.

Hawkins, A., & Scobell, R. R. (2024). Evaluation and Management of Proteinuria in Children. Current Treatment Options in Pediatrics, 1-9.

Hisano, S., & Ueda, K. (1989). Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children. Pediatric Nephrology, 3, 229-234.

Horváth, O., Szabó, A. J., & Reusz, G. S. (2023). How to define and assess the clinically significant causes of hematuria in childhood. Pediatric Nephrology, 38(8), 2549-2562.

Imam, A. A., & Saadeh, S. A. (2022). Evaluation of proteinuria and hematuria in ambulatory setting. Pediatric Clinics, 69(6), 1037-1049.

Leung, A. K., Wong, A. H., & Barg, S. S. (2017). Proteinuria in children: evaluation and differential diagnosis. American family physician, 95(4), 248-254.

Lunn, A., & Forbes, T. A. (2012). Haematuria and proteinuria in childhood. Paediatrics and child health, 22(8), 315-321.

Mahan, J. D., Turman, M. A., & Mentser, M. I. (1997). Evaluation of hematuria, proteinuria, and hypertension in adolescents. Pediatric Clinics of North America, 44(6), 1573-1589.

McTaggart, S. J. (2005). Childhood urinary conditions. Australian family physician, 34(11).

Mears, A., Colemeadow, J., & Johal, N. S. (2021). Haematuria in children. British Journal of Hospital Medicine, 82(5), 1-8.

Meyers, K. E. (2004). Evaluation of hematuria in children. Urologic Clinics, 31(3), 559-573.

Moreno, J. A., Yuste, C., Gutiérrez, E., Sevillano, Á. M., Rubio-Navarro, A., Amaro-Villalobos, J. M., ... & Egido, J. (2016). Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. Pediatric nephrology, 31, 523-533.

Moustafa, F. E. H., Eid, R., & Hamdy, N. (2020). Pediatric glomerular hematuria: a clinicopathological study. Clinical and Experimental Nephrology, 24(7), 613-621.

Murakami, M., Hayakawa, M., Yanagihara, T., & Hukunaga, Y. (2005). Proteinuria screening for children. Kidney International, 67, S23-S27.

Paschal, U. C., Uzoamaka, V. M., Alfred, F. U., Ngozi, R. M., Adaobi, I. B. O., & Obianuju, O. I. (2020). Proteinuria and haematuria in apparently healthy primary school children in Enugu, Nigeria. Nigerian Journal of Medicine, 29(1), 38-42.

Paschal, U. C., Uzoamaka, V. M., Alfred, F. U., Ngozi, R. M., Adaobi, I. B. O., & Obianuju, O. I. (2020). Proteinuria and haematuria in apparently

healthy primary school children in Enugu, Nigeria. Nigerian Journal of Medicine, 29(1), 38-42.

Phillips, M., Cara-Fuentes, G., Najjar, M., Rheault, M. N., & Kallash, M. (2024). Evaluation and Management of Hematuria in Children. Current Treatment Options in Pediatrics, 10(4), 237-246.

Sepahi, M. A., & Sepahi, M. H. A. (2022). Etiology of Hematuria in Children: A Review Article. J. Pediatr. Nephrol, 10, 149.

Shin, J. I., Fine, D. M., Sang, Y., Surapaneni, A., Dunning, S. C., Inker, L. A., ... & Grams, M. E. (2022). Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. Journal of the American Society of Nephrology, 33(9), 1767-1777.

Viteri, B., & Reid-Adam, J. (2018). Hematuria and proteinuria in children. Pediatrics in review, 39(12), 573-587.

Wood, E. G. (1999). Asymptomatic hematuria in childhood: a practical approach to evaluation. The Indian Journal of Pediatrics, 66, 207-214.

Xi, L., Sun, Y., Chen, Y., Yang, X., Su, H., & Ren, X. (2024). Clinicopathological features and prognosis of IgA vasculitis nephritis with nephrotic-range proteinuria in children. Pediatric Nephrology, 39(11), 3241-3250.

Yap, H. K., & Lau, P. Y. W. (2023). Hematuria and proteinuria. In Pediatric kidney disease (pp. 373-404). Cham: Springer International Publishing.

Yap, H. K., & Shenoy, M. (2022). Approach to the Child with Hematuria and/or Proteinuria. In Pediatric Nephrology (pp. 235-252). Cham: Springer International Publishing.

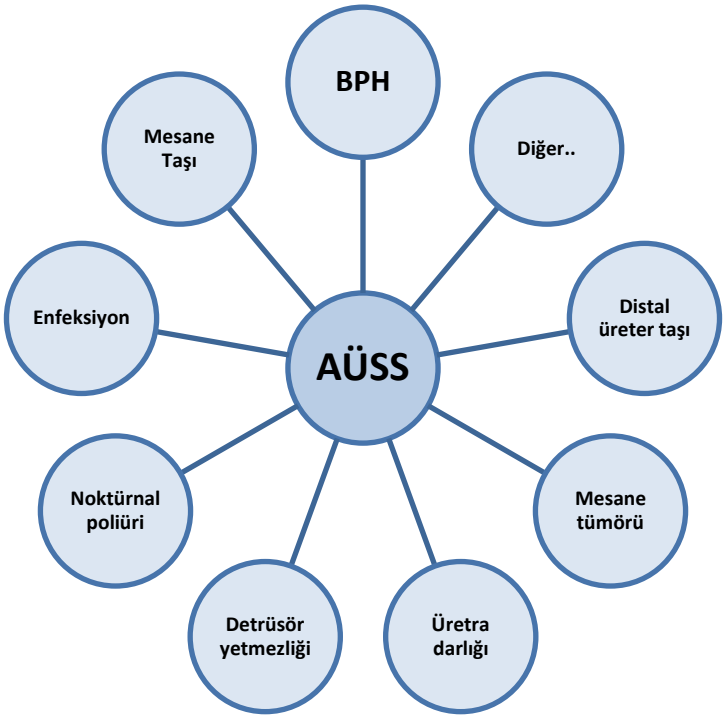
ERKEK ALT ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA GÜNCEL TEDAVİ VE YAKLAŞIMLAR

İbrahim GÖKSOY

- Kurum Bilgisi: Üroloji, Van eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-7065-366X
- Mail: ibrahimgksy@gmail.com

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Alt üriner sistem semptomları depolama, boşaltım ve işeme sonrası semptomlar olarak ayrılabilir. Toplumda sık görülür ve rahatsız edici şikayetlere sebep olur. Alt üriner sistem semptomları yaş ile doğru orantılı olarak artar.



Şekil 1. AÜSS'nin olası sebepleri

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) aynı zamanda bazı önlenebilir risk faktörü ile de ilişkilidir (örn. metabolik sendrom) ve bu da önleme için potansiyel hedefler önermektedir. Yaşlı erkeklerin çoğunda en az bir AÜSS vardır; ancak semptomlar genellikle hafiftir veya çok rahatsız edici değildir.(Abrams ve ark., 2002) Alt üriner sistem semptomları progresyon ya da regresyon gösterebilir. Bazı bireylerde AÜSS uzun zaman dilimleri boyunca devam eder ve ilerler, bazılarında ise azalır. Alt üriner sistem semptomları geleneksel olarak benign prostat hiperplazisine sekonder mesane çıkım obstrüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir ancak, giderek artan sayıda çalışma AÜSS'nin genellikle prostatla ilişkili olmadığını göstermiştir. Detrusor aşırı aktivitesi (OAB), azalmış detrüsör aktivitesi (UAB) ve ayrıca idrar yolu ve çevresindeki dokuların diğer yapısal veya işlevsel anormallikleri dahil olmak üzere mesane disfonksiyonu da AÜSS'ye neden olabilir. Prostatik

enflamasyonun da BPH patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığı görülmektedir. Buna ek olarak, ürolojik olmayan birçok durum da üriner sistem semptomlarına, özellikle de noktüriye katkıda bulunur. Aşağıdaki tabloda, AÜSS'nin potansiyel nedenlerini göstermektedir. Aynı hastada bu faktörlerden birden fazlasının mevcut olması da yaygındır.(Chapple ve ark., 2008)

Tanısal Değerlendirme

Tanısal testler; tanı, gözlem, tedavi planlanması, hastalığın progresyon riskinin değerlendirilmesi, tedavi sonuçlarının öngörülmesi için yapılmaktadır. Tanısal değerlendirme her hastalıkta olduğu gibi etkili bir tıbbi öykü almakla başlar. Bu tıbbi öykü potansiyel nedenler, komorbiditeleri, mevcut ilaçları, yaşam tarzı alışkanlıklarını, duygusal ve psikolojik faktörleri içermelidir. Erkek AÜSS için yayınlanan tüm kılavuzlar, doğrulanmış semptom skoru anketlerinin kullanılmasını önermektedir. Semptom skorları, AÜSS'ını ölçmede ve hangi tür semptomların baskın olduğunu belirlemede yardımcıdır; ancak hastalığa, cinsiyete veya yaşa özgü değildir.(Barqawi ve ark., 2011) AÜSS ile polikliniğe başvuran hastalar için değerlendirilmesi gereken bir diğer test mesane günlüğüdür. Mesane günlüğünden elde edilebilecek parametreler arasında gündüz ve gece işeme sıklığı, toplam işenen hacim, gece boyunca idrar üretiminin fraksiyonu (noktürnal poliüri indeksi) ve bireysel işemelerin hacmi yer almaktadır. (Vaughan ve ark., 2014) Tanısal değerlendirmede tıbbi öykü, semptom skorları, mesane günlüğünden sonra fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede özellikle suprapubik bölge, dış genital organlar, perine ve alt ekstremitelere odaklanarak yapılmalıdır. Üretral akıntı, meatal stenoz, fimozis varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Bir sonraki basamakta idrar tahlili, prostat spesifik antijen (PSA), ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonları (İYE), mikroskobik hematüri ve diabetes mellitus gibi durumları tanımlamak için idrar tahlili (dipstick veya mikroskopi) AÜSS ile başvuran herhangi bir hastanın birincil değerlendirmesine dahil edilmelidir. Anormal bulgular tespit edilirse ilgili kılavuza göre daha ileri testler önerilir. PSA değerinin ise prostat kanseri riskini ön görmede, prostat hacmini tahmin etmede, hastanın aktif tedavi alma riskini değerlendirmede etkili olduğu tespit edilmiştir.(Kayikci ve ark., 2012) Böbrek fonksiyonu serum kreatinin veya tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile değerlendirilebilir. Hidronefroz, böbrek yetmezliği

veya idrar retansiyonu, BPH belirtileri veya semptomları olan hastalarda daha yaygındır.(Gerber ve ark., 1997)

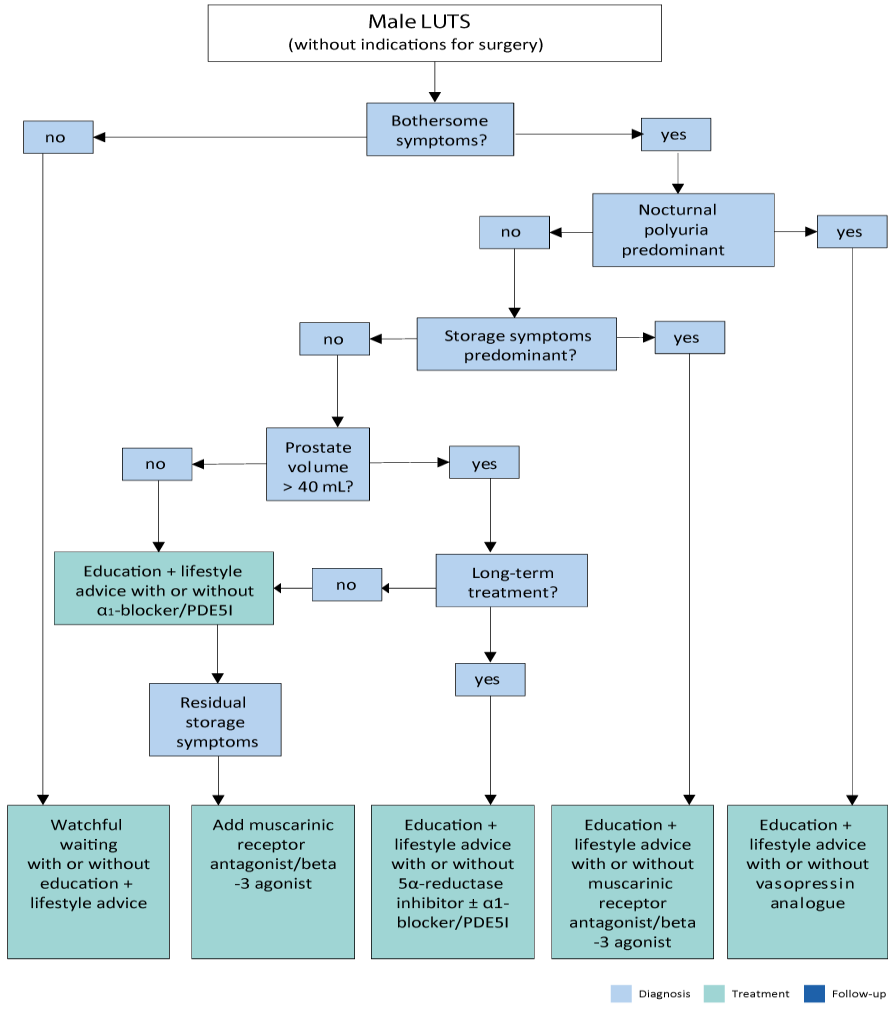
Üroflowmetri, tedavi sonuçlarını izlemek ve semptomları objektif bulgularla ilişkilendirmek için kullanılabilir. Üriner akış hızı değerlendirmesi yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir ürodinamik testtir. Anahtar parametreler Qmax, işenen hacim, post void rezidü PVR ve akış paternidir. Üroflowmetri parametreleri tercihen işenen hacim > 150 mL olduğunda değerlendirilmelidir. Mesane çıkım obstrüksiyonununda üroflovmetrinin tanısal doğruluğu önemli ölçüde değişir ve eşik değerlerden büyük ölçüde etkilenir. Düşük Qmax değeri yüksek azalmış detrüsör aktivitesinden kaynaklanabileceği gibi yüksek Qmax değerleri fizyolojik kompanzasyon mekanizmalarından kaynaklanabilir. AÜSS'li hastaların radyolojik değerlendirilmesinde Suprapubik ve Transrektal Ultrason (US), Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans (MR) kullanılabilir. Ultrason, böbrek kitlelerinin daha iyi karakterize edilmesine, karaciğer ve retroperitonun araştırılmasına ve mesane, PVR ve prostatın eşzamanlı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamakla birlikte daha düşük maliyet, radyasyon dozu ve daha az yan etkiye sahiptir. Ultrason, büyük PVR, hematüri veya ürolitiyazis öyküsü olan erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Prostat boyutunun değerlendirilmesi, açık prostatektomi, enükleasyon teknikleri, transüretral rezeksiyon, prostatın transüretral insizyonu (TUIP) veya minimal invaziv tedaviler gibi girişimsel tedavilerin seçimi için önemlidir. Ayrıca 5α-redüktaz inhibitörleri (5-ARI'ler) ile tedavi öncesinde de önemlidir. (Wılkınson & Wıld, 1992)

Erkek AÜSS'de kullanılan en yaygın invaziv ürodinamik teknikler dolum sistometrisi ve basınç akış çalışmalarıdır. Ürodinaminin başlıca amacı, AÜSS fonksiyonel mekanizmalarını araştırmak, olumsuz sonuçlar için risk faktörlerini belirlemek ve ortak karar verme için bilgi sağlamaktır. Basınç akım çalışmaları, işeme sırasında artmış detrüsör basıncı ve azalmış idrar akış hızı ile karakterize olan mesane çıkım obstrüksiyon tanısını koymak ve şiddetini tanımlamak için kullanılır. Azalmış idrar akış hızı ile işeme sırasında azalmış detrusor basıncı sergileyen azalmış detrüsör aktivitesinden ayırt edilir. Testin invaziv doğası nedeniyle, ürodinamik inceleme genellikle sadece konservatif ve medikal tedavinin başarısız olması durumunda önerilmektedir.(Young ve ark., 2022) Mikroskobik veya gros hematüri, üretral darlık veya mesane kanseri öyküsü olan ve AÜSS ile başvuran hastalara tanısal değerlendirme sırasında, prostatik orta lobun

değerlendirilmesi, orta lob varlığının önerilen tedaviyi etkileyebileceği girişimsel tedaviler düşünüldüğünde yapılmalıdır.(El Din ve ark., 1996)

Tedavi

Bu bölüme kadar erkek alt üriner sistem hastalıklarının epidemiyolojisi ve tanısal değerlendirilmesi hakkında genel olarak bahsedilmiştir. Tedavi bölümünde ise erkek AÜSS'ye en sık sebep olan BPH'ın güncel medikal tedavisi ele alınacaktır. Uygun tedaviye rağmen kronik üriner retansiyon, renal yetmezlik, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, mesena taşı oluşumu ve hematüri gelişmesi BPH için cerrahi endikasyonlar olarak sayılabilir.



Şekil 2 Erkek AÜSS Cerrahi dışı Tedavi Şeması *(Hashim ve ark., 2025)*

1. Aktif izlem

Aktif izlem bir çok hastalıkta popüler olan tedavi şansını kaçırmadan hastaları tedavilerin olası komplikasyonlarından korumayı amaçlar. Hastalığın iyi bir şekilde gruplanması ve hangi hasta grubunun tedaviye yönlendirilmesi gerektiğinin öngörülmesine dayanır. AÜSS ile başvuran erkek hastaların bir kısmı rahatsız edici semptomlara sahip değildir ve komplikasyonsuzdur. Aktif izlem bu hastalar için uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Hafif AÜSS'ye sahip hastaların %85 orta AÜSS'ye sahip hastaların %64 stabil seyrettiği ve tedavi ihtiyacı olmadığını belirten çalışmalr mevcuttur.(Netto ve ark., 1999; Wasson ve ark., 1995) Semptom skorlarında ve PVR'de artış aktif izlem başarısızlığının en güçlü prediktif faktörleridir.

Aktif izleme davranışsal terapi ve diyet değişiklikleri eklenerek hastanın rahat bir süreç geçirmesi sağlanabilir. Bunlar; idrar sıklığının arttığı dönemde (örn. Noktüri) sıvı kısıtlaması, diüretik ve irritatif etkilere sahip alkol kafein gibi maddelerin alımının kısıtlanması, urgency şikayetlerini kontrol etmek için dikkat dağıtma nefes egzersizleri gibi uygulamarın tavisye edilmesi, hastaların kullandığı ilaçların gözden geçirilmesi ve kabızlık tedavisidir.(Brown ve ark., 2007; Yap ve ark., 2009)

2. Medikal tedaviler

AÜSS'nin kontrol edilmesi için kullanılan medikal tedaviler; alfa blokerler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-Ari), antimuskarinikler, beta-3 agonistleri, 5-fosfodiesteraz inhibitörleri (5-Pde inh) ve bunların kombinasyon seçenekleridir.

Alfa-1 blokerler genellikle hızlı etki başlangıcı, iyi etkinliği ve düşük oranda ve şiddette yan etki göstermesi nedeniyle erkek AÜSS için birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilir. Hem deopalama hem boşaltım semptomlarında etkilidir. Etki mekanizması prostattaki düz kas hücreleri üzerinde endojen olarak salınan noradrenalinin etkisini engellemeyi böylece prostat tonusunu azalmayı ve mesane çıkım direncini azaltmayı amaçlar. Şu anda mevcut olan alfa-1 blokerler; alfuzosin, doksazosin, silodosin, tamsulosin, terazosindir. Farklı formülasyon, farmakokinetik ve yan etki profiline sahip olsalar da uygun dozlarda etkinlikleri benzerdir. Randomize çalışmalar, alfa-1 blokerlerinin tipik olarak IPSS'yi yaklaşık %30-40 oranında azalttığını ve Qmax'ı yaklaşık %20-25 oranında artırdığını göstermektedir.(Michel ve ark., 1998)

Androjenlerin prostat üzerindeki etkileri testosteronun 5-alfa redüktaz enzimi tarafından dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmesi aracılığı ile gerçekleşir. 5-alfa redüktaz tip-2 prostatta baskın olan tiptir. 5-Ari bu dönüşümü engelleyerek prostat epitel hücrelerinde apopitozu indükleyerek ve prostatın kanlanmasını azaltarak prostat hacminde azalmaya yol açar. Plaseboya göre klinik etkiler en az altı aylık tedaviden sonra görülür. İki ila dört yıllık tedaviden sonra 5-Ari'ler IPSS'yi yaklaşık %15-30 oranında iyileştirir, prostat hacmini %18-28 oranında azaltır ve BPH hastalarında Qmax'ı 1,5-2,0 mL/s artırır.(Naslund & Miner, 2007) Özellikle 40 ml üzeri prostat hacmine sahip hastalarda akut üriner retansiyon riskini ve ameliyat ihtiyacını azaltır.

Antimuskarinikler ve beta-3 agonistler mesane dolum semptomları baskın hastalarda kullanılan IPSS ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkili olan ilaçlardır. BPH ile beraber aşırı aktif mesane semptomları olan hastalarda PVR'ye dikkat edilerek kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.

5-Pde inh. hücre içi siklik guanozin monofosfatı artırarak detrusor, prostat ve üretra düz kas tonusunu azaltır. Nitrik oksit ve 5-Pde inh. ayrıca omurilikteki refleks yollarını ve üretra, prostat ve mesanedeki nörotransmisyonu değiştirebilir, kan perfüzasyonunu ve oksijenizasyonu arttırabilir. Randomize kontrollü çalışmalar, 5-Pde inh.'lerin IPSS'i, depolama ve boşaltma semptomlarını azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir.(Pattanaik ve ark., 2018) Günde 5 mg tadalafilin erektil disfonksiyonun eşlik ettiği AÜSS olan erkek hastalarda kullanımı onaylanmıştır.

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.

Barqawi, A. B., Sullivan, K. F., Crawford, E. D., Roehrborn, C. G., Hughes, A., O'Leary, M., Stone, N., & O'Donnell, C. I. (2011). Methods of Developing UWIN, the Modified American Urological Association Symptom Score. Journal of Urology, 186(3), 940–944.

Brown, C. T., Yap, T., Cromwell, D. A., Rixon, L., Steed, L., Mulligan, K., Mundy, A., Newman, S. P., van der Meulen, J., & Emberton, M. (2007). Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. BMJ, 334(7583), 25. https://doi.org/10.1136/bmj.39010.551319.AE

Chapple, C. R., Wein, A. J., Abrams, P., Dmochowski, R. R., Giuliano, F., Kaplan, S. A., McVary, K. T., & Roehrborn, C. G. (2008). Lower Urinary Tract Symptoms Revisited: A Broader Clinical Perspective. European Urology, 54(3), 563–569.

El Din, K. E., Kiemeney, L. A. L. M., De Wildt, M. J. A. M., Rosier, P. F. W. M., Debruyne, F. M. J., & De La Rosette, J. J. M. C. H. (1996). The Correlation Between Bladder Outlet Obstruction and Lower Urinary Tract Symptoms as Measured by the International Prostate Symptom Score. The Journal of Urology, 1020–1025.

Gerber, G. S., Goldfischer, E. R., Karrison, T. G., & Bales, G. T. (1997). Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Urology, 49(5), 697–702. https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00069-1

Hashim, H., Herrmann, T., Malde, S., Netsch, C., De Nunzio, C., Rieken, M., Sakalis, V., Tutolo Guidelines Associates, M., Baboudjian, M., Bhatt, N., Creta, M., Karavitakis, M., & Moris, L. (2025). Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) EAU Guidelines on.

Kayikci, A., Cam, K., Kacagan, C., Tekin, A., & Ankarali, H. (2012). Free Prostate-specific Antigen Is a Better Tool Than Total Prostate-specific Antigen at Predicting Prostate Volume in Patients With Lower Urinary Tract Symptoms. Urology, 80(5), 1088–1092.

Michel, M., Mehlburger, L., Bressel, H.-U., & Goepel, M. (1998). Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower

urinary tract symptoms. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 1(6), 332–335.

Naslund, M. J., & Miner, M. (2007). A review of the clinical efficacy and safety of 5α-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clinical Therapeutics, 29(1), 17–25.

Netto, N. R., Lopes de Lima, M., Netto, M. R., & Levi D'Ancona, C. A. (1999). Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urology, 53(2), 314–316.

Pattanaik, S., Mavuduru, R. S., Panda, A., Mathew, J. L., Agarwal, M. M., Hwang, E. C., Lyon, J. A., Singh, S. K., & Mandal, A. K. (2018). Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(11).

Vaughan, C. P., Johnson, T. M., Goode, P. S., Redden, D. T., Burgio, K. L., & Markland, A. D. (2014). Military Exposure and Urinary Incontinence among American Men. Journal of Urology, 191(1), 125–129.

Wasson, J. H., Reda, D. J., Bruskewitz, R. C., Elinson, J., Keller, A. M., & Henderson, W. G. (1995). A Comparison of Transurethral Surgery with Watchful Waiting for Moderate Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. New England Journal of Medicine, 332(2), 75–79.

WILKINSON, A. G., & WILD, S. R. (1992). Is Pre-operative Imaging of the Urinary Tract Worthwhile in the Assessment of Prostatism? British Journal of Urology, 70(1), 53–57.

Yap, T. L., Brown, C., Cromwell, D. A., Van Der Meulen, J., & Emberton, M. (2009). The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. BJU International, 104(8), 1104–1108.

Young, G. J., Metcalfe, C., Lane, J. A., Lewis, A. L., Abrams, P., Blair, P. S., Ito, H., Chapple, C., & Drake, M. J. (2022). Prostate Surgery for Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Do We Need Urodynamics to Find the Right Candidates? Exploratory Findings from the UPSTREAM Trial. European Urology Focus, 8(5), 1331–1339.

İSKEMİ REPERFÜZYON NEDENLİ MESANE HASARINDA ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ

Büşra ÇİTİL DEMİRCİ

- Kurum Bilgisi: Eczacılık Biyokimyası, Eczacılık Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin/TÜRKİYE
- 0000-0001-8168-4392
- busracitildemirci@gmail.com

Ergül BELGE KURUTAŞ

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Biyokimya, Tıp Fakültesi, Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş/TÜRKİYE
- 0000-0002-6653-4801
- ergulkurutas@gmail.com

1.İskemi/Reperfüzyon Hasarı ve Oksidatif Stres

Arteriyel kan akımının aksamasına bağlı olarak organın ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu iskemi oluşur. İskemi sonucu dokunun veya organın yeniden kanlanması olayına reperfüzyon denir. Bu yeniden kanlanma sonucunda dokuda veya organda meydana gelen hasara iskemi-reperfüzyon hasarı adı verilir(Damjanov & Linder, 1996).

İskemiye uğramış dokuda, hücrenin yenilenmesi ve toksik olan metabolitlerin düzenlenmesi için yeniden perfüzyon gerekir. Fakat, iskemiye uğramış dokunun yeniden kan akımının sağlanması, iskemi sonucu oluşan hasara göre çok daha fazla ciddi hasarlara yol açabilmektedir(Zimmerman & Granger, 1992). Kan akımının yeniden sağlanmasında oluşan hasarda, moleküler oksijenin hücre içine girişiyle oluşan başta serbest oksijen radikal (SOR)'leri olmak üzere birçok mekanizma görev alır. Reperfüzyon sonucu oluşan hasardan en çok hücre yapıları, proteinler, nükleik asit molekülleri ve zar lipitleri etkilenir(Wilhelm, 1990).

Metabolik işleyiş sırasında çok fazla üretilen reaktif oksijen türleri ya da serbest radikal üretimi, antioksidanların savunma sistemlerini dengesizleştirir. Böylece patolojik doku hasarı oluşur. Bu sürece oksidatif stres denir. İskemi reperfüzyon hasarı esnasında yaygın olarak oksidatif stres oluşur(Wu ve ark., 2020).

2.Serbest Radikaller

Serbest radikal, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronlar içeren atom ya da atom gruplarıdır. Yüksek enerjiye sahip kısa ömürlü olmakla beraber pozitif, negatif yüklü veya nötral olabilirler(Halliwell & Gutteridge, 1989). Serbest radikaller kararsız veya reaktif yapıdadır. Moleküler oksijen, paralel spin durumlu eşleşmemiş elektronlara sahiptir. Bu sebeble serbest radikallerle kolay bir şekilde reaksiyon oluştururlar(Dawn ve ark., 1996).

Serbest radikal türleri;

- Hidroksil radikali (OH•)
- Süperoksit radikali (O_2^-•)
- Nitrik oksit (NO)
- Azot dioksit (NO_2)
- Peroksil (ROO)

- Lipid peroksil (LOO•)
- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Ozon (O_3)
- Singlet oksijen ($^1O_2$)
- Hipokloröz asit (HOCI)
- Nitrik asit (HNO_3)
- Peroksinitrit ($ONOO^-$)
- Dinitrojen trioksit (K_2O_3)
- Lipid peroksit(Halliwell & Gutteridge, 1989).

Biyolojik ortamda serbest radikaller, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen olarak bulunur. Oksidatif stres nedenli reaktif oksijen ve azot türleri, onkogenlerin aşırı ekspresyonuna, mutajenik yapıların üretilmesine, iltihap oluşumuna ve nörodejenerasyon patogenezine/patofizyolojisine neden olur(Droge, 2002).

3.Antioksidanların Rolü

İnsan vücudunda, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi ortadan kaldırabilmek için en önemli silah antioksidanlardır. Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerini temizleyen ve hücrede oluşan hasarı engelleyen maddelerdir. Vücutta doğal olarak üretilen veya dışarıdan alınan antioksidanlar bulunmaktadır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar süpürücü etki göstererek, savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini azaltırlar(Shinde ve ark., 2012).

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere ikiye ayrılır.

- Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR).
- Nonenzimatik antioksidanlar; glutatyon, melatonin, transferin, seruloplazmin, albümin, bilirubin, selenium, ürik asit, koenzim Q 10.

Eksojen kaynaklı antioksidanlar ise ilaç antioksidanları ve vitaminlerdir.

- İlaç antioksidanları; ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, demir şelatörleri, mannitol, ebselen, asetilsistein, barbitüratlar, sitokinler, desferroksamin.
- Vitaminler; α-Tokoferol (E vitamini), β-Karoten (A vitamini), askorbik asit (C vitamini), folik asit (B vitamini).

3.1.Doğal Antioksidanlar

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, doğal antioksidanlar yan etkilerinin olmaması nedeniyle sentetik olan antioksidanlardan daha fazla tercih edilirler(Tozoğlu, 2011). Meyve ve sebzelerde bulunan flavonoidler güçlü antioksidan etki gösterirler. Yapılan bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların ve bazı kronik hastalıkların önlenmesinde meyve ve sebze tüketiminin önemi vurgulanmıştır. Antioksidan aktiviteye sahip olan fenolik bileşikler, karotenoidler ve vitaminler oksidatif stres ilişkili bu hastalıklardan korunmada etkilidir(Davies, 2000). Bu nedenle alınan gıdaların hastalıklar üzerindeki antioksidan etkileri büyük bir ilgi oluşturmaktadır.

3.1.1.Kakule (*Eletteria cardomomum*)

Kakule, astım, diş ve diş eti enfeksiyonları, sindirim, böbrek bozuklukları, katarakt, mide bulantısı, ishal ve kalp rahatsızlıkları dâhil olmak üzere geleneksel tıp uygulamalarında kullanılmıştır. Antioksidan, antikanser, antidiyabetik, antiinflamatuar, antifungal, antiviral ve gastroprotektif aktiviteler dâhil terapötik faydalara sahiptir. Yapılan çalışmalarda, kakuleden flavonoidler, terpenoidler, antosiyaninler, alkaloidler ve diğer fenolik bileşenlerin kardiyovasküler, pulmoner, böbrek ve akciğer ile ilişkili bozuklukları kontrol etmek için kullanıldığını belirtilmiştir(Ashokkummar ve ark., 2020).

Yapılan bir çalışma, Kakule yağının, asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu ve oksidatif hasarın azalması ile bağlantılı alüminyum klorür kaynaklı nörotoksisite de nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Kakule yağının bu etkisi Alzheimer hastalığının tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür(Auti & Kulkarni, 2019).

3.1.2.Çay (Camellia sinensis)

Ülkemiz genelinde çok fazla tüketilen sıvılardan biri çaydır. Çay içeriğinde bulunan flavonoidler, demleme ile suya geçerek antioksidan etki gösterir(Mehmetoğlu ve ark., 2005). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, ülkemizde yetişen beyaz çayın radikal süpürücü etkisinin yüksek olduğu belirtilmiştir(Yenicırak, 2019). Yapılan diğer çalışmalarda, çay tüketiminin kalp hastalıkları, kanser ve karaciğer hastalıkları riskini azalttığı gözlenmiştir(Mukai ve ark., 2000).

3.1.3.Biberiye (Rosmarinus officinalis L.)

Ülkemizde genellikle akdeniz bölgesinde yetişen, halk arasında kuşdili, hasalbasan ve akpüren olarak bilinen biberiye, tıbbi aromatik bir bitkidir(Gülbaba & Öztürk, 2002).

Yapılan çalışmalarda, biberiye yaprakları rozmarinik asit, karnosol ve karnosik asit gibi güçlü antioksidanlara sahiptir. Karnosik asitin hayvansal yağlar içerisinde en güçlü antioksidan olduğu belirtilmiştir. Biberiyenin antioksidan etkisi, hasat zamanına, yapılan işlemlere, çevresel ve ekolojik faktörlere göre değişiklik gösterdiği bidirilmiştir(Çoban & Patır, 2010).

3.1.4.Domates (Lycopercium esculantum)

Bir karotenoit olan likopen, kanser önleyici etkiye sahiptir. Domateste oldukça fazla bulunan likopen doğal antioksidan bir bileşiktir(Giovannucci, 2002). Likopen, antioksidan yapısında olduğundan dolayı hücreleri serbest radikallerin oluşturmuş olduğu hasarlardan korumanın yanında hücreler arasındaki bağları kuvvetlendirir. Göğüs, rahim, karaciğer ve prostat kanserinden koruyan kalp damar hastalıkları, kemik ve cilt hastalıkları üzerine koruyucu etkileri bilinmektedir. Yaşlanma sürecini yavaşlattığı belirtilmiştir(Stahl & Sies, 1996).

Bozkuş ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu çalışmada, sıçanlarda yapılan kalp iskemi reperfüzyon modelinde, likopenin antioksidan aktivitesinin yüksek olduğu ve bu özelliğe bağlı olarak kalp iskemi modelinde koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir(Bozkus, 2018).

3.1.5.Sarımsak (Allium sativum)

Yapısında bol miktarda sülfihidril bulunduran sarımsak, radyasyona karşı koruma sağlamaktadır. Serbest radikallerdeki zararı azaltıp kanser ve yaşlanma gibi dejeneratif hücre değişiklikleri sonucu oluşan hastalıkların gelişimini büyük ölçüde azaltır(Ayaz & Alpsoy, 2007).

Korkmaz ve arkadaşlarının 2022 yılında DPPH metoduyla antioksidan analizi yapmışlardır. Bunun sonucunda, sarımsağın antioksidan aktivitesini %74,28 olarak bulmuşlardır. Kurutulmuş ve taze sarımsak üzerine yapılan çalışmada, taze sarımsağın etkisinin fazla olduğu belirtilmiştir(Bozin ve ark., 2008).

3.1.6.Zerdeçal (Curcuma longa L.)

Kanser önleyici özelliği bilinen zerdeçal bitkisi yüzyıllardır alternatif tıp tedavilerinde kullanılmıştır. Kanser mekanizması üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekle beraber adenozin deaminaz enzimini yapısında bulundurur. Bu enzimin kanser metabolizmasında olumlu etkisi olduğu bilinmektedir(Durak, 2013).

Panpatil ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre, zerdeçal bitkisinin antioksidan etkisinin olduğu belirtilmiştir(Panpatil ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda antioksidan aktiviteleri yüksek olan bazı doğal antioksidan bitkiler şunlardır;

- Yeşil Çay (*Camellia sinensis L.*)
- Kekik (*Thymus L.* ve *Origanum L.*)
- Sarı sabır (*Aloe vera*)
- Nane (*Mentha L.*)
- Sarı kantaron (*Hypericum perforatum L.*)
- Adaçayı (*Salvia officinalis*)
- Karanfil (*Eugenia caryophyllata*)
- Karabiber (*Piper nigrum*)
- Tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*)
- Kişniş (*Coriandrum sativum*)
- Safran (*Crocus sativus*)
- Kimyon (*Cuminum cyminum L.*)
- Zencefil (*Zingiber officinale*)
- Sumak (*Rhus Coriaria*)
- Kiraz (*Prunus avium*)
- Üzüm (*Vitis vinifera*)
- Elma (*Malus domestica*)
- Kayısı (*Prunus armeniaca*)
- Soğan (*Alliumcepa*)
- İncir (*Ficus carica L.*)
- Goji Berry (*Lycium barbarum*)
- Alıç (*Crataegus*)
- Çiriş Otu (*Asphodelus L.*)
- Işkın (*Rheum ribes L.*)

4. İskemi Reperfüzyon Nedenli Mesane Hasarında Yapılan Çalışmalar ve Güncel Uygulamalar

Mesane, karının alt bölgesinde içi boş bir organdır. Böbreklerde kanın süzülmesi neticesinde meydana gelen idrarı biriktirmektedir. İdrar, mesaneye üreter denilen iki tüp aracılığı ile geçmektedir. Mesanede biriken idrar belli bir seviyeye gelince işeme yoluyla vücuttan atılır. Mesane idrarın birikmesi ve sonrasında boşaltılmasını sağlayan diri bir organdır. Mesanenin dolması ve boşaldıkça hacmini değiştirmesine yardim eden bir kas tabakası bulunur. İdrar mesaneden dışarıya üretra denilen bir başka tüp aracılığıyla atılmaktadır(Üroonkoloji Derneği, 2016).

Mesane de bulunan damarlar, mesane duvarı içerisinde helikal şekildeki yapılardan oluşur. Bu sayede, damar direncinde herhangi bir artış olmadan ve kan akışında azalma olmadan mesaneyi besler. İşeme öncesinde, mesanenin boşaltılmasını kolaylaştırmak için üretral basınç düşme çıkım direncini düşürür. Bu şekilde işleyen bir alt üriner sistemde iskemi ve reperfüzyon gerçekleşmez. Fakat boşaltım süresi uzarsa, çıkım direnci artar. Bu durum mesane de bulunan kapiller damarlarda basıncı artırır ve iskeminin oluşmasına neden olur. Yapılan bir mesane çalışmasında, boşaltım sırasında sürecin uzaması gibi bir durumda mesanenin kapiler damarındaki basıncın artmasının iskemiye neden olduğu belirtilmiştir(Greenland & Brading, 2001).

Hamarat ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada mesanede iskemi reperfüzyon işlemi uygulanmıştır. Bunun sonucunda MDA düzeylerinin artışı saptanmıştır. Bu artış sonucunda mesane de oksitadif stresin olduğu gözlenmiştir(Hamarat, 2008).

Sulhan ve arkadaşları metabolik sendrom oluşturulan deneysel modellerde mesane fonksiyonları üzerine alfa lipoik asit etkisi araştırılmıştır. Mesane disfonksiyonu ve tedavisinde alfa lipoik asit kullanımının, mesane üzerinde anlamlı iyileşmeler olduğu gözlenmiştir. Alfa lipoik asit bulunduran antioksidan bitkiler arasında domates, ıspanak ve brokoli gibi sebzeler yer almaktadır(Sulhan & Karakeci, 2014).

Yapılan birçok çalışma da oksidatif stres ile hücre proliferasyonunun uyarıldığı, hücrelerin büyümesi ve diferansiyasyonunun kontrol edildiği genlerde hasara neden olduğu ve bunun sonucunda da tümör oluşumuyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri nedeniyle proliferasyonun artması, hücre döngüsünün

durması, yaşlanma, apoptozis ve nekroz oluşmakta olup reaktif türler kanser başlangıcı ve ilerlemesi aşamalarında ve DNA hasarında rol oynamaktadır(Goldstein, 1986).

Böyük ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mesane kanserinde oksidatif stres oluşumuna karşı reaksiyon gösteren GPx1 mRNA aktivitesi, MnSOD, SOD, Cu-Zn ve katalaz düzeyleri incelenmiştir. Sonuç olarak oksidatif strese bağlı MnSOD ve GPx1 gibi antioksidan enzimlerin gelecekte mesane kanserinde kişiye özgü tedavi için önemli olabileceği vurgulanmıştır(Böyük, 2018).

Yapılan bir başka çalışmada, mesane tümörü olan ve olmayan hastalarda serbest radikallerin mesane tümörü etiyolojisindeki yeri ve mesane tümörünün antioksidan tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda, antioksidanların mesane tümörünü önleme de yararlı olabileceği bildirilmiştir(Eryılmaz, 2014).

Mesane tümörlü hastalarda yapılan bir diğer çalışmada, glutatyon peroksidaz ve serum glutatyon redüktaz düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, kontrol grubunun da normal olduğu belirtilmiştir(Kural ve ark., 2005). 185.885 yaşlı yetişkin üzerinde ileriye dönük yapılan bir çalışmada, meyve ve sebze tüketenlerin düşük mesane tümörü riskine sahip olduğu gösterilmiştir(Park ve ark., 2013). Mesane tümöründe oksidan ve antioksidan kapasiteleri arasındaki ilişkiyi araştıran Geçit ve arkadaşları, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidanların hastalar üzerinde düşük risk taşıdığını, nitrik oksit ve malondialdehit düzeylerinin ise hastalar üzerinde yüksek risk taşıdığını belirtmiştir(Gecit ve ark., 2012).

Mesane kanserinin gelişiminde tanımlanmış önemli risk faktörlerinden biri sigaradır. Sigaranın antioksidan enzim sistemi ile yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Russo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma da, insan nöroblastom hücre kültürü sigara bileşenlerine maruz bırakılmıştır. 24 saat sonucunda serbest radikaller meydana gelmiştir. E vitamini verilen ve verilmeyen iki grup oluşturulmuştur. Nonenzimatik bir antioksidan olan E vitamini eklenen grupta, genotoksik etkiye karşı bir koruyuculuk saptanmıştır(Russo ve ark., 2011).

Taşdemir ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma da, mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan tavşanlarda melatonin uygulamalarının antioksidan sistem üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak melatoninin serbest radikalleri azaltarak, mesanede parsiyel mesane çıkım

obstrüksiyonuna karşı bir koruma sağladığı bildirilmiştir. Melatonin en çok kiraz (*Prunus avium*), süt ve yumurta gibi besinlerde bulunmaktadır(Taşdemir, 2006).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışma da, borik asitin sıçanlar üzerinde siklofosfamid kaynaklı mesane hasarı üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak siklofosfamid kemoterapisi alan kanser hastalarında mesane hasarının azaltılması için borik asit tedavisinin koruyucu ve önleyici tedavi olabileceği bildirildi. Borik asit, meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunmaktadır. Vajinal mantar ve egzema tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir(Tanrıverdi, 2019).

Kopar ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada mesanede iskemi reperfüzyon işlemi uygulanmış olup doğal bir antioksidan olan çiriş otu Çiriş Otu (*Asphodelus L.*) tedavi olarak verilmiştir. Sonuç olarak tedavi grubunda oksidatif strese karşı hücresel bir yanıt oluştuğu bildirilmiştir(Kopar, 2019).

Benzer olarak 2021 yılında yapmış olduğumuz çalışma da Wistar albino cinsi sıçanların mesane dokularında iskemi-reperfüzyon işlemi yapılmadan bir gün öncesinde doğal bir antioksidan olan kakule (Eletteria cardomomum L.) ekstratı verildi. Çalışma sonucunda tedavi verilen grupta koruyuculuk olduğu saptandı(Citil Demirci, 2021).

Canlı organizmalar oksidatif stres sonucu oluşan hasara karşı antioksidan sistem moleküleriyle korunmaktadır. Antioksidan açısından zengin besinler ile beslenmek vücuttaki serbest radikallere karşı dirençte önemli rol oynamaktadır. Serbest radikaller ve bunların süpürücüsü konumunda olan antioksidan sistem mekanizması arasında bir denge bulunmaktadır. Bu derlemede antioksidan gidalar hakkında bilgi verilmiş olup, mesane de iskemi reperfüzyon kaynaklı doku hasarı ile ilgili yapılan bazı çalışmalardan bahsedilmiştir.

KAYNAKLAR

Ashokkummar K, Murugan M, Dhanya MK. Warkentin TD. (2020). Botany, traditional uses, phytochemistry and biological activities of cardamom [Elettaria cardamomum (L.) Maton] - A critical review, Journal of Ethnopharmacology, 246(112224).

Auti TS, Kulkarni AY. (2019). Neuroprotective Effect of Cardamom Oil Against Aluminum Induced Neurotoxicity in Rats. Neuropharmacology, 10.

Ayaz E, Alpsoy HC. (2007). Sarımsak (Allium sativum) ve geleneksel tedavide kullanımı Türkiye Parazitoloji Dergisi, 31(2), 145-149.

Bozkus Ö. (2018). Deneysel kalp iskemi-reperfüzyon modelinde likopen'in koruyucu rolünün araştırılması. KSÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Bozin B, Mimica Dukic N, Samojlik I, Goran A, Igic R. (2008). Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum L, Alliaceae*). Food chemistry, 111(4), 925-929.

Böyük A. (2018). Antioksidan Enzim Sistemine Ait Genlerin Protein Düzeylerinin Mesane Kanseri ile İlişkisi. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi.

Citil Demirci B. (2021). Deneysel mesane iskemi reperfüzyon modelinde kakule (Eletteria cardomumum)'nin koruyucu etkisinin araştırılması: Biyokimyasal ve histopatolojıik çalışma. KSÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Çoban ÖE, Patır B. (2010). Antioksidan Etkili Bazı Bitki ve Baharatların Gıdalarda Kullanımı Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi, 5(2), 7-19.

Damjanov İ, Linder J. (1996). Cell injury and cellular adaptations. Anderson's Pathology. Tenth Edition, 357-365.

Davies KJA. (2000). Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life, 50, 279-289.

Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. (1996) Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. (1nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.

Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. Physiological Reviews, 82(1), 47–95.

Durak ZE. (2013). Adenozin Deaminaz Enziminin Kinetik Davranışı Üzerine Zerdeçal (Curcuma longa) Ekstresinin Etkilerinin Araştırılması. Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi, 28(4).

Eryılmaz R. (2014). Mesane tümörlü hastaların dokularındaki oksidan – patolojik derecenin bozulması/Mesane kanserli hastanın dokularındaki oksidan-antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi. Yüzüncü Yıl Üniveristesi, Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi.

Gecit I, Aslan M, Günes M, et al. (2012) Cancer Res Clin Oncol, 138, 739-743

Giovannucci E, Rimm EB, Liu YJ, Walter S, Willett CA. (2002). prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. Journal of the National Cancer Institute, 94(5), 391-398.

Greenland JE, Brading AF. (2001). The effect of bladder outflowobstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs, J Urol, 165, 245–8.

Goldstein BD, Czerniecki B, Witz G. (1986). The role of free radicals in tumor promotion. Environ Health Perspect, 81, 55-57

Gülbaba AG, Özkurt N. (2004). Adana ve Mersin Yöresi Doğal Biberiye (*Rosmarinus officinalis L.*) Populasyonlarının Alan, Yaprak ve Yağ Verimlerinin Belirlenmesi, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildirileri, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir,

Halliwell B, Gutteridge JMC. (1989) Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, Clarendon Press 10-21. (1999) 3rd edn. Oxford University Press, New York, (2007) (4th edition) Oxford University Press, USA.

Hamarat M. (2008). Mesanede iskemi-reperfüzyon oluşturulan ratlarda leptin' in apoptozis üzerine etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Kopar H. (2019). İskemi-Reperfüzyonuna bağlı mesane hasarında *Asphodelus l.* (Çiriş otu)' nun koruyucu etkisinin araştırılması: biyokimyasal ve histopatolojik çalışma. Yüksek Lisans Tezi. KSÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Kural A.R, Arikan S, Akcay T, Konukoglu D, Obek C. (2005). Neoplasma, 52(4), 314-7).

Mehmetoğlu İ, Ünlü CM, Gökçe R, Kurban S. (2005). Çay, baharat ve bitki kaynaklı bazı gıda maddelerinin flavonoid içerikleri ve antioksidan özellikleri. Türkiye Klinikleri Dergisi, 25, 407-411.

Mukai K, Kanesaki Y, Egawa Y, Nagaoka SI. (2000). Free radical-scavenging action of catechin and related compounds in homogeneous and micellar solutions . In Phytochemicalsand Phytopharmaceuticals, edited by F. Shahidi and C.-T. Ho. pp. 222-238. Champaign, Illinois: AOAC Press.

Park SY, Ollberding NJ, Woolcott CG, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LNJ. (2013). Nutr, 143(8), 1283-92. doi: 10.3945/jn.113.174920. Epub 2013 Jun 5.

Panpatil VV, Tattari S, Kota N, Nimgulkar C, Polasa K. (2013). In vitro evaluation on antioxidant and antimicrobial activity of spice extracts of ginger, turmeric and garlic. Journal of Pharmacognosy and phytochemistry, 2(3), 143-148

Russo M, Cocco S, Secondo A, et al. (2011). Cigarette smoke condensate causes a decrease of the gene expression of Cu-Zn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and free radicalinduced cell injury in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Neurotox Res., 19(1), 49-54. doi: 10.1007/s12640-009-9138-6. Epub 2009 Dec 1.

Shinde A, Ganu J, Naik P. (2012). Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. J Dent Allied Sci., 1(2), 63-66.

Stahl W, Sies H. (1996). Lycopene: a biologycally important carotenoid for humans, Arch Biochem Biophys, 336(1), 1-9.

Sulhan H, Karakeci A. (2014). Deneysel Metabolik Sendrom Oluşturulan Ratlarda Alfa Lipoik Asit Kullanımının Mesane Kontraktilitesi, Histopatolojik Değişimler ve Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Olan Etkileri. Fırat Tıp Dergisi, Firat Med J., 19(1), 6-11.

Tanrıverdi DT. (2019), Sıçanlarda Siklofosfamid Nedenli Mesane Hasarı Üzerine Borik Asidin Koruyucu Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi.

Taşdemir C. (2006). Deneysel Parsiyel Mesane Çıkım Obstrüksiyonu Oluşturulan Tavşanlarda Terazosin ve Melatonin Uygulamalarının, Mesane Kontraktilitesi, Histopatoloji ve Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri. Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi.

Tozoğlu F. (2011) Erzincan kirazı (Cerasus erzincanica; Ş. Yıldırımlı) sap ve tohum kısımlarının antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi. Erzincan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, S:7.

Üroonkoloji Derneği. (2016). Mesane Kanseri. (http://uroonkoloji.org/wpcontent/uploads/2016/02/m).

Wilhelm J. (1990). Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. Acta Univ Carol Med Monogr., 137, 1-53.

Wu L, Xiong X, Wu X, et al. (2020). Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. Frontiers in Molecular Neuroscience, 13, 1-34.

Yenicırak B. (2019). Türkiye'de yetiştirilen beyaz çay çeşitlerinin antioksidan aktivitesi ve fenolik madde profilinin belirlenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Zimmerman BJ, Granger DN. (1992). Reperfusıon injury. Surg Clin North Am., 72, 65-83.

GESTASYONEL DİYABET GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Enes Serhat COŞKUN

- Kurum Bilgisi: Gaziosmanğaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul/TÜRKIYE
- ORCID: 0000-0002-6166-5458
- Mail: enesserhatcoskun@gmail.com

GİRİŞ

1. Gestasyonel Diyabetin Tanımı ve Önemi

Gestasyonel diyabet (GD), gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan veya tanılanan glukoz intoleransı olarak tanımlanan bir metabolik bozukluktur. Anne adayında yetersiz insülin salınımı veya artmış insülin direnci sonucu ortaya çıkar ve hem anne hem de fetüs için çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. GD, gebeliklerin yaklaşık %7-14'ünde görülen yaygın bir durum olup, anne ve bebek sağlığı üzerinde uzun vadeli etkileri nedeniyle klinik olarak büyük bir öneme sahiptir.

GD, hem gebelik sırasında hem de doğum sonrasında dikkatli bir şekilde yönetilmezse, makrozomi, neonatal hipoglisemi, preeklampsi, tip 2 diyabet riski gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle erken tanı, etkili takip ve uygun tedavi yaklaşımları büyük önem taşımaktadır.

2. Epidemiyoloji

Gestasyonel diyabetin görülme sıklığı, toplumlar arasında genetik yatkınlık, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından belirlenen farklı tanı kriterleri nedeniyle prevalans oranları değişkenlik gösterebilir. Küresel ölçekte GD görülme oranı %7 ile %14 arasında değişmektedir, ancak Asya ve Orta Doğu gibi bölgelerde bu oran %20'ye kadar çıkabilmektedir.

Türkiye'de yapılan çalışmalar, GD'nin görülme sıklığının %10-15 arasında olduğunu göstermektedir. Özellikle obezite prevelansının artması ve fiziksel aktivitenin azalması ile birlikte GD oranlarının ilerleyen yıllarda daha da artabileceği öngörülmektedir.

3. Risk Faktörleri

GD gelişme riski bireyin genetik yapısı, yaşam tarzı ve önceki gebelik öyküsü ile ilişkilidir.

Başlıca risk faktörleri şunlardır:

- **Yaş:** 35 yaş ve üzerindeki gebelerde GD riski daha yüksektir.
- **Obezite:** Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m² ve üzeri olan bireylerde GD gelişme riski artar.
- **Aile Öyküsü:** Birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet varlığı GD riskini yükseltir.

- **Etnik Köken:** Asyalı, Hispanik, Afrika kökenli ve Orta Doğlu toplumlarda GD daha yaygındır.
- **Önceki Gebelik Öyküsü:** Daha önce GD tanısı konmuş olmak, makrozomik bebek doğurmak veya ölü doğum öyküsü GD riskini artıran faktörlerdendir.
- **Polikistik Over Sendromu (PCOS):** PCOS hastalarında insülin direnci yüksek olduğu için GD riski de artmaktadır.
- **Sedanter Yaşam Tarzı:** Fiziksel aktivitenin az olması insülin duyarlılığını düşürerek GD riskini arttırabilir.

Bu risk faktörlerinin varlığı, gebelik öncesinde ve erken gebelik döneminde değerlendirilerek uygun tarama stratejilerinin belirlenmesi için önemlidir. (Crowther, C ve ark, 2022)

Patofizyoloji

Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi, gebelik sürecinde değişen hormonal dengeler ve insülin metabolizması ile yakından ilişkilidir. Gebelik sırasında fetüsün büyümesini desteklemek amacıyla çeşitli hormonlar salgılanır. Ancak bu hormonlar, aynı zamanda insülinin etkinliğini azaltarak insülin direncini artırabilir. (Hillier, T. Ve ark, 2008)

1. Gebelikte İnsülin Direnci Mekanizması

Gebelik sırasında plasenta, fetal gelişimi desteklemek için birçok hormon salgılar. Bunlar arasında plasental laktogen (hPL), progesteron, kortizol, prolaktin ve östrojen bulunmaktadır. Bu hormonlar, maternal metabolizmayı değiştirerek fetüse yeterli glukoz sağlanmasını amaçlar. Ancak bu süreç, maternal dokularda insülin duyarlılığını azaltarak insülin direncinin artmasına neden olur.

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde insülin direncinin artması, pankreasın daha fazla insülin salgılamasını gerektirir. Normalde sağlıklı gebelerde pankreas, bu ihtiyacı karşılayacak şekilde insülin üretimini artırır. Ancak bazı bireylerde pankreasın bu artan ihtiyacı karşılayamaması sonucu gestasyonel diyabet gelişir.

2. Plasental Hormonların Rolü

- **Plasental Laktogen (hPL):** Lipolitik etkileri nedeniyle yağ dokusundan serbest yağ asitlerini mobilize eder ve insülin duyarlılığını azaltarak maternal glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar.

- **Kortizol:** Glukoneogenezi artırarak maternal hiperglisemiye katkıda bulunur.
- **Östrojen ve Prolaktin:** Beta hücrelerinin hipertrofisini sağlayarak insülin sekresyonunu desteklese de, insülin direnci üzerindeki etkileri değişkendir.

3. Genetik ve Epigenetik Faktörler

Son yıllarda yapılan araştırmalar, gestasyonel diyabetin yalnızca çevresel faktörlere bağlı olmadığını, genetik ve epigenetik faktörlerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bazı gen mutasyonları ve epigenetik değişiklikler, insülin sekresyonunda ve insülin reseptör duyarlılığında azalmaya yol açarak GD riskini artırabilir.

Özellikle, **TCF7L2, KCNJ11, HNF1A** gibi genlerdeki varyasyonların GD gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, maternal hipergliseminin fetüs üzerindeki uzun vadeli epigenetik etkileri, çocuğun ilerleyen yaşlarda obezite ve tip 2 diyabet geliştirme riskini artırabilir.

4. İnsülin Salınımında Bozulma

İnsülin direncinin artmasına rağmen bazı gebelerde pankreasın bu ihtiyacı karşılayamaması nedeniyle yeterli insülin salınımı sağlanamaz. Bu durum, beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir. Beta hücre rezervi düşük olan bireylerde, gestasyonel diyabetin daha erken ve şiddetli seyretmesi mümkündür.

Bu süreçlerin tamamı, gestasyonel diyabetin gelişiminde kritik rol oynar ve hastalığın yönetimi için önemli ipuçları sağlar.

TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ

Gestasyonel diyabetin (GD) erken tanısı, hem anne hem de fetüs sağlığını korumak için kritik öneme sahiptir. Geç tanı veya yanlış değerlendirme, makrozomi, preeklampsi, neonatal hipoglisemi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle tarama stratejileri ve tanı kriterleri iyi belirlenmeli ve klinik uygulamalarda güncel kılavuzlara uygun şekilde uygulanmalıdır. (Venkatesh ve ark, 2022)

1. GD İçin Tarama Stratejileri

Tarama testleri, tüm gebelere mi uygulanmalı yoksa sadece riskli gruplara mı yapılmalı sorusu yıllardır tartışmalıdır. Günümüzde evrensel tarama (tüm gebelere uygulanması) en yaygın kullanılan yöntemdir.

- Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği (ACOG), 24-28. gebelik haftaları arasında tüm gebelere GD taraması yapılmasını önermektedir.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu (IADPSG) ise yüksek riskli gebelerde daha erken tarama (ilk trimesterde) yapılmasını ve tüm gebelere 75 g OGTT uygulanmasını savunmaktadır.

Risk faktörleri taşıyan kadınlarda tarama testleri gebeliğin daha erken dönemlerinde (ilk trimesterde) yapılmalıdır.

a) Gestasyonel Diyabet İçin Risk Faktörleri

GD riski bireyin genetik yapısı, metabolik durumu ve önceki gebelik öyküsü ile ilişkilidir. Yüksek riskli gruplarda GD gelişme olasılığı daha yüksektir.

Risk Faktörleri	Açıklama
Anne yaşı ≥35	İleri yaş gebeliklerinde GD riski artar.
Obezite (VKİ ≥30 kg/m²)	Artmış insülin direnci nedeniyle GD riski yüksektir.
Ailede diyabet öyküsü	Birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet öyküsü GD için önemli bir risk faktörüdür.
Önceki gebelikte GD öyküsü	Daha önce GD geçiren kadınlarda tekrar gelişme riski %50'ye kadar çıkabilir.
Makrozomik bebek doğurma öyküsü	Önceki doğumda 4.500 g üzeri bebek doğuran kadınlarda GD riski yüksektir.
Polikistik Over Sendromu (PCOS)	İnsülin direnci nedeniyle GD gelişme riski artar.
Fiziksel inaktivite	Sedanter yaşam tarzı insülin duyarlılığını azaltarak GD riskini artırır.
Hipertansiyon ve metabolik sendrom	Gebelik öncesi hipertansiyon, gestasyonel diyabet ile ilişkilidir.

Bu risk faktörlerini taşıyan kadınlarda tarama gebeliğin ilk trimesterinde OGTT ile yapılmalı ve normal çıksa bile 24-28. haftalarda tekrar edilmelidir (Committee on Practice Bulletins—Obstetrics(2018))

2. Gestasyonel Diyabet İçin Kullanılan Tanı Testleri

Gestasyonel diyabetin tanısı için kullanılan temel testler şunlardır:

2.1 İki Basamaklı Tarama Yöntemi (Amerikan Yaklaşımı – ACOG & ADA)

Bu yöntem, özellikle ABD'de yaygın olarak kullanılmaktadır.

1. Basamak: 50 g Glukoz Yükleme Testi (GCT) (Tarama testi)

- 24-28. gebelik haftasında, açlık gerektirmeden 50 g glukoz içeren sıvı içilir.
- 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi ≥140 mg/dL ise, hasta ikinci aşamaya yönlendirilir.

2. Basamak: 100 g OGTT (Tanı testi)

- Hasta en az 8 saat açlık sonrası 100 g glukoz içeren sıvıyı içer.
- 0., 1., 2. ve 3. saatlerde kan şekeri ölçülür.

Zaman	Carpenter & Coustan Kriterleri (mg/dL)
Açlık	≥95
1. Saat	≥180
2. Saat	≥155
3. Saat	≥140

- İki veya daha fazla değerin eşik seviyeyi aşması GD tanısı koydurur.

2.2 Tek Basamaklı Tarama Yöntemi (WHO & IADPSG Yaklaşımı)

75 g OGTT (Tanı testi)

- Tüm gebelere 24-28. haftada açlık sonrası uygulanır.
- 0., 1. ve 2. saatlerde glukoz ölçümü yapılır.

Zaman	WHO & IADPSG Kriterleri(mg/dL)
Açlık	≥92
1. Saat	≥180
2. Saat	≥153

- Tek bir değerin eşik seviyeyi aşması GD tanısı için yeterlidir.

Tek basamaklı sistem, Avrupa ve Türkiye'de yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. Alternatif ve Yeni Tanı Yöntemleri

Son yıllarda gestasyonel diyabet tanısında şu yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır:

Sürekli Glukoz İzleme Sistemleri (CGMS):

- Parmak delmeden kan şekeri takibini mümkün kılan sensör tabanlı glukoz ölçüm cihazları, GD tanısında ve yönetiminde umut vadetmektedir.

- OGTT yerine kullanılabilir mi? Henüz standart klinik uygulamalara tam olarak entegre edilmemiştir, ancak ilerleyen yıllarda tanı sürecinde önemli bir rol oynayabilir.

HbA1c ve Alternatif Biyobelirteçler:

- HbA1c testi, GD taramasında erken tanıya yardımcı olabilir.
- Adiponektin, leptin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi biyobelirteçler gelecekte GD tanısında kullanılabilir.

Bağırsak Mikrobiyotası ve GD:

- Mikrobiyota bileşiminin insülin direnci ve GD ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir.
- Probiyotik destekli diyetler ve mikrobiyota analizleri gelecekte GD tanı süreçlerine entegre edilebilir.

4. Tanı ve Tarama Konusunda Öneriler

- 24-28. haftada OGTT ile tüm gebelerde tarama yapılmalıdır.
- Risk faktörleri olan gebelerde tarama ilk trimesterde başlatılmalı ve 24-28. haftalarda tekrar edilmelidir.
- 100 g OGTT ve 75 g OGTT yöntemleri hastaya ve kliniğe göre bireyselleştirilmelidir.
- CGMS gibi yeni teknolojiler ilerleyen yıllarda GD tanısında kullanılabilir.
- Tanı sonrası erken müdahale, GD'nin maternal ve fetal komplikasyonlarını önlemek için kritik öneme sahiptir.

Tedavi Yaklaşımları

Gestasyonel diyabetin (GD) yönetimi, hem anne hem de bebek sağlığını korumaya yönelik bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Tedavi sürecinde tıbbi beslenme tedavisi (TBT), fiziksel aktivite, kan şekeri takibi ve gerekli durumlarda medikal tedavi uygulanır. Erken tanı ve uygun müdahale, gebelikte ve doğum sonrası dönemde oluşabilecek komplikasyonları önlemeye yardımcı olur.

1. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)

Tıbbi beslenme tedavisi, gestasyonel diyabetin yönetiminde ilk basamaktır ve birçok vakada kan şekeri seviyelerini kontrol altında tutmak

için yeterli olabilir. Amaç, kan şekeri seviyelerini stabilize ederek anne ve fetüs için sağlıklı bir metabolik ortam sağlamaktır. (Black, M. Ve ark, 2013)

1.1 Beslenme İlkeleri

- Düşük glisemik indeksli (GI) besinler tercih edilmelidir.
- Kompleks karbonhidratlar (%40-50), proteinler (%20) ve sağlıklı yağlar (%30) dengeli şekilde alınmalıdır.
- Rafine karbonhidratlardan (beyaz un, şeker, tatlılar) kaçınılmalıdır.
- Posa (lif) tüketimi artırılmalıdır (tam tahıllar, sebzeler, kurubaklagiller).
- Basit şekerler ve şekerli içecekler sınırlandırılmalıdır.
- Düzenli ve küçük öğünler tüketilmelidir (3 ana öğün + 2-3 ara öğün).

1.2 Günlük Enerji Alımı

- Kilolu veya obez gebelerde günlük kalori alımı %30 azaltılmalıdır.
- VKİ ≥30 kg/m² olan gebelerde günlük enerji ihtiyacı %25-30 oranında azaltılmalı (ortalama 1600-1800 kcal/gün) ancak açlık ketozundan kaçınılmalıdır.
- İdeal kilolu gebelerde kalori ihtiyacı bireyselleştirilmelidir (ortalama 2000-2200 kcal/gün).

2. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri seviyelerinin kontrolünü sağlar ve anne adayının genel sağlığını iyileştirir.

2.1 Önerilen Egzersizler

- Günde en az 30 dakika orta şiddette egzersiz önerilir.
- Tempolu yürüyüş (günde 30-45 dakika, haftada 5 gün)
- Yüzme veya su aerobiği
- Hamilelik pilatesi veya yoga
- Direnç egzersizleri (hafif ağırlıklarla)
- Pelvik taban egzersizleri (Kegel egzersizleri)

2.2 Egzersiz Yaparken Dikkat Edilmesi Gerekenler

- Hipoglisemi riskine karşı egzersiz öncesinde ve sonrasında kan şekeri ölçülmelidir.

- Aç karnına egzersiz yapılmamalıdır.
- Yüksek riskli gebeliklerde (preeklampsi, plasenta previa) egzersiz kısıtlanmalıdır.

3. Kan Şekeri Takibi

Kan şekeri izlemi, GD yönetiminin önemli bir bileşenidir. Kendi kendine kan şekeri ölçümü (self-monitoring of blood glucose, SMBG), tedavinin etkinliğini değerlendirmeye yardımcı olur.

3.1 Kan Şekeri Takibi Nasıl Yapılmalı?

- Günde 4-7 kez kan şekeri ölçümü önerilir:
    - Açlık (sabah)
    - Ana öğünlerden 1 saat sonra (postprandiyal)
    - Gerekirse yatmadan önce

4. Medikal Tedavi

Eğer tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa, medikal tedaviye geçilir.

4.1 İnsülin Tedavisi

- İlk tercih edilen ilaç insülindir.
- İnsülin kullanımı için endikasyonlar:
    - Açlık kan şekeri ≥95 mg/dL
    - Yemek sonrası 1. saat kan şekeri ≥140 mg/dL
    - Yemek sonrası 2. saat kan şekeri ≥120 mg/dL
- Günlük doz, bireysel insülin ihtiyacına göre ayarlanır.

4.2 Oral Antidiyabetikler

Metformin ve glibenklamid gibi oral antidiyabetikler bazı kılavuzlarda önerilse de, plasentayı geçtikleri için kullanımları tartışmalıdır.

- **Metformin:**
    - İnsülin direncini azaltır ve hipoglisemiye neden olmaz.
    - Plasentadan geçişi olduğu için uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

- İnsülin tedavisini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir**.**

- **Glibenklamid:**
  - Pankreastan insülin salınımını artırır.
  - Bebekte hipoglisemiye neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.

Gestasyonel diyabetin etkin yönetimi, beslenme, egzersiz, kan şekeri takibi ve gerektiğinde ilaç tedavisi ile mümkündür. Erken tanı ve bireyselleştirilmiş tedavi planı, anne ve bebek sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

DOĞUM VE POSTPARTUM YÖNETİM

Gestasyonel diyabetin yönetimi doğumdan hemen önce ve doğum sonrası dönemde dikkatli takip gerektirir. Anne ve bebeğin sağlığını korumak amacıyla doğum zamanlaması, doğum şekli, neonatal komplikasyonların önlenmesi ve postpartum diyabet riskinin değerlendirilmesi büyük önem taşır. (American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice, & Society for Maternal-Fetal Medicine. (2021))

1. Doğum Zamanlaması ve Şekli

1.1 Doğumun Planlanması

- Kan şekeri iyi kontrol edilen GD hastalarında doğum, genellikle 38-40. haftalar arasında planlanabilir.
- Kan şekeri kontrolsüz olan, insülin ihtiyacı yüksek veya fetal makrozomi riski taşıyan gebelerde, 37. haftadan itibaren doğumun indüklenmesi (suni sancı) veya sezaryen doğum gündeme gelebilir.
- Makrozomi (>4,500 g) öngörülüyorsa, omuz distosisi riski nedeniyle sezaryen doğum tercih edilebilir.
- Preeklampsi veya hipertansiyon gibi ek maternal komplikasyonlar varsa, doğum daha erken haftalarda planlanabilir.

1.2 Normal Doğum mu, Sezaryen mi?

- İyi kan şekeri kontrolü olan ve fetal makrozomisi olmayan gebeler, vajinal doğum için uygundur.
- Fetal ağırlığın 4,500 gramı geçtiği durumlarda, sezaryen doğum önerilir.

- Doğum sırasında hipoglisemi ve ketoasidoz riski olduğu için, anneye düzenli kan şekeri takibi yapılmalı, gerekirse intravenöz glukoz veya insülin infüzyonu uygulanmalıdır.

2. Neonatal İzlem ve Bebek Üzerindeki Etkiler

Gestasyonel diyabet, yenidoğanlarda hipoglisemi, solunum sıkıntısı sendromu ve elektrolit dengesizlikleri gibi riskleri artırabilir. Bebek doğduktan sonra ilk 24-48 saat içinde sıkı bir izlem gereklidir.

2.1 Neonatal Hipoglisemi

- Hipoglisemi (<40 mg/dL) en sık görülen neonatal komplikasyondur. Anne karnında yüksek glukoz seviyelerine maruz kalan bebekler, doğumdan sonra ani bir insülin artışı nedeniyle kan şekerinde ani düşüşler yaşayabilir.
- İlk 1-2 saatte kan şekeri ölçülmeli, ardından 4-6 saat aralıklarla takip edilmelidir.
- Anne sütü erken başlatılmalı ve yeterli beslenme sağlanmalıdır.
- Şiddetli hipoglisemi durumunda intravenöz dekstroz infüzyonu gerekebilir.

2.2 Solunum Sıkıntısı Sendromu (RDS)

- Gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde akciğer maturasyonu gecikebilir.
- Sezaryen doğum ile doğan bebeklerde RDS riski daha yüksektir.
- Doğum öncesinde akciğer olgunlaşmasını hızlandırmak için 34. haftadan önce doğum planlanıyorsa betametazon uygulanabilir.

2.3 Elektrolit Dengesizlikleri

- Hipokalsemi (düşük kalsiyum seviyesi) ve hiperbilirubinemi GD'li annelerin bebeklerinde daha sık görülür.
- Serum elektrolitleri ve bilirubin düzeyleri doğumdan sonra izlenmelidir.

3. Postpartum Diyabet Riski ve Takibi

Gestasyonel diyabet tanısı alan annelerde, doğum sonrası dönemde diyabetin tamamen ortadan kalktığı düşünülmemelidir. GD geçiren kadınlarda

ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet riski %30-60 oranında artmaktadır. Bu nedenle doğum sonrası takip ve yaşam tarzı değişiklikleri kritik öneme sahiptir.

3.1 Doğum Sonrası Glukoz Taraması

- Doğumdan 6-12 hafta sonra 75 g OGTT ile annede glukoz toleransı değerlendirilmelidir.
- HbA1c ölçümü, doğum sonrası diyabet riski hakkında fikir verebilir.
- Eğer OGTT normal çıkarsa bile, bu hastalar her 1-3 yılda bir diyabet açısından takip edilmelidir.

3.2 Postpartum Beslenme ve Fiziksel Aktivite

- GD öyküsü olan kadınlarda sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz, ileride tip 2 diyabet gelişimini %50 oranında azaltabilir.
- Diyet önerileri: Rafine karbonhidratlardan kaçınma, Akdeniz diyeti veya düşük glisemik indeksli beslenme modeli.
- Fiziksel aktivite: Haftada en az 150 dakika orta tempolu egzersiz önerilir.

3.3 Emzirmenin Önemi

- Emzirme, maternal metabolizmayı olumlu etkileyerek postpartum diyabet gelişim riskini azaltır.
- İlk 6 ay boyunca yalnızca anne sütü verilmesi hem anne hem de bebek için faydalıdır.
- Anne sütü, bebekte obezite ve insülin direnci gelişme riskini azaltabilir.

4. Uzun Vadeli Sağlık Etkileri ve Takip

Gestasyonel diyabet sadece gebelik sürecini etkilemekle kalmaz, anne ve çocuğun ilerleyen yıllardaki metabolik sağlığı üzerinde kalıcı etkiler bırakabilir.

4.1 Annedeki Uzun Vadeli Etkiler

- GD öyküsü olan kadınların yaklaşık %50'sinde 10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişir.
- Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişme riski artar.
- İnsülin direnci devam ederse, polikistik over sendromu (PCOS) gibi endokrin hastalıklar ortaya çıkabilir.

4.2 Bebekte Uzun Vadeli Etkiler

- GD'li annelerin bebeklerinde ilerleyen yaşlarda obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riski artmaktadır.
- Makrozomik doğan bebekler, çocukluk çağında insülin direnci geliştirme riski taşır.
- Annenin gebelikte kan şekeri kontrolü ne kadar iyi olursa, bebeğin uzun vadeli sağlık riski de o kadar azalır.

Sonuç ve Öneriler

- Doğum ve postpartum süreçte gestasyonel diyabetin yönetimi, anne ve bebek sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.
- Doğum zamanlaması ve doğum şekli bireysel risk faktörlerine göre belirlenmelidir.
- Neonatal hipoglisemi ve solunum sıkıntısı gibi komplikasyonlar için yenidoğan sıkı bir şekilde takip edilmelidir.
- Postpartum OGTT yapılmalı ve anneler uzun vadede tip 2 diyabet açısından düzenli takip edilmelidir.
- Emzirme ve sağlıklı yaşam alışkanlıkları, diyabet gelişim riskini azaltmak için teşvik edilmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel diyabet (GD), gebelikte ortaya çıkan ve hem anne hem de fetüs sağlığını doğrudan etkileyen önemli bir metabolik bozukluktur. Erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi planı ve düzenli takip, anne ve bebek için oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek açısından büyük önem taşır. Multidisipliner bir yaklaşım ile beslenme, egzersiz, kan şekeri takibi ve gerektiğinde medikal tedavi uygulanarak GD'nin yönetimi sağlanabilir. (Ley, S. H ve ark 2020).

1. Özet ve Genel Değerlendirme

- Gestasyonel diyabetin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Artan obezite oranları, hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları bu durumun en önemli nedenleri arasındadır.
- Gebelik sürecinde insülin direncinin artışı nedeniyle kan şekeri seviyeleri yükselir ve bu durum, anne ve bebek için ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve fiziksel aktivite, GD'nin temel tedavi yaklaşımlarını oluşturur. Ancak, kan şekeri hedeflere ulaşamazsa insülin tedavisi veya oral antidiyabetikler kullanılabilir.
- GD, doğum sonrası dönemde de dikkatli takip edilmelidir. Çünkü GD geçiren kadınların %30-60'ında ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişmektedir.

2. Klinik Öneriler

Gestasyonel diyabetin başarılı bir şekilde yönetilmesi için aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır:

2.1 Tanı ve Tarama Önerileri

- GD taraması tüm gebelere yapılmalıdır. Özellikle risk faktörleri bulunan gebelerde 24-28. haftalar arasında OGTT (oral glukoz tolerans testi) uygulanmalıdır.
- Yüksek riskli gebelerde (obezite, ailede diyabet öyküsü, polikistik over sendromu vb.) tarama daha erken dönemde, hatta ilk trimesterde başlatılmalıdır.
- Yeni biyobelirteçler ve sürekli glukoz izleme sistemleri, GD tanı süreçlerine entegre edilmelidir.

2.2 Tedavi ve Yönetim Önerileri

- İlk basamak tedavi olarak tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite uygulanmalıdır.
- Kan şekeri takibi, GD yönetiminde en kritik unsurdur. Açlık ve tokluk kan şekerinin düzenli ölçülmesi, olası hiperglisemi ataklarının önüne geçilmesini sağlar.
- Kan şekeri hedef değerlerine ulaşılamıyorsa insülin tedavisine geçilmelidir. İnsülin kullanımı, gebelikte en güvenli farmakolojik seçenektir.
- Oral antidiyabetikler (metformin ve glibenklamid) bazı vakalarda kullanılabilir, ancak uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmediğinden dikkatli olunmalıdır.

2.3 Doğum ve Postpartum Önerileri

- Doğumun zamanlaması, kan şekeri kontrolü ve fetüsün durumuna göre bireyselleştirilmelidir.
- Makrozomi (>4.500 g) varlığında sezaryen doğum tercih edilmelidir.

- Bebekte neonatal hipoglisemi, solunum sıkıntısı sendromu gibi komplikasyonlar açısından erken doğum sonrası sıkı izlem gereklidir.
- GD öyküsü olan annelere doğum sonrası 6-12 hafta içinde OGTT yapılarak diyabet gelişimi açısından değerlendirme yapılmalıdır.

2.4 Uzun Vadeli Öneriler ve Önleyici Yaklaşımlar

- GD geçiren kadınların uzun vadeli diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski açısından düzenli takip edilmesi gereklidir.
- GD öyküsü olan annelere her 1-3 yılda bir diyabet taraması önerilmektedir.
- Sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve düzenli fiziksel aktivite, postpartum dönemde de sürdürülmelidir.
- Emzirme, postpartum dönemde kan şekeri regülasyonu açısından önemlidir ve annelerin en az 6 ay boyunca emzirmesi teşvik edilmelidir. (Casey, B.ve ark 1997)

3. Gelecek Perspektifleri ve Araştırma Alanları

Gestasyonel diyabetle ilgili günümüzde birçok yeni araştırma yapılmaktadır. Gelecekte GD tanı ve tedavisinde daha etkin yöntemlerin geliştirilmesi beklenmektedir.

- Yapay Zeka Destekli Tanı Sistemleri: Yeni nesil dijital sağlık teknolojileri, GD tanı süreçlerinde kullanılabilir. Sürekli glukoz izleme sistemleri ve yapay zeka destekli analizler, GD'nin daha erken ve doğru tespit edilmesine yardımcı olabilir.
- Genetik ve Epigenetik Çalışmalar: Genetik yatkınlık, epigenetik değişiklikler ve fetal programlama gibi konular, GD'nin erken teşhisi ve önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.
- Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyabet: Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının GD gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmaktadır. Gelecekte probiyotik ve prebiyotik bazlı terapilerin GD yönetiminde yer alabileceği öngörülmektedir.
- Yeni Farmakolojik Tedaviler: Mevcut tedavilerin dışında, gebelikte güvenli yeni ilaçların geliştirilmesi hedeflenmektedir. Özellikle insülin yerine kullanılabilecek daha etkili ve güvenli ajanlar araştırılmaktadır. (McElwee ve ark 2023).

4. SONUÇ

Gestasyonel diyabet, gebelik sürecinde ortaya çıkan, ancak uzun vadeli etkileri olan ciddi bir metabolik hastalıktır. Erken tarama, bireyselleştirilmiş tedavi ve düzenli takip ile bu hastalığın anne ve bebek üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirilebilir.

- Multidisipliner bir yaklaşım (kadın doğum uzmanı, endokrinolog, diyetisyen, perinatolog iş birliği) ile GD'nin yönetimi daha etkin hale getirilmelidir.
- Yaşam tarzı değişiklikleri, kan şekeri kontrolü ve doğum sonrası takip, uzun vadede tip 2 diyabet gelişimini önlemek için kritik öneme sahiptir.
- Gelecekteki araştırmalar, GD tanı ve tedavisini daha etkin hale getirecek yeni yöntemler üzerinde yoğunlaşmalıdır.

Bu öneriler doğrultusunda, gestasyonel diyabetin önlenmesi ve yönetimi daha etkili hale getirilebilir.

KAYNAKLAR

American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice, & Society for Maternal-Fetal Medicine. (2021). Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. Obstetrics and gynecology, 138(1), e35-e39.

Black, M. H., Sacks, D. A., Xiang, A. H., & Lawrence, J. M. (2013). The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. Diabetes care, 36(1), 56-62.

Casey, B. M., Lucas, M. J., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (1997). Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. Obstetrics & Gynecology, 90(6), 869-873.

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2018). ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol, 131(2), e49-e64.

Crowther, C. A., Samuel, D., Hughes, R., Tran, T., Brown, J., Alsweiler, J. M., & TARGET Study Group. (2022). Tighter or less tight glycaemic targets for women with gestational diabetes mellitus for reducing maternal and perinatal morbidity: a stepped-wedge, cluster-randomised trial. PLoS Medicine, 19(9), e1004087.

Hillier, T. A., Pedula, K. L., Vesco, K. K., Schmidt, M. M., Mullen, J. A., LeBlanc, E. S., & Pettitt, D. J. (2008). Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. Obstetrics & Gynecology, 112(5), 1007-1014.

Ley, S. H., Chavarro, J. E., Li, M., Bao, W., Hinkle, S. N., Wander, P. L., ... & Zhang, C. (2020). Lactation duration and long-term risk for incident type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. Diabetes care, 43(4), 793-798.

McElwee, E. R., Oliver, E. A., McFarling, K., Haney, A., Cuff, R., Head, B., ... & Finneran, M. M. (2023). Risk of stillbirth in pregnancies complicated by diabetes, stratified by fetal growth. Obstetrics & Gynecology, 141(4), 801-809.

Venkatesh, K. K., Lynch, C. D., Powe, C. E., Costantine, M. M., Thung, S. F., Gabbe, S. G., ... & Landon, M. B. (2022). Risk of adverse pregnancy outcomes among pregnant individuals with gestational diabetes by race and ethnicity in the United States, 2014-2020. Jama, 327(14), 1356-1367.

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM VE TEDAVİLER

Bengü ALTUNAN

- Kurum Bilgisi: Nöroloji Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6034-8808
- Mail: bertanaltunan@gmail.com

GİRİŞ

Bilişsel gerileme, yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni ile olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya çapında 55 milyondan fazla insanın yaygın olarak demans olarak bilinen şiddetli bilişsel bozukluktan etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu durum demans hastalarının ve ailelerinin hayatlarını önemli ölçüde etkiler ve sağlık bakım sistemi, toplum ve küresel ekonomi üzerinde bir yük oluşturur. Küresel nüfus yaşlanmaya ve demanslı bireyler daha uzun yaşamaya devam ettikçe, oluşturdukları olumsuz etkilerin artması beklenmektedir.

Demansa neden olabilecek birçok faktör bulunsa da Alzheimer hastalığı (AD) en yaygın neden olarak görülmektedir. Sonuç olarak, dünya çapında akademik, kurumsal ve endüstriyel ortamlarda çok sayıda klinisyen, bilim insanı ve araştırmacı AD için bir tedavi bulmak için önemli çabalar sarf etmiştir. Ne yazık ki, bu kapsamlı çabalara rağmen hala net bir tedavi bulunmamıştır (Korczyn & Grinberg, 2024).

Alzheimer Tedavisi

Alzheimer hastalığı (AD), yaşın birincil risk faktörü olduğu bir beyin rahatsızlığıdır. 2019 yılında Alzheimer Hastalığı Uluslararası (ADI), dünya çapında 50 milyondan fazla insanın AD'den muzdarip olduğunu ve 2050 yılına kadar yaygınlığın yaklaşık üç kat artacağını tahmin etti. Her üç saniyede bir kişiye demans teşhisi konuyor ve teşhis ve tedavi için yıllık maliyetlerin 1 trilyon ABD doları olduğu tahmin ediliyor; bu rakam muhtemelen 2030 yılına kadar iki katına çıkacak. AD'nin yüksek yaygınlığı sağlık sistemi üzerinde büyük bir mali yüke neden oluyor ve etkilenen bireylerin olası damgalanmasıyla ilgili soruları gündeme getiriyor.

AD, günlük rutinleri etkileyen yönelim bozukluğu, dil ve düşünme sorunları, ruh hali değişimleri ve kişilik ve hareketlerde düşüşle ilişkili olarak yakın zamandaki olayları hatırlama zorluklarıyla kademeli olarak gelişir. Teşhisten sonra yaşam beklentisi beş ila on yıldır. Hastalığın yavaş ama ilerleyici nörodejenerasyon, hücre dışı β-amiloid (Aβ) birikimi, tau proteininin hücre içi nörofibriler yumaklar (NFT'ler), sinaps kaybı ve artmış inflamasyon gibi birkaç önemli özelliği vardır (Şovrea ve ark., 2025).

Vakaların çoğunda (%95), hastalığın sporadik ve geç başlangıçlı olduğu düşünülmektedir. Bu vakalarda hastalığın kökeni çok faktörlüdür ve karmaşık bir genetik profil ve çevresel faktörleri içerir; yaşlanma, yetersiz eğitim, kardiyovasküler hastalıklara ilişkin kişisel geçmiş, depresyon ve

apolipoprotein E (APOE) geninin ε4 alelinin varlığı gibi bazı risk faktörleri iyi bilinmektedir. Yine de son çalışmalar AD patogenezine katkıda bulunan ek faktörleri ortaya koymuştur. Nöroinflamasyon, mikroglia ve astrositlerin kronik aktivasyonunun nöronal hasarı şiddetlendirdiğini ve Aβ plak birikimini teşvik ettiğini gösteren kanıtlarla kritik bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, tau patolojisi ve nöroinflamasyon tarafından yönlendirilen sinaptik fonksiyon ve bağlantı kaybı, AD'de bilişsel gerilemenin önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Görüntüleme ve sıvı biyobelirteçlerindeki gelişmeler, AD'nin erken teşhisini önemli ölçüde artırmıştır. Örneğin, tau ve amiloide özgü pozitron emisyon tomografisi (PET) izleyicileri artık bu patolojilerin canlıda görüntülenmesine olanak tanırken, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve fosforile tau (p-tau) ve nörofilament hafif zincir (NfL) gibi kan bazlı biyobelirteçler, hastalığın klinik öncesi evrelerini belirlemede etkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Vakaların geri kalanı (%5), presenilin genleri 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2) ve daha az yaygın olarak APP (Aβ amiloid beta A4 öncü proteini) genlerinde yüksek penetrasyona sahip mutasyonlar nedeniyle kalıtsaldır. Ek olarak, son genetik çalışmalar, lipid metabolizması, endosomal taşımacılık ve bağışıklık tepkisi ile ilgili genler de dahil olmak üzere AD ile ilişkili yeni risk lokuslarını belirlemiş ve hastalığın karmaşıklığını daha da vurgulamıştır (Busche & Hyman, 2020).

Klinik ilaçlar

Geleneksel AD ilaçları AChEI'ler (takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin) ve NMDA reseptör antagonistleri (memantin) olmak üzere iki sınıfa ayrılır. AChEI'ler hem ACh seviyesini hem de etki süresini artırarak postsinaptik uyarımı artırır ve böylece hastalarda bilişsel ve davranışsal işlevleri iyileştirir. Takrin, 1993 yılında AD tedavisi için onay almıştır ve karaciğer toksisitesi nedeniyle 2013 yılında piyasadan çekilmiştir. Donepezil, rivastigmin, galantamin dahil olmak üzere ikinci nesil AChEI'ler daha seçicidir. Daha az yan etki veya iyileştirilmiş farmakokinetik profiller sergilemişlerdir ve bu da onları zaman içerisinde AD için birinci basamak ilaçlar haline getirmiştir. Bu ilaçlar yaygın olarak kullanılmasına rağmen, devam eden araştırmalar yan etkileri en aza indirmek ve hasta uyumunu mümkün olduğunca artırmak için dozu, dozaj formunu, uygulama yollarını ve kombinasyon tedavilerini optimize etmeye odaklanmaktadır.

Adlarity adlı donepezil transdermal bandı, 2022'de Alzheimer tipi hafif, orta ve şiddetli demansı tedavi etmek için FDA tarafından onaylanmıştır.

Haftalık doz sıklığı, aynı dozajda günlük oral uygulamaya biyoeşdeğerlik gösterirken, oral uygulamaya göre daha az gastrointestinal yan etki göstermektedir. Bu ayrıca günde bir kez uygulanan rivastigmin bandına kıyasla daha fazla kolaylık sağlar. Bu kolinesteraz inhibitörlerini intranazal uygulama, intravenöz enjeksiyon ve diğer yöntemlerle iletmek için nanotaşıyıcıların uygulanması da araştırılmaktadır. Nanotaşıyıcılar, ilaç konsantrasyonlarını artırmada, ilaç salınımını yavaşlatmada ve mükemmel biyoyararlanım elde etmede önemli bir rol oynar. Dahası, donepezil ve galantamin gibi uygun kolinesteraz inhibitörlerinin metal şelatörleri veya antioksidanlarla birlikte kullanılması, AD'de kolinerjik ilaçların yönetiminde etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenlik dahil olmak üzere şaşırtıcı etkiler sağlayabilir.

Memantin, orta ila şiddetli AD evrelerinin tedavisi için FDA onaylı bir NMDA reseptör antagonistidir. Glutamat iletimini ve dopamin reseptörlerini düzenler, hastaların bilişsel işlevlerini, günlük yaşam becerilerini ve davranışlarını iyileştirmede belirli bir etkinlik gösterir. Namzaric, (sabit doz kombinasyonlu memantin uzatılmış salımlı/donepezil) orta ila şiddetli AD'li hastalar için başka bir tedavi seçeneği sunar. Bu ilaçlar öncelikle nörotransmitter seviyelerini düzenleyerek işlev görür ancak hastalığın seyrini değiştiremez ve bu da yeni ilaçlar tasarlamak için öğreticidir. 2017'de bir inceleme hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hastalara kalıcı terapötik faydalar sağlamak için temel biyolojik mekanizmalara müdahale etmeyi amaçlayan "AD için hastalığı değiştiren tedavi" önerisinde bulunmuştur. Deniz yosunlarından elde edilen bir oligosakkarit olan sodyum oligomannat, etki mekanizması ve terapötik etkinliği hakkındaki devam eden tartışmaların ortasında 2019 yılında Çin'de koşullu olarak onaylanmıştır. Sodyum oligomannatın, bağırsak disbiyozu tarafından tetiklenen nöroinflamasyonu inhibe ederek ve Aβ fibrillerinin oluşumunu bozarak AD'ye karşı koyduğu varsayılmıştır. Daha ileri araştırmalar, sodyum oligomannatın bağırsak mikrobiyomunun bileşimini ve bolluğunu cinsiyete bağlı bir şekilde değiştirdiğini göstermiştir. Bu modülasyon mikrobiyal metabolizmayı ve periferik inflamasyonu etkilemiş, mikroglianın aktivasyon durumunu ve işlevselliğini düzenlemiş ve dolayısıyla nöroinflamasyonu ve amiloidozu azaltmıştır. Etkinliğini ve güvenliğini daha fazla araştırmak için iki faz IV klinik çalışma devam etmektedir ve 2025'e kadar devam etmesi beklenmektedir. Aducanumab, lecanemab ve donanemab her biri farklı sonuçlarla karşılaşan Aβ'yi hedef alan monoklonal antikorlardır. Aducanumab 2021'de tartışmalı FDA hızlandırılmış onayı almıştır. Lecanemab 2023'te

geleneksel onayı almış, Donanemab faz III çalışmalarını tamamladıktan sonra pazar yetkisi alma sürecindedir. Durumları mekanizmalarıyla yakından bağlantılıdır. Aducanumab Aβ'nin 3-7 amino asidine bağlanarak çözünür oligomerleri ve çözünmeyen fibrilleri hedef alır. Lecanemab, aducanumab'a kıyasla çözünür Aβ agregatlarına (oligomerler ve protofibriller) daha güçlü bağlanma göstermiştir. Donanemab, spesifik olarak plaklara bağlanarak piroglutamatla modifiye edilmiş Aβ'yi hedef almaktadır. Üçünün de Aβ plağını temizlemede ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir, ancak amiloidle ilişkili görüntüleme anormallikleri (ARIA) riskleri ve bunların tedavi maliyetleri dikkate değerdir. Genellikle depresyon ve şizofreni için reçete edilen brexpiprazol, serotonin, dopamin ve norepinefrin reseptörlerini hedef alır. AD'li bireylerde ajitasyonu hafifletmeye yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu yenilikçi ilaçlar AD mekanizmalarını daha derinlemesine inceler ve AD ilerlemesini durdurma veya tersine çevirme potansiyeline sahip çeşitli hedef seçenekleri sunar. Ayrıca, AD'deki olumsuz risk-fayda oranı, ilaçların yeniden kullanılmasını yaygın bir yaklaşım haline getirir. AD ilaçlarını geliştirmenin uzun, yüksek maliyetli ve kaynak yoğun süreci, yüksek başarısızlık oranlarıyla birleştiğinde, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, diyabet ve diğer nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere başlangıçta diğer durumlar için tasarlanmış ilaçların yeniden kullanılmasına olan ilginin artmasına yol açmıştır. Bu ilaçlar, kapsamlı güvenlik ve tolerans profillerinin yanı sıra çoklu kullanım potansiyelleriyle de dikkat çekmektedir. Ek olarak, yapay zekâ (AI) tabanlı hesaplama araçlarının ilerlemesi, ilaçların yeniden kullanılmasını kolaylaştırmakta ve AD ilaç geliştirme için umut verici bir strateji sunmaktadır.

ClinicalTrials.gov'da belgelendiği üzere, AD araştırma alanı, AD ve AD'ye atfedilen MCI'yi özel olarak hedef alan, 36'sı faz III'te, 87'si faz II'de ve 31'i faz I'de olan toplam 187 klinik araştırmayı kapsamaktadır. Bu araştırmaların başlıca etki mekanizmaları AChE, NMDA reseptörü, 5-hidroksitriptamin reseptörü, nikotinik α7 reseptörü ve adrenoseptör dahil nörotransmitter reseptörleri; Aβ üretiminin azaltılması (γ-sekretaz inhibitörleri ve modülatörleri, BACE1 inhibitörleri ve α-sekretaz aktivatörleri gibi), Aβ agregasyonunun önlenmesi ve Aβ klirensinin artırılması (aşılar ve antikorlar) dahil Aβ; tau proteinleri (fosforilasyon modülatörleri, agregasyon inhibitörleri, mikrotübül stabilizatörleri, antikorlar ve aşılar); ve inflamasyon (NSAID'ler, mikroglia modülatörleri) üzerindendir.

Semagacestat, III. faz klinik çalışmalara giren ilk γ-sekretaz inhibitörüdür. AD'nin uzun vadeli ilerlemesini değerlendirmeyi amaçlayan bir klinik çalışma, tüm çalışma gruplarında bilişsel ve işlevsel durumda bozulma buldu. Ek olarak, katılımcılarda gastrointestinal semptomlar, cilt kanseri ve enfeksiyonlar gibi istenmeyen reaksiyonlar görüldü ve bunların notch, CD44, ErbB4 ve kaderin dahil olmak üzere diğer γ-sekretaz substratlarının inhibisyonuyla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Avagacestat, semagacestat ile karşılaştırıldığında APP-C99 için daha fazla seçicilik gösteren oral yoldan uygulanan bir γ-sekretaz inhibitörüdür. Faz I çalışmaları, Aβ düzeylerini düşürmede etkili olduğunu göstermiştir. Ancak prodromal AD'li hastalarda güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren bir faz II çalışması sırasında, yüksek doz tedavi grubunda gastrointestinal sorunlar ve cilt kanseri dahil olmak üzere istenmeyen olaylar gözlemlendi. Araştırmacılar, APP'ye karşı daha yüksek seçiciliği nedeniyle γ-sekretaz inhibitörlerine bir alternatif olarak β-sekretaz (BACE1) inhibe etmeyi araştırarak Aβ üretimini azaltmayı amaçladılar.

Dördüncü nesil bir BACE1 inhibitörü olan Umibecestat, başlangıçta erken klinik çalışmalarda iyi güvenlik ve tolere edilebilirlik gösterdi. Ancak, bilişsel bozukluğu olmayan, AD riski yüksek yaşlı bireylerde (APOE4 aleli taşıyıcıları) yürütülen iki faz II/III çalışması erken sonlandırıldı. Bu karar, katılımcılarda hafif bilişsel gerileme ve beyin atrofisi gözlemlenmesi nedeniyle alındı. Dördüncü nesil bir BACE1 inhibitörü olan Elenbecestat, faz III klinik çalışmalarına ulaşan son BACE1 inhibitörlerinden biriydi. Erken evre AD hastalarında etkililik ve güvenliği değerlendiren bir faz III çalışması, olumsuz risk-fayda oranı nedeniyle sonlandırıldı. Daha spesifik olarak literatür sonlanmanın bilişsel işlevlerde yardım eksikliği ve kabuslar, kilo kaybı, döküntü ve karaciğer hasarı gibi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle olduğunu göstermektedir. ALZ-801, etken maddesi tramiprosat olan oral yoldan uygulanan küçük moleküllü bir ilaçtır ve plaklara bağlanmadan etkili bir anti-Aβ oligomer aktivitesi sergilemiştir ve potansiyel olarak plak temizliği ile ilişkili ARIA riskini azaltmıştır. II. faz denemesinin ara sonuçlarında, ilaç biyobelirteç seviyelerini düşürmüş ve APOE4 genini (APOE4/4 veya APOE3/4) taşıyan erken AD hastalarında hafıza ve öğrenme yeteneklerindeki düşüşü yavaşlatma potansiyeli göstermiştir. Devam eden III. faz klinik denemesi, erken AD'li APOE4 homozigot bireylerde etkinlik ve güvenlikle ilgili bu olumlu sonuçları daha fazla doğrulamayı amaçlamaktadır. II. faz klinik denemelerine giren ilk küçük molekül glutaminil siklaz inhibitörü olan Varoglutamstat, dönüşümü katalize eden bir enzimi hedef

almaktadır. Bu değişiklik, toksik agregatlar oluşturmaya daha yatkın olan Aβ formlarının ortaya çıkmasına neden olur. Faz IIa çalışmasında, varoglutamstat kabul edilebilir güvenlik ve tolere edilebilirliğin yanı sıra çalışma belleği düşüşünde bir azalma göstermiştir. Devam eden faz IIb VIVIAD çalışması, uzun vadeli güvenliğini, tolere edilebilirliğini, biliş üzerindeki etkilerini ve AD biyobelirteçleri üzerindeki etkisini daha fazla araştırmayı amaçlamaktadır. Solanezumab, Aβ'nin ara alanını hedef alan, çözünür, monomerik, fibriler olmayan Aβ formlarına karşı etkili bir antikor olup, böylece plakların çözünmesini destekler. İlk iki faz III çalışmada, ilacın plaseboya kıyasla etkililiğini değerlendiren hafif ila orta şiddette AD'de, ilacın bilişsel veya işlevsel gerilemeyi önemli ölçüde geciktirmediği görüldü. Ancak, hafif AD'li hastalarda hastalık seyrini potansiyel olarak değiştirdiği görülmüştür. Hafif AD'li hastalarda ilacın etkinliğini daha fazla doğrulamayı amaçlayan expedition3 çalışmasında, birincil son noktalarını karşılayamadığı için ilaç 2016 yılında başarısız ilan edilmiştir. Gantenerumab, Aβ'nin iki bölgesine N-terminal ve merkezi yapısal alana bağlanabilen deri altına uygulanan bir antikordur. Çözünür oligomerleri, protofibrilleri ve plakları hedef alır. İki faz III çalışması (NCT03444870 ve NCT03443973) yakın zamanda sonlandırılmıştır. Bu çalışmalarda, erken AD'li katılımcılarda gantenerumab'ın etkililiğini ve güvenliğini değerlendirirken, ilaç bilişsel gerilemeyi yavaşlatmada çok az klinik fayda göstermiştir ve bunun nedeni olarak muhtemel amiloid plakların sınırlı temizlenmesi olarak belirlenmiştir ve katılımcıların %5'inde amiloidle ilişkili görüntüleme anormallikleri-efüzyon (ARIA-E) ile ilişkili yan etkiler görülmüştür. ATP-rekabetçi olmayan bir GSK-3β inhibitörü olan Tideglusib, nöroprotektif ve antiinflamatuar özellikler göstermektedir. Hafif ila orta şiddette AD'li hastalarda ilacın etkililiğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren faz II çalışmasında, bazı birincil ve ikincil son noktalarını karşılamamıştır. TRx0237 bir tau agregasyon inhibitörüdür. Tüm faz III çalışmaları artık tamamlanmış veya sonlandırılmıştır. Hafif AD ve hafif ila orta AD'li katılımcılar üzerinde yürütülen çalışmalar ilacın monoterapi olarak iyi güvenlik ve potansiyel faydalar gösterdiğini göstermiştir. Başka bir faz III çalışma hafif ila orta AD'li katılımcılarda 16 mg/gün monoterapisinin plaseboya kıyasla güvenliğini ve etkinliğini daha fazla doğrulamayı amaçlamıştır ve sonuçların açıklanması beklenmektedir. Tau'nun merkezi bölgesini hedef alan bir antikor olan Bepranemab, potansiyel olarak tau agregasyonunu ve yayılmasını engeller. AD için bir faz II çalışması, MCI veya hafif AD'li hastalarda etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek üzere yürütülmektedir. E2814, tau mikrotübül bağlanma

bölgesini hedef alan ve böylece tau protein agregasyonunu ve tohum yayılmasını engelleyen bir monoklonal antikordur. İlaç şu anda üç klinik deneyden geçmektedir. Bir faz I/II çalışması, dominant kalıtımlı AD (DIAD) katılımcılarında E2814'ün güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve hedef katılımını değerlendirmeyi amaçlamaktadır ve tamamlanmasının 2025 yılında gerçekleşmesi beklenmektedir. Diğer iki faz II/III çalışması, erken başlangıçlı AD'de E2814 ve lecanemab kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmalar sırasıyla birincil sonuç ölçütleri olarak bilişsel ölçümlerdeki değişiklikleri ve tau PET'i kullanmaktadır ve 2027 yılında sonuçlanması beklenmektedir. AADvac1, klinik çalışmalara giren ilk tau aşısıdır ve tau agregasyonunu inhibe etmeyi, tau agregatlarını gidermeyi, patolojik yayılmayı önlemeyi ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlamaktadır. İlacın hafif AD'li hastalarda güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren bir faz II çalışması, AADvac1'in önemli bir yan etki olmaksızın iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ancak, klinik etkinliği daha fazla doğrulama gerektirmektedir. NE3107, inflamasyonu inhibe eden küçük bir insülin duyarlaştırıcıdır. Hafif ila orta şiddette AD'li yaşlı hastalarda ilacın güvenliğini ve etkinliğini test etmeyi amaçlayan bir faz III klinik çalışması tamamlanmıştır. Sonuçlar, ilacın iyi tolere edildiğini ve katılımcılarda bilişsel gerileme oranını etkili bir şekilde yavaşlattığını ve bilişsel işlevi önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. ALZT-OP1, kromolin sodyum ve ibuprofenin kombinasyon tedavisidir. Mikroglial hücrelerin pro-fagositik/nöroprotektif aktivasyon durumuna dönüşümünü indükler ve Aβ agregasyonunu bloke eder. ALZT-OP1, erken AD kanıtı olan deneklerde güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren bir faz III çalışmasını tamamlamıştır. Çalışma, ALZT-OP1'in kombinasyon tedavisinin erken evre AD katılımcılarında bilişsel ve işlevsel gerilemeyi yavaşlatıp yavaşlatamayacağını veya tersine çevirip çeviremeyeceğini belirlemeyi amaçlamaktadır. AL002, mikroglial işlevi artırmak için TREM2'yi aktive eden, böylece Aβ plak oluşumunu azaltan ve nörit distrofisini hafifleten TREM2'ye özgü bir monoklonal antikordur. Erken evre AD'li katılımcılarda AL002'nin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için bir faz II çalışması şu anda devam etmektedir. Masitinib, mikroglia ve mast hücresi aktivasyonunun inhibisyonu, Aβ ve tau protein sinyal yollarının modülasyonu ve sinaptik hasarın önlenmesi dahil olmak üzere AD'nin birden fazla yönünü hedefleyen güçlü ve seçici bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve faz III klinik çalışmadan geçmektedir. Bu çalışmanın amacı, hafif ila orta şiddette AD'li hastalarda bilişsel ve işlevsel yetenekleri iyileştirmede masitinib'in kolinesteraz inhibitörleri ve/veya memantine ek tedavi olarak etkinliğini doğrulamaktır. Yeniden kullanılan

ilaçlar arasında hipertansiyon tedavisi için bir kalsiyum kanal blokeri olan nilvadipin ve başlangıçta diyabet için geliştirilen bir ilaç olan pioglitazon bulunur. Nilvadipin, Aβ üretimini azaltma, serebral kan akışını artırma ve anti-tau ve anti-inflamatuar aktiviteler gösterme gibi çeşitli özellikler göstermektedir. Hafif ila orta şiddette AD'li katılımcılarda nilvadipinin etkililiğini ve güvenliğini test eden bir faz III çalışması, ilacın iyi bir güvenlik göstermesine rağmen AD hastalarında bilişsel gerilemeyi yavaşlatmada önemli faydalar göstermediğini gösterdi. Pioglitazon, T2D tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir PPARγ agonistidir. İki faz III klinik çalışma, AD kaynaklı MCI'li katılımcılarda ilacın güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirdi ancak yetersiz etkililik nedeniyle sonlandırılmıştır.

Özetle, AD ilaçlarının geliştirilmesi çok sayıda zorlukla karşı karşıya kalmıştır. İlaçların suboptimal performansına katkıda bulunan faktörler arasında ilaç hedeflerinin seçimi, deneysel tasarımlarda biyobelirteçlerin ve hayvan modellerinin kullanımı ve geç tedavi başlangıcı, doza bağlı yan etkiler, kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki zorluklar ve hastaların heterojen sunumu gibi diğer sorunlar yer almaktadır. Kapsamlı bir şekilde araştırılan Aβ hipotezinde, Aβ en doğrudan ilaç hedefi olarak durmaktadır. Ancak monomerler, çözünür oligomerler, protofibriller ve amiloid plaklar ile birlikte çok sayıda patojenik varyant da dahil olmak üzere Aβ'nin yapısal polimorfizmi, hassas hedeflerin seçimini zorlaştırmakta ve etkili ilaçların tasarlanmasının karmaşıklığına katkıda bulunmaktadır. Bapineuzumab gibi Aβ antikorları önemli terapötik etkiler sağlamadığında, araştırma Aβ oluşumunu engellemeye doğru kaymıştır. Ancak β ve γ-sekretazları hedeflemeyle ilişkili yan etkiler, bu enzimlerin diğer fizyolojik süreçlerde hayati önem taşıyan çok çeşitli substratlara sahip olması nedeniyle ortaya çıkmıştır. Ek olarak, Aβ hipotezine aşırı vurgu yapılması da çeşitli yeni hedeflerin ortaya çıkmasını engellemiştir. Biyobelirteçler, hasta seçiminde, biyolojik etki tespitinde, doz optimizasyonunda ve yanıt ilerlemesinin izlenmesinde önemli bir rol oynar ve yakın zamanda onaylanan Aβ monoklonal antikorları yeni ve doğru biyobelirteçlerden faydalanmaktadır. İlaç klinik öncesi ve insan denemeleri arasındaki performans, hayvan modellerinin evrimini yönlendirmiştir. Mevcut AD hayvan modelleri, tek genetik mutasyon modellerinden çok genli transgenik modellere geçmiştir ve AD ilerleme sürecini daha doğru bir şekilde simüle etmek için genetik olmayan patojenik faktörleri ve tür farklılıklarını dikkate almaktadır. İmmünoterapi, öncelikli olarak Aβ ve tau gibi geleneksel hedefleri hedef alarak en gelişmiş tedavi stratejisi gibi görünse de küçük moleküllü tedavi

yöntemlerine doğru belirgin bir paradigma kayması meydana gelmektedir. Basitlikleri, olgunlukları ve uyarlanabilirlikleri ile karakterize edilen bu yöntemler, ortaya çıkan hedefler için umut verici bir yol sağlamaktadır. Bu nedenle, AD için yeni nesil küçük moleküllü ilaçların geliştirilmesi heyecan verici bir olasılıktır. Dahası, seçici, çift hedefli, allosterik, kovalent, PROTAC'lar ve PPI hedefli yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli inhibisyon mekanizmaları, ilaç benzeri özellikleri, güvenliği ve etkinliği artırmaktadır. Bu çok yönlü yaklaşım hem geleneksel hem de yeni hedefler için değerli ilaçların geliştirilmesini hızlandırmayı, ilaç geliştirme döngüsünü kolaylaştırmayı ve ilişkili zorlukları azaltmayı amaçlar (Zhang ve ark., 2024).

İlaçsız Terapiler

Kapsamlı araştırmalara ve klinik deneylere rağmen, birkaç yeni olası terapi etkinlik son noktalarını karşılamada veya bir ilaç/plasebo farkı göstermede başarısız olmuş veya kabul edilemez toksisite göstermişlerdir (Cummings ve ark., 2014).

Hızla devam eden teknik ve klinik ilerleme AD terapileri için yeni perspektifler açmaktadır. Ancak, ilaçlar AD'yi tedavi etmenin tek yaklaşımı değildir ve 1950'lerden beri, beyne ultrason terapileri uygulanmaktadır. Günümüzde, odaklanmış ultrason (FUS), nörodejeneratif hastalıklarda terapötik uygulamalar için tartışılmaktadır. FUS'un yeni bir çeşidi olan transkraniyal puls stimülasyonu (TPS), küçük beyin bölgelerine ultra kısa ultrason darbeleri göndererek çalışır. TPS, tek bir ultra kısa ultrason darbesine dayanan klinik bir sonikasyon yöntemidir, FUS teknikleri ise akustik dalga yayılımını kullanır. Son çalışmalar, TPS'nin AD için potansiyel faydalarına dair kanıtlar sağlamıştır. 2022'de yapılan bir klinik çalışma, TPS'nin hafif ila orta şiddette AD'li hastalarda bilişsel işlevi güvenli bir şekilde iyileştirebileceğini göstermiştir. Çalışma, TPS'nin nöroplastisiteyi ve bölgesel beyin bağlantısını geliştirdiğini ve potansiyel olarak nörodejenerasyonun ilerlemesini yavaşlattığını belirtmiştir. Ayrıca, 2023'te yapılan bir takip çalışması, tekrarlanan seanslardan sonra hafıza tutma ve yönetici işlevlerde iyileşmeler bildirerek TPS'nin sürdürülebilir bilişsel faydalarını doğrulamıştır (Şovrea ve ark., 2025).

Kök hücre tedavileri klinik uygulamada birkaç yıldır kullanıldığından, sonunda AD için olası bir tedavi olarak araştırılmıştır. Yağ dokusundan türetilen kök hücreler (ADSC'ler) artık rejeneratif tedavilerde önemli bir rol oynamak için en uygun hücre tiplerinden biri olarak kabul edilmektedir (Mazini ve ark., 2019). Ölü veya hasarlı beyin hücrelerini değiştirme veya

onarma olası işlevleri nedeniyle hücre tabanlı tedaviler için klinik çalışmalara dahil edilmişlerdir. 2022'de yapılan bir faz I denemesi, ADSC'lerin AD hastalarının hipokampüsüne doğrudan nakledilmesinin güvenli olduğunu ve daha iyi hafıza performansı ve azaltılmış Aβ plak yoğunluğu dahil olmak üzere ön etkinlik belirtileri gösterdiğini bulmuştur (Ou ve ark., 2024).

Daha yakın tarihli araştırmalar da ADSC'lerin Alzheimer tedavisi için vaadini desteklemektedir. 2023'te, ADSC türevi ekzosomlar kullanan bir çalışma, AD fare modellerinde azalmış nöroinflamasyon ve gelişmiş sinaptik işlev bildirmiştir.

Araştırmacılar, AD için potansiyel bir tedavi olarak gen terapisine ilgi duymaktadır. Eksik veya kusurlu bir geni değiştirmek, beyin hücrelerini kurtarmak, onları sağlıklı tutmak veya hastalığı azaltmak için yeni hücreler üretmek için başka bir yöntem olabilir. Sonuç olarak, hedeflenen hücrelerde terapötik genin stabil veya indüklenebilir bir ifadesi meydana gelebilir, beyin hücrelerini ölmekten koruyabilir ve hafıza kaybını ve bilişsel gerilemeyi önleyebilir. Gen terapisindeki son gelişmeler, AD için bir tedavi olarak potansiyelini daha da güçlendirmiştir. Örneğin, 2023 tarihli bir çalışmada, bir fare modelinde tau protein ekspresyonunu başarılı bir şekilde aşağı düzenlemek için CRISPR-Cas9 teknolojisi kullanılmış, NTF'lerin oluşumu önemli ölçüde azaltılmış ve bilişsel sonuçlar iyileştirilmiştir. Benzer şekilde, viral vektör tabanlı gen iletimi, hipokampüste beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) üretimini artırmak için kullanılmış ve bu da nöronal sağkalımı desteklemiş ve AD hayvan modellerinde hafızayı iyileştirmiştir.

Odaklanmış Ultrason

Ultrasonlar, insan işitme duyusunun üst duyulabilir sınırından daha yüksek bir frekans olan 20 kHz'nin üzerindeki akustik dalgalardır ve belirli ve seçici bölgeleri etkileyerek hassas bir şekilde hedeflenebilir. Beyni koruyan kafatasının kemikli yapısı, dalgaların iletimini büyük ölçüde zayıflatır, bu da büyük miktarda enerji kullanma ihtiyacına yol açar. Ancak, yüksek enerjili ses alanlarına maruz kalma hızla ısınır ve kabul edilemez sıcaklıklara hızla ulaşır.

Frekans, darbe tekrarlama frekansı, yoğunluk, görev döngüsü ve süre gibi temel seslendirme unsurlarını dikkate alarak farklı seslendirme protokolleri uygulamak beyin üzerinde derin etkilere sahip olabilir. Araştırmacılar, sinaptik plastisite elde etmek için somatosensoriyel korteksi veya motor korteksi uyardılar ve hareket bozukluklarında, görsel korteksi veya hipokampüsü uyarmışlardır. Öte yandan, ultrasonlar nöromodülatör

amaçla düzenli beyin aktivitesini devre dışı bırakarak moleküllerin salınmasına yardımcı olmaktadır. Bu nedenle, yüksek mekansal çözünürlüklü uyarım, beyin bozukluklarını tedavi etmek için yeni invaziv olmayan tekniklere olanak tanır.

FUS uygulaması BBB'yi açar ve terapötik molekül terapisini kolaylaştırır. Ayrıca, FUS tarafından BBB açılmasının birkaç ikincil etkisine dair kanıtlar vardır, bunlar arasında inflamatuar yolların aktivasyonu, nörogenez uyarımı ve hücreye özgü aktivasyon bulunur. Belirli bir beyin bölgesinde hassas bir FUS uygulaması için MRI kılavuzluğu kullanılabilir. FUS uygulamasının sınırlamaları, sonikasyon sıklığı, güvenli uygulamaların toplam sayısı, uzun vadeli etkiler ve tekrarlayan kan beyin bariyeri bozulması riski ile verilir. Başka bir sınırlama, ultrason yayılımını değiştiren kafatası ve kafa derisi heterojenlikleri nedeniyle hedeflenen bölge tarafından verilir. Bu heterojenlikler, kortikal kemiğin, kemik iliğinin ve kafatasının kalınlaşmasının yoğunluğunu birleştirir. Bu koşullarda, US dalgaları özellikle yüksek frekanslarda yansıtılır. Daha düşük frekansların kullanılması bu etkiyi azaltabilir, ancak doku hasarı riskini artırır. Kalınlaşması nedeniyle insan kafatası, yumuşak dokudan 20 kat daha fazla US'li kemik zayıflamasına neden olur. Beyne aktarılan enerji miktarıyla ilişkili olarak, US uygulaması lokal ısıtma ve/veya lokal kavitasyonlara (özellikle US kontrast maddelerinin kullanımında veya lokal gaz gövdelerinin varlığında) neden olabilir, bazen bunu hücre hasarı ve lokal kanamalar izler.

Transkraniyal Puls Stimülasyonu

TPS, tek ultra kısa ultrason darbelerine (her 200-300 ms'de bir tekrarlanan 3 μs) dayanan yeni bir invaziv olmayan tekniktir. TPS, derin beyin yapılarını (örn. talamus) uyarabilen, mekansal olarak belirgin bir stimülasyonla karakterize edilir. TPS, daha yüksek genliğe sahip çoklu frekanslardan oluşan ultra kısa basınç darbeleri üretir. Periyodik dalgalar veya uzun sonikasyon darbeleri yerine çok kısa darbenin uygulanması, doku ısınmasını ve duran dalgaları önler. Beisteiner ve arkadaşları, 2019 yılında TPS kullanan ilk çok merkezli klinik çalışmanın sonuçlarını sunmuşlardır. Simülasyon kanıtları, sıçanlar ile insan kafatasları ve beyinleri arasındaki karşılaştırmalı laboratuvar ölçümleri ve sağlıklı deneklerde somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin (SEP) in vivo modülasyonlarından oluşan uygulanabilirlik, güvenlik ve etkinlik verilerini sunmaktadır. Nöropsikolojik puanlar ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) görüntüleri dahil olmak üzere AD'li 35 hastadan klinik veriler elde edilmiştir. Çalışma

sırasında hastalar devam eden ve optimize edilmiş standart klinik tedavi almışlardır. AD'de bilişsel durumun onaylanmış bir ölçüsü olan AD Kaydı Oluşturma Konsorsiyumu (CERAD) düzeltilmiş toplam puanı (CTS), tedaviden sonra gözle görülür şekilde iyileşmiş ve üç ay boyunca stabil kalmıştır. Hafıza ve sözel işleme performansları iyileşirken, görsel uzaysal işleme performansı düşmüştür. Ayrıca, depresyon puanlarının analizinde, nöropsikolojik iyileşmenin depresif ruh halindeki değişiklikler tarafından belirlenmediği gösterilmiştir. Beisteiner'ın denemesinin 2023'teki bir uzantısında, araştırmacılar 50 AD hastasını 12 ay boyunca takip ederek, CERAD-CTS ve lojistik regresyon puanlarıyla ölçülen bilişsel performansta sürekli iyileşmeler gözlemlemişlerdir. Çalışma, TPS'nin hafıza ve sözel akıcılık üzerindeki daha uzun vadeli etkisini vurgulamıştır. 2019'da Verhagen ve arkadaşları, yapısal hasardan kaçınırken bir primatın beynindeki derin bölgeleri hedef alan tekrarlayan ultrason uyarımı yoluyla uzun süreli değişiklikler elde edilebileceğini gösterdi. Dinlenme ve güçlü bir şekilde birbirine bağlı alanlarda bile uyarıcı alanın düzgün bir şekilde aktive olduğunu buldular; az veya hiç bağlantısı olmayan alanlarda azalmış aktivite gözlemlendi. Böylece, TPS yakın alanlar arasındaki devrelere müdahale eder ve davranışsal değişiklikleri belirlemek için belirli bölgesel değişikliklerin indüklenebileceği mekanizmayı oluşturabilir. Bu nedenle, ultrason teknikleri primat beyninin sinir devrelerinde geri dönüşümlü değişiklikleri açıkça sürdürür. Bu yaklaşım, araştırma veya klinik müdahalede TPS protokolleri geliştirebilir.

2023 tarihli bir çalışma, TPS'nin kortikal incelmeyi tersine çevirdiğini ve AD hastalarında gelişmiş bilişsel işleve (hafıza tutma, görsel-uzaysal yetenek ve sinir ağı tutarlılığında iyileştirmeler) katkıda bulunduğunu göstermiştir. Diğer iki takip çalışması (2021, 2024), TPS'nin AD hayvan modellerinde amiloid yükünü ve tau kümelerini azaltmakta, özellikle serebral korteks ve hipokampüste çözünmeyen Aβ'yi (Aβ40 ve Aβ42 seviyeleri, tamamen) azaltmakta ve belirgin işlevsel iyileşme sağlamaktadır. 2024 çalışmasında, artan hipokampal sinaptik yoğunluk ve iyileştirilmiş mekansal bellek performansıyla ilişkilendirilmiştir.

Bir diğer önemli konu da ultrasonların belirli nöronal değişiklikleri nasıl ürettiği ve nöroplastik etkiler üretebildiğidir. Bu alandaki güncel bilgi sınırlıdır ancak birkaç ilkenin önerildiği ultrason tabanlı tekniklerle ilgilidir. Büyük olasılıkla, mekanosensitif iyon kanallarını etkileyen ve membran gözenekleri oluşturan hücre zarları üzerinde mekanik etkiler üretilir. Sonuç olarak, nörotransmitter ve humoral faktörün konsantrasyonları değişebilir.

Hücre dışı serotonin ve dopamin seviyeleri artar ve Gamma-Aminobütirik Asit (GABA) seviyesi, BDNF, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör (GDNF) artışına paralel olarak azalır. Tüm bu moleküller hücresel ağ düzeyinde değişiklikler üretebilir.

Nöral kök hücre kültürlerinde ultra kısa ultrason darbelerinin kullanımı kök hücre çoğalmasının ve nöronal farklılaşmanın artmasına yol açmıştır.

Sonuç olarak, veriler terapötik TPS'nin AD tedavisinde yararlı olduğunu, hem fonksiyonel etkiler (hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir) hem de morfolojik etkiler (kortikal atrofiyi azaltma gibi) gösterdiğini doğrulamaktadır.

Yağ Kökenli Kök Hücrelerle Tedavi

Bilindiği üzere, ADSC'ler artık diğer nörodejeneratif bozukluklar (örn. Huntington ve Parkinson hastalığı, felç) dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikleri rejeneratif tıpta yüksek bir terapötik potansiyel sağlamaktadır. Stromal vasküler fraksiyonda yer alan ve görünüşte mezenkimal kök hücrelere benzeyen bu hücreler, güçlü bir çoğalma kapasitesine (farklı büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından kolayca desteklenir ve korunur) ve in vitro farklılaşmaya (çeşitli tipte bağ hücreleri, kas lifleri, nöronlar, vb.) sahiptir. Bunlar, vücuttaki her yaşta bol miktarda bulunan ve erişilebilir bir kök hücre kaynağı olan yaygın yağ dokusundan kolayca toplanabilir ve bu nedenle ucuz ve biyouyumlu olma avantajına sahiptir ve çok önemli olarak standart koşullar altında yetiştirilebilirler. Ayrıca, geniş salgılama alanları (antiapoptotik, hematopoietik, anjiyojenik ve immünomodülatör maddelerle) ve immünobiyolojik özellikleri, doku onarımı ve rejenerasyonunda olumlu bir şekilde rol oynar. Ancak, 2021'in sonuna kadar, literatürde ne insan hastalar üzerinde standartlaştırılmış bir protokol (ADSC'lerin büyümesi ve izolasyonu veya kalite güvencesi ile ilgili) ne de bu terapi ile ilgili klinik çalışmalar tanımlanmamıştır. Laboratuvarlarda kullanılan farklı yöntemler, donör farklılıklarına (son derece heterojen olan ADSC profillerini etkileyen), reaktif özelliklerine (kaynaklar, kalite), hücre kültürüne ve izolasyon tekniklerine yansımıştır. Tüm bu bilgiler, alakalı bir prognostik sonuca varmayı son derece zorlaştırmaktadır.

İki yeni çalışma, ADSC türevi ekzosomların transgenik AD fare modellerinde amiloid-beta plaklarını ve tau hiperfosforilasyonunu azaltma

potansiyelini vurgulamaktadır. Bu ekzosomların BBB'yi geçtiği ve VEGF ve BDNF dahil nöroprotektif moleküller ilettiği ve bunun da bilişsel ve hafıza işlevlerinde önemli gelişmelere yol açtığı gösterilmiştir.

Ekzojen kök hücre nakli tedavisinin etkinliği esas olarak beyindeki ekzojen kök hücrelerin düşük aşılama etkinliği nedeniyle hala tartışmalıdır. Öte yandan, kök hücre tedavisi belirli nöronları ve glial hücreleri üretebilir ve potansiyel olarak farklı nörolojik patolojilerde hasarlı veya kayıp nöral hücreleri değiştirebilir.

Gen Terapisi

Gen terapisi, hedeflenen hücrelerde kararlı ve spesifik bir ifadeye yol açabilen bir seçenektir. Genlerin iletilmesinin iki yolu vardır: BBB boyunca, hedeflenen yerlerde FUS'u hava, kükürt hekzaflorür veya perflorokarbonlarla dolu bir lipit veya albümin kabuğuna sahip olan mikro kabarcıklarla (MB) birleştirerek (FUS-MB) kullanarak geçirgenliği artırmak veya BBB'yi atlatıp genleri doğrudan beyin hücrelerine iletebilen modifiye edilmiş gen taşıyıcıları kullanmaktır. Gen terapisinin önemli bir avantajı, bir terapi uygulamasından sonra gen ifadesinin devam etmesidir.

Gen terapisi, genel olarak konak hücreleri enfekte eden bir virüs olan bir vektör tarafından uygulanabilir. Gen terapisinin doğrudan sonuçları, artan enzimatik aktiviteler ve biyoaktif maddelerin azaltılmış seviyelerinin telafi edilmesinden oluşur. AD gibi nörodejeneratif hastalıklarda farklı viral vektörler geliştirilmiştir. Bölünmeyen bir hücre olan nöronda, enfekte hücredeki gen ifadesi uzun süre, hatta 6 yıla kadar devam edebilir. Birçok deney, sinir sistemi büyüme faktörlerinin AD hayvan modellerinde nöronal ölümü önlemedeki etkisini göstermiştir. AD için ilgili büyüme faktörleri NGF ve BDNF'dir.

2018'de Rafii ve ve arkadaşları, AD hastalarında plasebo cerrahi kontrollü stereotaktik gen iletim çalışmalarının uygulanabilirliğini kanıtlayan verileri yayınlamıştır. Adeno ilişkili viral vektör (serotip 2)—NGF (AAV2-NGF) iletimi uygulanabilir görülmüş ve iyi tolere edilmiştir, ancak klinik sonuç vermemiştir.

İlk klinik çalışma, 10 AD hastasının NGF genini aşırı ifade etmek için gen terapisine tabi tutulduğu 2001 yılında Tuszynski ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Sonuçlar, dejenerasyona uğramış nöronların büyüme faktörlerine aksonal büyüme, hücresel hipertrofi ve fonksiyonel belirteçlerin aktivasyonu ile yanıt verebileceğini göstermiş; bu fenomenler on yıl boyunca

devam etmiştir. Diğer çalışmalarda, NGF'yi aşırı üretmek için genetik olarak modifiye edilmiş, mikrokapsüllenmiş hasta kaynaklı fibroblastların implantasyonu kullanılmıştır. Çeşitli sonuçlar arasında bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında (BFCN) artan bir dallanma, kortikal düzeyde glikoz metabolizmasının yoğunlaşması ve bilişsel gerilemede önemli bir iyileşme olmadan beyin omurilik sıvısında kolinerjik belirteçlerin normalleşmesi yer almaktadır (Şovrea ve ark., 2024).

2024 tarihli bir çalışma, AD hastalarında güncellenmiş bir AAV2 vektörü aracılığıyla NGF gen iletimini değerlendirmiştir. Sonuçlar, glikoz metabolizmasında ve nöroinflamasyon belirteçlerinde önemli gelişmeler göstermiş ancak bilişsel işlev üzerinde yalnızca mütevazı etkiler saptanmamıştır. Bu durum, NGF hedefli tedavinin bir kombinasyon tedavi stratejisinin parçası olarak daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (Tondo ve ark., 2024).

Yeni araştırmalar, AAV tabanlı dağıtım sistemlerinin potansiyelini genişletmiştir. 2023 tarihli bir çalışma, AD hayvan modellerinde BDNF'yi dağıtmak için AAV9 kullanımını araştırmıştır. Çalışma, tedavi edilen hayvanlarda önemli bilişsel gelişmeler, artan sinaptik yoğunluk ve azalmış amiloid yükü göstermektedir. Bu yaklaşım, gen terapisi yoluyla AD tedavisinde nörotrofik faktörlerin ortaya çıkan rolünü vurgulamaktadır.

Başka bir çalışmada, farelerin beyin hücrelerinde modifiye edilmiş bir virüs tarafından salınan bir peroksisom proliferatör-aktifleştirilmiş reseptör gama koaktivatör 1-alfa geni (PGC1-alfa geni) kullanılmıştır. Bu çalışmada, PGC1-alfa'nın, AD hastalarında azalmış bir ifadeyle, Aβ oluşumunda rol oynayan ana enzim olan β-APP kesme enziminin (BACE1) transkripsiyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Sonuçlar, hipokampüste beyin hücrelerinin tükenmemesiyle AD gelişiminde bir azalma; gelişmiş hafıza ve dört aylık enjeksiyondan sonra amiloid plaklarda azalmayı içermektedir. Tedavi edilmeyen fare grubunun beyinlerinde ise daha fazla plakların olduğu gösterimiştir.

Başka bir önemli gen terapisi, APOE proteinlerinin üretiminden sorumlu olan APOE4 genini içermektedir. APOE genleri, yağlı moleküllerle birleşerek lipoproteinler oluşturan APOE sentezi için bilgi sağlar. Lipoproteinler lipitlerin taşınmasından ve lipitlerin metabolizmasından sorumludur. APOE genlerinin APOE2, APOE3 ve APOE4 olmak üzere üç çeşidi vardır. Bunlar genel popülasyonda sırasıyla %7, %79 ve %14 oranında bulunur. APOE2 geni tip III hiperlipoproteinemi ile ilişkilidir ancak anti-AD

etkisine sahiptir; AD geliştirme riski yarı yarıya azalır. APOE3 sağlıklı gen olarak kabul edilir. APOE4 ise beyinde daha yüksek seviyelerde amiloid proteinleri teşvik ederek AD geliştirme riskini artırır.

APOE4'ün APOE3'e dönüştürülmesi Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'ndeki araştırmacıların hedefidir. İşlem, deriden elde edilen pluripotent kök hücreleri kullanılarak nöronlar, mikroglia ve astrositler olmak üzere üç farklı beyin hücresi türüne dönüştürmektedir. Bu hücreler daha sonra moleküler makas görevi gören bakterilerde kesilen istenmeyen genlerin yerini almak için kullanılmıştır.

2023'te CRISPR-Cas9 teknolojisini kullanan başka bir çalışma, AD hastalarından türetilen nöronal kültürlerde APOE4 genini APOE3 varyantına başarıyla dönüştürmüştür. Bu gen düzenleme tekniği, amiloid plak birikimini azaltmış ve normal lipit metabolizma yollarını geri kazandırmış ayrıca AD ile ilişkili genetik riskleri ele almak için umut verici bir terapötik yaklaşım oluşturmuştur (Şovrea ve ark., 2024).

Yeni Alternatif İlaçsız Terapiler

Nanomedikal Stratejileri

Beyin bütünlüğünü korurken ve BBB'yi başarıyla geçerken AD'den etkilenen belirli bölgelere hedefli iletimi sağlamak için çeşitli nano-biyomedikal terapiler incelenmiştir (Prince ve ark., 2013).

Örneğin, 3D6 antikor parçalarının seviyelerini serbest bırakma özelliğine sahip polimerik nanomiseller (3D6-Fab) kullanılarak AD hayvan modellerinin beyni üzerinde yürütülen bir çalışma, Aβ agregasyonunun baskılandığını göstermiştir, ayrıca, tek zincirli anti-Aβ antikorları (scFv) kullanan yenilikçi immünoterapi yaklaşımları, akut amiloidoz modelinde Aβ birikimini önemli ölçüde azaltmaktadır.

Metalik nanopartiküller, AD'nin yönetilmesinde yararlı olan umut verici ilaç iletim özellikleri göstermektedir. Özellikle altın nanopartikülleri (Au-NP'ler), BBB aracılığıyla büyük geçirgenlik özellikleri gösterir. Glutatyon ile konjuge edildiğinde, Au-NP'ler Aβ agregasyonunu inhibe ederek potansiyel olarak AD ilerlemesini önler. Silika nanopartikülleri (SiNP'ler) ayrıca BBB hedeflemesi için kullanılır, amiloid hücrelerde birikir ve potansiyel bir anti-AD etkisi gösterir (Şovrea ve ark., 2024).

Oksijen Terapisi

Hipoksinin AD'de önemli bir patojenetik faktör olduğu, amiloid-ß metabolizmasını, tau fosforilasyonunu, otofajiyi, nöroinflamasyonu, oksidatif stresi, endoplazmik retikulum stresini ve mitokondriyal ve sinaptik değişimi teşvik ettiği iyi bilinmektedir. Anti-hipoksi terapilerinin AD evrimini yavaşlatabileceği veya azaltabileceği görülmektedir (Yang ve ark., 2023). Yayınlanmış veriler, AD'nin çoğu patojenik özelliğinin iyileştirildiğini ortaya koymuştur. Son yıllarda artan kanıtlar, oksijen tedavisinin AD'nin risk faktörleri ve klinik semptomları açısından yararlı rolünü vurgulamıştır. Bu nedenle, oksijen tedavisi bu hastalık için yararlı bir tedavi seçeneği olabilir.

Fiziksel Aktivite

Son veriler, fiziksel aktivitenin sadece AD sıklığını azaltmakla kalmayıp, orta düzeyde fiziksel egzersizlerin işlevsel ve bilişsel yeteneklerde faydalı rollere sahip olduğunu ve AD hastalarının yaşam kalitesini iyileştirdiğini ortaya koymuştur.

Bilimsel literatürden elde edilen güncel kanıtlar, sporun AD hastalarında kardiyovasküler zindeliği iyileştirerek beyin amiloidinin biliş üzerindeki olumsuz etkisini, azalmış serebral atrofiyi ve bunama insidansını azalttığını vurgulamaktadır. Esas olarak, aerobik egzersizin AD hastalarının bilişsel işlevleri ve depresyonu üzerinde yararlı bir etkisi vardır ve daha iyi beyin kan akışı ve oksipital gri madde yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Bilinmeyen mekanizmaya rağmen, sürekli fiziksel egzersiz hafif ve şiddetli AD formları olan hastalarda düşüşleri önlüyor gibi görünmektedir. Dahası, egzersiz AD hastalarının fiziksel sağlığını iyileştirerek demansın davranışsal ve psikolojik belirtilerini azaltmakta ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmektedir.

AD'ye karşı koruyucu rolünü destekleyen birkaç çalışma, fiziksel egzersizin serebral nörogenezin yukarı düzenlenmesi ve genişlemiş bir hipokampüs gibi serebral yapı değişiklikleri ürettiğini ortaya koymuştur.

AD hastalarında sporun faydalı rolü Aβ-40 ve Aβ-42 temizliğinin artırılması ve BACE-1 aktivitesinin baskılanması, γ-sekretaz aktivitesinin artırılmasıyla tau hiperfosforilasyonunun düşürülmesi, glikoz ve insülin toleransının artan kullanımı ve IL-6 veya TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin azaltılması gibi birkaç mekanizma ile açıklanabilir.

Artan kanıtlar, AD'de kalıcı ve güçlü egzersizin olumlu rollerini ortaya koymaya devam etmekte ve artan nöroprotektif faktör seviyeleri nedeniyle günlük görevlerin ve bilişsel işlevlerin vazgeçilmez aktivitelerinin ilerlemesini iyileştirmektedir.

Diyet

Akdeniz diyeti ve besin takviyeleri, nöroprotektif ve antioksidan özellikleri nedeniyle bilişsel işlevi iyileştirmekte ve AD'yi önlemektedir. Çalışmalar, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA), folik asit ve B6, B12, E, C gibi vitaminler açısından zengin bir diyetin bilişsel işlevi iyileştirdiğini ve Aβ birikimini ve serebral atrofiyi azalttığını göstermiştir. B vitamininin AD'deki yararlı rolü, artan oksidatif aktivite yoluyla artan nörodejenerasyondan sorumlu bir metabolit olan homosisteinin inhibisyonuyla desteklenmektedir.

Omega-3 yağ asitleri ve esansiyel amino asitler (Val, Leu, His, Lys, Trp, Ile, Phe) açısından zengin gıdaların tüketimi, bilişi ve psikososyal işlevi iyileştirmiştir. Ayrıca, anti-inflamatuar, antioksidan ve nöroprotektif fonksiyonlara sahip bitkilerden elde edilen besin takviyeleri, örneğin deniz tarağı türevi saflaştırılmış plazmalojen, kurkumin, epigallokateşin-3-gallat, resveratrol veya probiyotikler, hafif AD'de bilişsel aktiviteyi iyileştirmiştir.

Niyasin takviyeleri kullanan AD fareleri üzerinde yapılan bir çalışma, niasinin AD'de bilişsel aktiviteyi artırabileceğini ve AD hastaları için yararlı bir önleyici ve tedavi edici seçenek olduğunu göstermiştir.

Mevcut araştırmalar, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD+) ve glutatyon öncüllerinden oluşan kombine metabolik öncüllerin (CMA'lar) AD hastalarında bilişsel aktivitede yararlı rolünü ortaya koymuştur.

Tamamlayıcı Teknikler

Aromaterapi ve müzik gibi alternatif tamamlayıcı terapiler, AD hastalarının anksiyete ve depresyonun davranışsal semptomları gibi olağan klinik belirtilerini iyileştirmiş gibi görünmektedir.

Ek olarak, mesleki terapi ve psikoterapi AD'ye yönelik terapötik yaklaşımda önemli bir rol oynar. Mesleki terapi, bu hastaların özerkliğini geliştirmeyi ve bilişsel ve davranışsal egzersizler yoluyla olağan aktivitelerin geliştirilmesine izin vermeyi amaçlar. Psikoterapinin AD'li hastalardaki ana rolü, onlara duygusal bozukluklar, depresyon veya anksiyete ile başa çıkma

konusunda güven ve güç verebilmesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır (Şovrea ve ark., 2024).

KAYNAKLAR

Busche, MA, Hyman BT. (2020). Synergy between Amyloid-β and Tau in Alzheimer's Disease. Nat. Neurosci, 23, 1183–1193.

Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. (2014). Alzheimer's Disease Drug-Development Pipeline: Few Candidates, Frequent Failures. Alz Res Ther, 6, 37.

Korczyn AD, Grinberg LT. (2024). Is Alzheimer disease a disease? Nat Rev Neurol, 20(4), 245-251.

Mazini L, Rochette L, Amine M, Malka G. (2019). Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). Int J Mol Sci, 20, 2523.

Ou CM, Xue WW, Liu D, Ma L, Xie HT, Ning K. (2024). Stem Cell Therapy in Alzheimer's Disease: Current Status and Perspectives. Front Neurosci, 18, 1440334.

Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. (2013). The Global Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Metaanalysis. Alzheimers Dement, 9, 63–75.e2.

Șovrea AS, Boșca AB, Dronca E, Constantin AM, Crintea A, Suflețel R, Ștefan RA, Ștefan PA, Onofrei MM, Tschall C, Crivii CB. (2025). Non-Drug and Non-Invasive Therapeutic Options in Alzheimer's Disease. Biomedicines, 13(1), 84.

Tondo G, De Marchi F, Bonardi F, Menegon F, Verrini G, Aprile D, Anselmi M, Mazzini L, Comi C. (2024). Novel Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease: Pitfalls and Challenges of Anti-Amyloid Therapies and Beyond. J Clin Med, 13, 3098.

Yang C, Yang Q, Xiang Y, Zeng XR, Xiao J, Le WD. (2023). The neuroprotective effects of oxygen therapy in Alzheimer's disease: A narrative review. Neural Regen Res, 18, 57–63.

Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. Sig Transduct Target Ther, 9, 211.

KERAROKONUS HASTALIĞINDA GÜNCEL TEDAVİ VE YAKLAŞIMLAR

Yener YILDIRIM

- Kurum Bilgisi: Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-9905-4169
- Mail: yenery@hotmail.com

Duygu YÜCEL

- Kurum Bilgisi: Genom ve Kök Hücre Merkezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6888-2650
- Mail: duyguyucel@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

Keratokonus, ilerleyici, non-enflamatuar bir ektatik kornea hastalığıdır ve korneanın incelmesi ile düzensiz astigmatizmaya neden olarak görme keskinliğinde belirgin azalmaya yol açar. Hastalık genellikle ergenlik döneminde başlar ve ilerleyici bir seyir gösterir. Keratokonus patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın doğal seyri, hastadan hastaya farklılık gösterebilir ve özellikle genç yaşta teşhis edilen hastalarda progresyon daha hızlı olabilir. Tedavi seçenekleri, hastalığın evresine, hastanın yaşı ve yaşam tarzına göre belirlenmektedir (Yıldırım & Gumus, 2016).

Keratokonus tedavisinde temel yaklaşımlar; hastalığın ilerlemesini durdurmayı, görme keskinliğini artırmayı ve hasta konforunu sağlamayı amaçlar. Tedavi seçenekleri arasında gözlük ve kontakt lensler, korneal çapraz bağlama (KÇB), intrastromal korneal halka implantasyonu (ICRS) ve ileri evre vakalar için keratoplasti yer almaktadır. Son yıllarda, biyomühendislik alanındaki gelişmeler sayesinde CAIRS gibi yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir.

Korneal Çapraz Bağlama Tedavisi

Standart / Dresden Protokolü

Temel olarak, KÇB tekniği, korneanın sertliğini ve biyomekanik stabilitesini artırmayı amaçlamaktadır. Çapraz bağlama işlemi vücutta fizyolojik olarak, transglutaminaz ve lizil oksidaz gibi doğal enzimatik yollarla gerçekleşmektedir. Riboflavin ve Ultraviyole A (UVA) ile yapılan fotokimyasal KÇB yöntemi ilk olarak Dresden Üniversitesi'nden Spoerl ve Seiler tarafından geliştirilmiştir (Wollensak ve ark., 2003). Standart teknik ya da Dresden protokolü de denilen bu yönteme göre, ilk olarak kornea santralinden 8-9 mm çapında epitel dokusu kaldırılır. Daha sonra açığa çıkan korneal stroma üzerine her 2-5 dakikada bir %20'lik dekstan içerisinde %0,1'lik izotonik riboflavin solüsyonu toplam 30 dakika boyunca uygulanır. Bu bölümde amaç yeterli miktarda riboflavin solüsyonunun stroma içerisine nüfus etmesidir. KÇB tedavisinde riboflavin temelde iki amaçla kullanılmaktadır; fotosensitizör etki yaratmak ve UVA ışınını tutarak, ışının daha derinlere gitmesini önlemek. UVA uygulanmasına geçmeden önce, intraoperatif pakimetri ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Eğer korneal kalınlık 400 mikrometre altında tespit edilirse, kornea hipotonik riboflavin solüsyonu kullanılarak şişirilmeli ve korneanın en ince noktasının 400 mikronun üzerine

çıktığından emin olunmalıdır. Daha sonra 30 dakika boyunca kornea yüzeyine 3 mW/cm2 dozunda UVA radyasyonu uygulanır. Bu aşamada, kornea üzerine yine riboflavin uygulamasına devam edilmelidir. İşlem bittikten sonra bir antibiyotikli damla uygulanır ve son olarak göze terapötik kontakt lens yerleştirilir (Yıldırım & Gumus, 2016).

Yapılan bu işlemle, UVA ile etkileşen riboflavin singlet oksijen gibi serbest oksijen radikallerini ortaya çıkarmakta ve böylelikle doğal lizil oksidaz yolağı aktive olmaktadır. Bu yolla stromal kollajen fibriller arasında çapraz bağlar oluşmakta ve stromada meydana gelen bütün bu değişiklikler hem korneanın stabilitesini hem de korneanın enzimatik yıkımına karşı direnci arttırmaktadır.

Yapılan güvenlik çalışmaları göstermektedir ki, KÇB tedavisi sırasında kullanılan UVA enerji seviyesi korneal endotelyum, lens ve retinadaki radyasyon seviyesi, bu dokulara zarar verecek eşik değerin altındadır (Spoerl ve ark., 2007). Yakın zamana kadar, kornea endotel dokusuna toksik reaksiyonlarla hasar verebileceği için, 400 μm'den daha ince kornealara bu işlemin uygulanması önerilmemekteydi ancak artık günümüzde "Sub-400 protokolü" ile yaklaşık 250 mikronluk ince kornealara bile KÇB tedavisi uygulanmaktadır. Bu protokolde standart tedavi protokolündeki parametreler kullanılmakta ancak kornea kalınlığına göre UVA'nın uygulanma süresi azaltılmaktadır. Böylelikle kümülatif UVA azaltılmış olacaktır. Ayrıca bu yöntem uygulanmış daha ince kornealarda da tedavi etkinliğinin objektif bir belirteci olan stromal skar, yeterli derinlikte oluşmaktadır.

KÇB tedavisinin hemen sonrasında keratosit sayısında azalma görülmektedir ancak postoperatif 6 ay sonra stromal fibrillerin dansite artışıyla birlikte, keratosit sayısı tekrar başlangıç seviyesine ulaşmaktadır (Mazzotta ve ark., 2007). Ayrıca, KÇB tedavisi uygulanan hastaların, işlem sonrası birinci ayında keratometrik değerlerde artış, hastalıkta bir miktar progresyon beklenmektedir. Erken dönemde görülen bu progresyon, birçok hastada geçici olmaktadır. İşlem sonrasında stabilizasyonun elde edilmesi hastadan hastaya değişmekle beraber genellikle altı ay içerisinde gerçekleşmektedir. KÇB tedavisinin kısa ve uzun dönem sonuçları oldukları umut vericidir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, KÇB işlemi hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış ve keratometrik değerlerde ise azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca bu tedavi yöntemi korneal intrastomal halka, excimer lazer gibi diğer prosedürlerle de başarılı bir şekilde kombine edilebilmektedir.

Hızlandırılmış Korneal KÇB

Standart protokolün sonuçlarının iyi olmasına rağmen, işlem süresinin bir saati aşması bazı hastalarda uyum sorununa yol açmaktadır. Bu nedenle, KÇB işlemini kısaltarak, hasta konforunu arttırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve neticesinde işlemin ikinci yarısı olan UV-A tedavi aşamasının kısaltılabileceği gösterilmiştir. Buna göre, toplamda korneaya verilecek enerji miktarı sabit tutularak, UV-A tedavi süresi kısaltılabilmektedir.

Teknik olarak hızlandırılmış KÇB'nin 1. aşaması, standart yöntemle aynıdır. Bu teknikte diğerinden farklı olan nokta, 2. aşamadaki UV-A'nın dozu ve uygulanma süresidir. Burada UV-A ışını 10 mW/cm^2 dozunda toplam 10 dakika boyunca uygulanır. Hızlandırılmış çapraz bağlama işleminde korneaya verilen toplam enerji miktarı sabit kalacak şekilde, UV-A tedavi süresi kısaltılarak farklı protokoller oluşturulmuştur. Hızlandırılmış çapraz bağlama işleminin farklı enerji miktarı-süre protokolleri Tablo 1'de gösterilmiştir (Yıldırım & Gumus, 2016).

Tablo 1. Hızlandırılmış Çapraz Bağlama İşleminin Enerji Miktarı ve Süreleri

Enerji Miktarı	Süre
3 mW/cm	30 dk
10 mW/cm	9 dk
18 mW/cm	5 dk
30 mW/cm	3 dk

5 $mW/cm^{2'}$ den daha yoğun uygulanan UV-A ile etkinlikte hızlı bir azalma görülmesine rağmen yapılan preklinik çalışmalarda standart ve hızlandırılmış teknikte benzer biyomekanik değişiklikler gösterilmiştir. Etkinlik azalmasının sebebi tam olarak anlaşılamamasına rağmen, oksijen tüketimi ve ulaşılabilirliğindeki değişikliğe bağlı çapraz bağlanma süreci sınırlanmış olabilir.

Transepitelyal ve İyontoforez Korneal KÇB (I-CCL)

Transepitelyal (TE), diğer adıyla epi-on, epitel kazınmadan yapılan bir KÇB yöntemidir. Bu yöntemde özel formülasyonla üretilmiş riboflavin solüsyonları kullanılmaktadır. Böylelikle epitel kazınmadan riboflavin solüsyonunun stromaya geçişi sağlanmaya çalışılmaktadır. Epitelin sağlam tutulmasının, hasta konforunun artması, infeksiyon riskinin azalması ve ince kornealarda avantaj sağlaması gibi birtakım avantajlarının olacağı

düşünülmektedir. Ancak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda, TE KÇB işleminin hasta konforuna önemli bir katkıda bulunmadığı ve etkinliğinin çok sınırlı kaldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, epitel kazınarak (epi-off) yapılan KÇB yöntemleri (standart/hızlandırılmış), TE yönteme göre çok daha etkilidir (Bikbova & Bikbov, 2016). TE yöntem sonrasında istenilen klinik etkinlik elde edilemediğinde, epi-off yöntemle KÇB tedavisi yapmak kaçınılmaz hale gelecektir.

İyontoforez, küçük bir elektrik akımının kornea boyunca riboflavin penetrasyonunu artırmak amacıyla tatbik edildiği trans epitelyal, invazif olmayan bir tekniktir. İnsan gözünde, 20 dk boyunca uygulanan 3.0 mA, 40 dakika boyunca uygulanan 1.5 mA elektrik akımı tolere edilebilir düzeydedir (Parkinson ve ark., 2003). Bouheraoua ve ark. yaptıkları bir çalışmada, standart KÇB ve I-CCL tekniğini karşılaştırmışlardır ve sonuçta I-CCL tekniğinde standart tekniğe göre anterior keratosit hasarı ve sub-bazal sinir hasarının daha hafif olduğunu ancak demarkasyon hattının daha az sayıda hastada gözlendiği ve daha yüzeyel olduğunu ortaya koymuşlardır (Bouheraoua ve ark., 2014). Bu ve benzer çalışmalar, bilim insanlarını daha çok epi-off KÇB tedavi yöntemlerine yönlendirmektedir.

KÇB tedavisinin sonrasında en sık gelişen komplikasyon korneal bulanıklık (haze) oluşumudur. Oluşan bu bulanıklığın bir miktarı normal kabul edilse de skarlaşmaya kadar gidebilen bulanıklıklar görme kalitesini bozabilmektedir. KÇB tedavisinin komplikasyonları Tablo 2 de gösterilmiştir (Yıldırım & Gumus, 2016). KÇB tedavisi uygulanan hastalar, herhangi bir komplikasyon gelişmediği durumlarda 1., 3., 6., 9., ve 12. aylarda takibe çağrılır. Daha sonraki takip aralıkları hastanın kliniğine göre ayarlanabilir (Yıldırım & Gumus, 2016).

Tablo 2. Korneal çapraz bağlama tedavisinin komplikasyonları

Korneada bulanıklık (Haze)
Postoperatif İnfeksiyon/Ülser
Endotel Hasarı, Kornea Ödemi, Korneal Skar
Periferik Steril İnfiltratlar
Herpes Reaktivasyonu
Kornea Epitel İyileşmesinin Gecikmesi
Tedavinin Başarısızlığı

Yaklaşık son 20 yıldır yapılan çalışmalar, progresyon tespit edilen keratokonus olgularında yapılan standart KÇB işleminin hastalığı durdurmada oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Öyle ki, birçok çalışma standart

protokolle yapılan KÇBnın hastalığı durdurmakla kalmadığını, birçok olguda K max değerlerinde ciddi düzelmelere yol açtığını ortaya koymuştur. Buna rağmen, başarı oranı hiçbir seride %100 değildir. Bazı olgularda işlemin başarısız olduğu görülmektedir. Başarısızlık oranları literatürde değişkenlik göstermekle beraber, %5-10 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde, başarısızlık için risk faktörleri, 35 yaş üstü, ince kornea, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği > 20/25 K max > 58 D olması olarak tespit edilmiştir (Mencucci ve ark., 2013).

Kontakt lens

Erken evre keratokonusta gözlük kullanımının yeterli görme düzeyi sağlamadığı durumlarda, kontakt lens kullanımı çok önemli bir alternatiftir. Kontakt lensler bu hastalığın tedavisinde temel dayanaktır ve hastaların %90'ında seçilen tedavi olduğu gösterilmiştir (Yıldırım & Gumus, 2016).

Hastalığın evresine göre kullanılan kontakt lens çeşidi değişkenlik göstermektedir. Hafif vakalarda sferik / torik yumuşak kontakt lensler ya da özel yumuşak keratokonus lensleri yeterli olabilirken, daha ileri vakalarda sert gaz geçirgen, hibrid ya da skleral lensler ile görme düzeyi arttırılabilmektedir.

Özellikle son yıllardaki teknolojik gelişmelerle, yeni kontakt lensler gerek konfor gerekse görme kalitesi açısından çok daha başarılı sonuçlara yol açmaktadır. Ancak yanlış verilen reçeteler ve kontakt lenslerin yanlış kullanımı önemli bazı komplikasyonlara (korneal abrazyon, korneal hipoksi, korneal skar, keratit) yol açabilmektedir.

Özel keratokonus lenslerinin kullanımındaki temel amaç, kontakt lens ile kornea yüzeyi arasında, kornea ön yüzeyindeki düzensiz bölgeleri düzeltecek sıvı bir katman oluşturmaktır. Bu sayede, özellikle gözlükle düzeltilemeyen yüksek dereceli korneal aberasyonlar azaltılarak görme konforu artırılacaktır.

Kornea içi intrastromal halka uygulaması

Kornea içi intrastromal halka, kornea lamellerinin ayırmasına sebep olur ve lameller arasında hacim kaplar. Bu durum korneal ark uzunluğunun kısalmasına ve kornea merkezinde eğrilikte azalmaya ve ince ektatik korneaya biyomekanik destek oluşmasına sebep olur (Yıldırım & Gumus, 2016).

Kornea içi intrastromal ringler ilk olarak miyopi tedavisinde kullanılmışlardır. Keratokonus tedavisinde ise korneal intrastromal halka implantasyonu ilk kez 1997 yılında Prof. Colin tarafından yapılmıştır.

İntrastromal halka implantasyonu, özellikle kontakt lens kullanımını tolere edemeyen hastalar için güvenli ve geri dönüşümü olabilen bir tedavi yöntemidir. Temel olarak, intrastromal halkaların korneadaki düzleştirici etkisi halkanın yerleştirildiği alanın merkezden uzaklığına, halkanın çapına ve kalınlığına bağlıdır. Kullanılan halkanın kornea üzerindeki düzleştirici etkinliği halkanın kalınlığı ile doğru, çapı ile ters orantılıdır.

Yapılan çalışmalarda orta ve yaygın keratokonusta Intacs uygulanmasının güvenli ve efektif olduğu, ayrıca astigmatizma ve miyopiyi azaltarak düzeltilmiş görme keskinliğini artırdığı ortaya konulmuştur (Hashemian ve ark., 2014)

CAIRS (Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments) Tedavisi

CAIRS, biyouyumlu allojenik korneal doku kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, sentetik intrastromal halkalara kıyasla daha iyi biyomekanik uyumluluk ve uzun vadeli stabilite sağlamaktadır. CAIRS, genellikle genç hastalarda ve progresif keratokonus olgularında tercih edilmektedir. Biyolojik materyal kullanılması nedeniyle doku reddi riski minimaldir ve hastalar için daha doğal bir iyileşme süreci sunar. Uzun dönem sonuçları henüz bilinememekle birlikte bir yıllık sonuçları oldukça yüz güldürmektedir.

Kornea Nakli

Kornea nakli; ileri evre, korneasında hidrops ve ona bağlı skar gelişen hastalarda önerilen bir tedavi seçeneğidir. KÇB tedavilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte artık kornea nakli gerektiren keratokonus hastalığı daha az görülmektedir.

Akut hidrops mutlak kornea nakli endikasyonu değildir. Birçok vakada hidrops sonrası kalan skar, görme aksının dışında kalmaktadır. Ayrıca skarlaşma sonrası düzleşen korneada kontakt lens tolerası artmaktadır. Akut hidrops tedavisinde sikloplejik ilaçlar, steroidler, non-steroidal antiinflmatuvar ilaçlar ve %5'lik tuz çözeltisi kullanılmaktadır. Ayrıca bazı vakalarda bandaj kontakt lensler de kullanılabilir.

Korneanın damarsız yapıda olmasından dolayı, kornea naklinin başarı oranı %93-96 gibi çok yüksek düzeylerdedir. Ancak, kornea nakli sonrasında, özellikle penetran keratoplasti sonrasında, sütürlere bağlı düzensiz astigmatizma hastalardaki görme düzeyinin istenilen düzeyde olmasını

engelleyebilmektedir. Bu nedenle, ameliyat öncesi tüm hastaların, ameliyattan sonra kontakt lens kullanmak zorunda kalabilecekleri yönünde bilgilendirilmeleri gerekir. Ameliyat sonrası oluşan miyopi ve astigmatizma insidansını azaltmak için cerrahlar son zamanlarda alıcı ve verici korneaları -genellikle 7,5 mm çapında olmak üzere- eşit boyutta ya da verici kornea alıcıdan 0.25 mm daha büyük olacak şekilde kullanmaktadır. Ayrıca daha büyük graft ile doku reddi insidansı daha fazla artmaktadır.

Genellikle, uyumlu hastalarda kornea nakli sonrasında komplikasyonlar nadirdir. Bu komplikasyonlar arasında doku reddi, astigmatizm, fix dilate pupilla ve keratokonusun tekrar ortaya çıkması sayılabilir. Kornea naklinden yıllarca sonra nadiren de olsa keratokonus nüksünün yaşandığı vakalar yayınlanmıştır. Ancak bunun gerçekten nüks mü olduğu, yoksa graft korneada önceden var olan hafif ve saptanamamış keratokonusa bağlı mı olduğu henüz açıklanamamıştır.

Günümüzde Penetran Keratoplasti, Desme Soymalı Endotelyal Keratoplasti, Yüzeyel Ön Lameller Keratoplasti ve Derin Ön Lameller Keratoplasti olmak üzere değişik endikasyonlar için değişik protokollerde keratoplastiler yapılabilmektedir. Uygun vakalarda günümüzde DALK cerrahisi, hidrops gelişmemiş hastalarda öncelikli olarak düşünülen keratoplasti şeklidir. Korneal rejeksiyon riskini azaltması önemli bir avantajken, zor bir öğrenme sürecinin olması ve bu cerrahinin yaygın olarak uygulanamaması önemli bir dezavantajdır.

Keratokonusun Genetiği

Keratokonus (KC, OMIM 14830) hastalığının ortaya çıkmasında hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Keratokonus oluşumuna neden olabilecek genler, fonksiyonlarına göre dört kategoride sınıflandırılabilir:

1) Ekstraselüler Matriks ve Kollajen İlişkili Genler: COL4A3, COL4A4 (Stabuc-Silih ve ark., 2009), (Tip IV Kollajen Genleri), COL5A1 (Lin ve ark., 2019), COL6A5, LOX (Lysyl Oxidase) (Bykhovskaya ve ark., 2012), TGFBI (Transforming Growth Factor Beta Induced).

2) Transkripsiyon Faktörleri ve Hücresel Regülasyonda Görev Alan Genler: VSX1 (Visual System Homeobox 1), FOXO1 (Forkhead Box O1), ZNF469 (Vincent ve ark., 2014).

3) Sitokinler ve İnflamasyon Mekanizmalarında Görev Alan Faktörler: IL1A ve IL1B (İnterlökin-1 Alfa ve Beta).

4) Epigenetik Mekanizmalar: miR-184, miR-205, TGFBI ve LOX genlerinde hipermetilasyon, sirküler RNA (circRNA) (Hao ve ark., 2024).

Yukarıda özetlenen aday genlerin bir kısmının da içinde olduğu, NCBI ClinVar'da kayıtlı Mart 2025 tarihi itibariyle 181 adet aday varyasyon bulunmaktadır. Bunlar arasında mutasyona uğramış genler olduğu gibi, birçoğunun polimorfik farklılıklar olduğu görülmektedir. 181 adet varyasyondan patojenitesi kesinleşmiş olan 31 adet varyant bulunmaktadır.

Keratokonus vakalarının büyük bir bölümü sporadik olmakla birlikte, ailesel kalıtım gösteren vakalarda özellikle birinci dereceden akrabaların risk altında olduğu gözlemlenmiştir. Keratokonus hastalarının % 6- 23,5 'i ailesel kalıtım göstermektedir (Khaled ve ark., 2019). Ailesel keratokonus çoğunlukla otozomal kalıtımla aktarılmakla birlikte az da olsa çekinik kalıtım gösteren vakalar mevcuttur.

Keratokonus aday genlerinim belirlenmesinde izlenen moleküler yöntemler iki ana başlıkta incelenebilir. Keratokonus hastaları ve kontrollerden alınan kandan DNA izole edilmesi ve yeni nesil DNA dizilemesi ile Genom-Boyu İlişki Analizi Çalışmaları'nın gerçekleştirilmesine (GWAS) dayalı tüm genom analizi ile varyasyon/mutasyon tespitinin literatürde keratokonus araştırmalarında en çok kullanılan yöntem olduğu görülmektedir (Bykhovskaya ve ark., 2012; Lin ve ark., 2019). Diğer yöntem ise kornea epitelinde RNA tabanlı yapılan analizleri içermektedir (Hao ve ark., 2024; Stunf Pukl, 2022). Bu yöntemle kodlamayan RNA moleküllerinin keratokonus biyomarkeri olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmaktadır. Hem DNA hem de RNA tabanlı analizlerde henüz keratokonusla ilişkisi üzerine konsensus oluşturulabilmiş, diagnostik amaçlı bir genetik faktör bulunmamaktadır. Bu durum hastalığın karmaşık mekanizmasına ek olarak, çalışmaların farklı popülasyonlarda yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Keratokonus geliştikten sonra yukarıda bahsi geçen tedavi metotları hastalığın ilerlemesinin engellenmesi ve tedavisi açısından yeterlidir. Benzer şekilde, ailesel keratokonus yatkınlığı olan bireyler rutin takip edilerek, hastalığın ilerlemesinin önüne geçilebilmektedir. Keratokonus üzerine yapılan genetik çalışmalar ümit verici olmakla birlikte henüz sertifikasyon süreçlerinden geçebilecek bir biyomarker testi bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yapay Zekâ Kullanımı Beyanı

Genlerin sınıflandırılmasında yapay zekâ kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

Bikbova, G., & Bikbov, M. (2016). Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. Acta Ophthalmol. https://doi.org/10.1111/aos.13032

Bouheraoua, N., Jouve, L., El Sanharawi, M., Sandali, O., Temstet, C., Loriaut, P., Basli, E., Borderie, V., & Laroche, L. (2014). Optical Coherence Tomography and Confocal Microscopy Following Three Different Protocols of Corneal Collagen-Crosslinking in KeratoconusCorneal Collagen-Crosslinking in Keratoconus. Investigative ophthalmology & visual science, 55(11), 7601-7609.

Bykhovskaya, Y., Li, X., Epifantseva, I., Haritunians, T., Siscovick, D., Aldave, A., Szczotka-Flynn, L., Iyengar, S. K., Taylor, K. D., Rotter, J. I., & Rabinowitz, Y. S. (2012). Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53(7), 4152-4157. https://doi.org/10.1167/iovs.11-9268

Hao, X. D., Gong, H. P., Li, F., Ren, S. W., & Li, P. F. (2024). Circular RNA expression profile identifies potential circulating biomarkers for keratoconus. Exp Eye Res, 239, 109759. https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109759

Hashemian, M. N., Zare, M. A., Mohammadpour, M., Rahimi, F., Fallah, M. R., & Panah, F. K. (2014). Outcomes of Single Segment Implantation of Conventional Intacs versus Intacs SK for Keratoconus. J Ophthalmic Vis Res, 9(3), 305-309. https://doi.org/10.4103/2008-322X.143359

Khaled, M. L., Bykhovskaya, Y., Gu, C., Liu, A., Drewry, M. D., Chen, Z., Mysona, B. A., Parker, E., McNabb, R. P., Yu, H., Lu, X., Wang, J., Li, X., Al-Muammar, A., Rotter, J. I., Porter, L. F., Estes, A., Watsky, M. A., Smith, S. B., . . . Liu, Y. (2019). PPIP5K2 and PCSK1 are Candidate Genetic Contributors to Familial Keratoconus. Sci Rep, 9(1), 19406. https://doi.org/10.1038/s41598-019-55866-5

Lin, Q., Zheng, L., Shen, Z., & Jie, L. (2019). A Novel Splice-Site Variation in COL5A1 Causes Keratoconus in an Indian Family. J Ophthalmol, 2019, 2851380. https://doi.org/10.1155/2019/2851380

Mazzotta, C., Balestrazzi, A., Traversi, C., Baiocchi, S., Caporossi, T., Tommasi, C., & Caporossi, A. (2007). Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. Cornea, 26(4), 390-397.

Mencucci, R., Paladini, I., Sarchielli, E., Favuzza, E., Vannelli, G. B., & Marini, M. (2013). Transepithelial riboflavin/ultraviolet. a corneal cross-linking in keratoconus: morphologic studies on human corneas. American journal of ophthalmology, 156(5), 874-884. e871.

Parkinson, T. M., Ferguson, E., Febbraro, S., Bakhtyari, A., King, M., & Mundasad, M. (2003). Tolerance of ocular iontophoresis in healthy volunteers. Journal of ocular pharmacology and therapeutics, 19(2), 145-151.

Spoerl, E., Mrochen, M., Sliney, D., Trokel, S., & Seiler, T. (2007). Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea, 26(4), 385-389.

Stabuc-Silih, M., Ravnik-Glavac, M., Glavac, D., Hawlina, M., & Strazisar, M. (2009). Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. Mol Vis, 15, 2848-2860. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029656

Stunf Pukl, S. (2022). Are miRNAs Dynamic Biomarkers in Keratoconus? A Review of the Literature. Genes (Basel), 13(4). https://doi.org/10.3390/genes13040588

Vincent, A. L., Jordan, C. A., Cadzow, M. J., Merriman, T. R., & McGhee, C. N. (2014). Mutations in the zinc finger protein gene, ZNF469, contribute to the pathogenesis of keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci, 55(9), 5629-5635. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14532

Wollensak, G., Spoerl, E., & Seiler, T. (2003). Riboflavin/ultraviolet-A–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. American journal of ophthalmology, 135(5), 620-627.

Yıldırım, Y. & Gumus, K. (2016) Standart ve hızlandırılmış yöntemle yapılan korneal çapraz bağlama yöntemlerinin etkinlik, güvenirlilik ve yaşam kalite indeksi açılarından karşılaştırılması (Tez No: 431733) [Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi]. Tez merkezi. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=cbOXH84ZayrLjc0tI-QXKoHI1AQdbiRVN3Iv9mki2lTuYEecQc1hAlbraJpe3nH4

KANSER HASTALARINA PSİKİYATRİK YAKLAŞIM

Derya ADALI AKER

- Kurum Bilgisi: Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilimdalı İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-1362-2880
- Mail: drderyaadaliaker@gmail.com

Tarihçe

M.Ö. beşinci yüzyılın sonları ve dördüncü yüzyılın başlarında doktorlar kötü huylu tümörleri tanımlamak için eski Yunancada yengeç anlamına gelen "karkinos" kelimesini kullanıyorlardı. Hekim Galen (M.S. 129-216), "Glaucon'a Yönelik Bir Tıp Yöntemi" adlı eserinde meme kanserini tanımlarken tümörün şeklini bir yengece benzetti. Daha sonra Hippocrates (460-370 M.Ö.) aynı hastalığı tanımlarken yengeç yerine Latince "kanser" kelimesin kullandı.

Kanser eski zamanlardan bu yana, genellikle tedavisi olmayan bir hastalık olarak görülüyor. Bazı hastaların işkence olarak tanımladığı kanserden daha kısa sürede kurtulmak için şair Silius Italicus (M.S. 26-102) intiharla ölmeyi yeğlemiştir. Kimi hastalar da M.S. 5. yüzyılda Kartacalı Innocentia gibi ilahi güç alarak kanserden kurtulduğuna inanmış olsalar da doktorları buna inanmamıştır (Panegyres, 2024; Sudhakar, 2009).

Günümüz

Kanser günümüz dünyasında eskisi kadar olmasa da hala ölüme yakın anlama geliyor. Tıbbi ilerleme, genel yaşam koşullarının iyileşmesi ve yaşam süresinin uzaması, onkolojik hastalıkların tanı alarak genel yaygınlığında artışa yol açmıştır. Daha da önemlisi, giderek daha fazla hasta kanseri atlatmakta veya hastalıkla uzun süre yaşamaktadır. Kanser aslında diyabettus mellitus, hipertansiyon ve otoimmun bozukluklar gibi kronik bir hastalıktır. Hastanın başarması gereken bu tanıyla yaşamaya uyum sağlamasıdır (Lang-Rollin & Berberich 2018).

Tanıya Uyum Aşamaları

Elizabeth Kübler Ross'un da belirttiği gibi ölümle karşı karşıya gelen bir insanın tepkileri gibi kanser hastası da bu tanıya uyum için psikolojik olarak bazı aşamalardan geçer (Özkan, 1999)

-Şok

-İnkar / Öfke

-Pazarlık

-Depresyon

-Kabullenme

Tanı ilk kez duyulduğu andan itibaren aşamalar başlar. İlk aşamada verilen en sık tepki, şok ve dona kalmaktır. Çoğu hasta klinikte bu anda zamanın durduğunu ifade eder.

Ardından inkar aşaması devreye girer. Bu basamakta görülen tanının inkarı; kabullenmesi zor olan gerçekle yüzleşildiğinde hissedilen kaygı ve umutsuzluk duygularından bir kaçış yoludur. Bu dönemde çoğu hasta tanının doğruluğunu teyit için tekrar tekrar uzmanlara başvurabilir.

Sonraki aşama genellikle öfkedir. Öfke, algılanan tehditlere karşı verilen doğal bir duygusal tepkidir. Birey "Neden ben? "şeklinde sorgulamalara girebilir. Kendisine, ailesine, arkadaşlarına, sağlıklı kişilere, kadere ve Tanrı'ya öfke yöneltilebilir. "Kime ne yaptım? Kimin ahını aldım?" şeklinde kendine sorular yöneltebilir. Bir başka yönden, geçmişte kendisine haksızlık edenlere karşı zamanında bilinç düzeyine çıkamamış öfke; bastırılan yerden bilince ulaşabilir. Bu aşamada öfkenin bir kolu kendisine de ulaşır: "Neden kendime bu şekilde davranılmasına izin verdim?" Bu sorularla bir dönem agresif davranışlarla öfke kendini gösterebilir. Ancak umut hala devam etmektedir. Bu sebeple birey bir yandan öfke duyarken bir yandan pazarlık aşamasına geçebilir.

Pazarlık aşamasında, gidişat üzerinde bir miktar kontrol bulmanın bir yolu olarak hasta kendisi ile veya daha yüksek bir güçle (Tanrı) pazarlık edebilir ve "Eğer bunu atlatırsam, bir daha hiçbir şeyden şikayet etmeyeceğim" şeklinde düşünme veya iyilik ve yardımlar yapma gibi davranışlar sergileyebilir. Eğer sevdiğimiz birinin kanseri varsa, "Eğer bu kanseri atlatırsa, ona bir daha asla kızmayacağım" gibi düşünmek de pazarlık aşamasını gösterir.

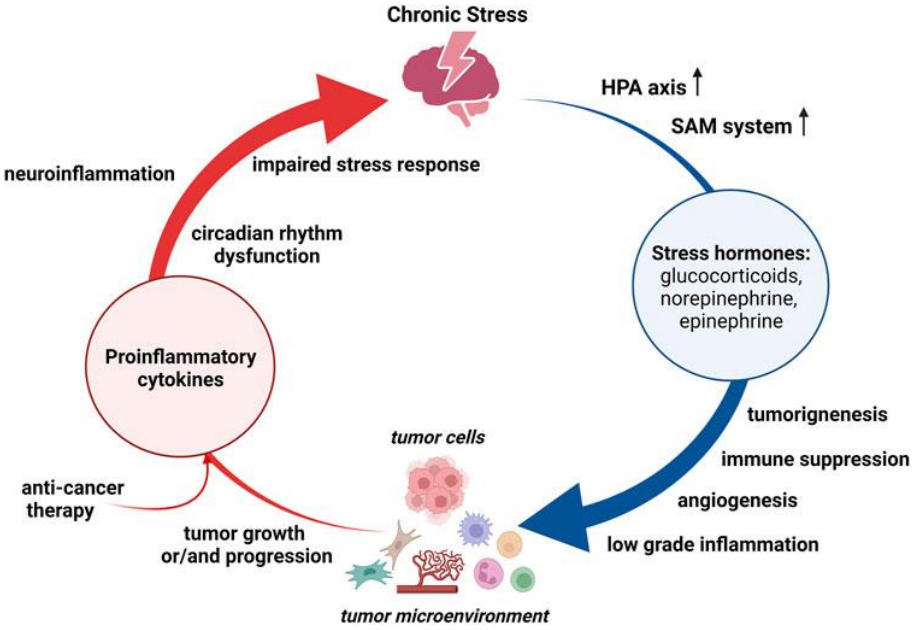
Süreç ilerledikçe; birey umutlarını beklenen düzeye çektikçe depresif duygudurum gelişip; depresyon aşamasına gelir. Bu dönemde gün boyu süren çökkün duygu-durum, önceden keyif alınan aktivitelerde zevk alamama, ve enerji miktarının azalmasını da içeren yaygın bir ruh sağlığı durumudur. Depresyon, uyku ve yeme düzeninizde değişikliklere, konsantrasyon güçlüğüne ve düşük benlik saygısına yol açar.

En son aşama ise "kabullenme"dir. Kişinin giderek yas tutmak ve tanının getirdiği duyguları hissetmek için kendine alan tanıdıktan sonra, yeni gerçekliği ile doğrudan yüzleşmek daha kolay hale gelir. Bu, herhangi bir zor duyguyu veya kederi geride bıraktığı anlamına gelmez; aksine, mevcut yolculuğunuzu kabullenmeyi ve anlamlandırmayı öğrenir. Kabullenme ile

birlikte umut da gelir. Umutlu bir zihniyet, stresin azalması, kan basıncının düşmesi ve ilişkilerin iyileşmesi ile ilişkilidir (Conley ve ark., 2016).

Hücre Düzeyinde Stresin Etkisi

Kronik stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ve sempatik-adreno-medullar (SAM) sistemini sürekli olarak aktive eder. Stres hormonları tümör oluşumunu teşvik edebilir, kanser hücresinin büyümesini ve/veya ilerlemesini destekleyebilir ve tümör mikro çevresini düzenleyebilir. Hem kronik stres hem de tümör, nöro-inflamasyona neden olabilen ve böylece stres yanıtlarını değiştirebilen proinflamatuar sitokinlerin üretimini indükler. Kanser karşıtı tedavi de kalıcı bir proinflamatuar duruma katkıda bulunabilir (Vignjević Petrinović ve ark., 2023).



Şekil 1. Kronik stresin tümör gelişimine etkisi

Beden İmajı

Günümüzde bireylerin globalleşen dünyada sosyal medya üzerinden bedenlerini sergilemeleri bir rutin haline gelmiştir. beden imajı kişilerin kimliklerini kazanmalarında ve görünüşleri ile ilgili tatminkarlığının veya endişelerinin varlığında önemli hale gelir. Özellikle kanser gibi bedeni ve ruhu etkileyen kronik bir hastalıkta, kanserin oluşturduğu yeni durum ile hasta rolünün, algılanan beden imajına olumsuz etkisi kaçınılmazdır (Jarry ve ark.,2019; Rodgers ve ark., 2023).

Psiko-onkoloji alanındaki beden imajıyla ilgili araştırmaların çoğu, cerrahi sonrası geri dönüşümsüz beden değişimlerini konu alsa da; hormon replasman tedavisi, kemoterapi veya radyoterapinin beden üzerindeki etkileri de unutulmamalıdır. Sadece bariz görünür cerrahi sonrası yara izleri değil ayrıca cilt tahrişi, lenf ödem, cilt rengi, alopesi ve kaşektik görünüm de beden imajını sarsarak özgüveni düşürmektedir. Olumsuz beden imajının yaşam kalitesine ve özellikle benlik saygısına negatif etkisi bulunmaktadır. Meme kanseri gibi Sekonder seks karaketerlerini etkileyen kanserler ve tedavileri, hastaların bedenleri, duyguları ve düşünceleriyle olan ilişkileri üzerinde olumsuz bir etki yarattığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Sebri ve ark., 2022; Chang ve ark., 2019; Brederecke ve ark.,2021).

Etiketlenme

Damgalama, bir kişiyi 'bütün ve olağan bir kişiden lekeli, indirgenmiş bir kişiye' indirgeyen itibarsızlaştırıcı bir özelliktir. Kanser hastalarında hem değişen beden imajı hem gelişen hareket kısıtlılığı damgalanmaya neden olabilir (Liu ve ark., 2019). Bu durum, kanserin birçok toplumda en çok damgalanan hastalık durumlarından biri olduğu fikriyle uyumlu görünmektedir. Kanser damgası korkusu ve buna bağlı kadercilik, utanç ve kaygı birçok kişinin kanserden korunma uygulamalarına katılmasını, tarama yapmasını ve sağlık hizmeti aramasını engellemektedir (Edelen ve ark., 2014; Tang ve ark., 2015).

Cinsel Yaşam

Kanser hastalarında hasta rolü nedeniyle kendilerini “eksik”, “yetersiz”, “cinsel işlevsiz” şeklinde etiketleyebilir. Bu sebeple halihazırda olan fiziksel ve psikolojik etkiler dışında dişi/eril rol kaybı nedeniyle de cinsel yaşamları olumsuz etkilenmektedir. Özellikle yapılan araştırmalarda cinsiyet farketmeden gözlenen, cinsellik sırasında penetrasyondan kaçınma ve yüzeyel ilişki kurma ile tatminsizlik en sık cinsel sorunlardandır. Özellikle histerektomi geçirmek zorunda kalan jinekolojik kanserli hastalarda cinsel yaşam ve evlilik sorunlarının artışını saptayan çalışmalar bulunmaktadır (Mütsch ve ark., 2019; Ussher ve ark., 2015; Shima ve ark., 2021).

Komorbid Psikiyatrik Bozukluklar

Kansere öncelikle adaptasyon dönemleri ile reaksiyon gösterilse de giderek beden sağlığının kaybına duyulan üzüntü ve ölüm anksiyetesi gibi sebeplerle klinik seviyede depresyon gelişebileceği saptanmıştır (Elbi, 1994). Yapılan bir meta-analizde psikolojik sıkıntının (depresyon ve anksiyete

belirtileri), kanser özgü mortaliteyi artırdığı ve kanser sağkalımını azalttığı gösterilmiş olup; genel olarak, depresyon ve anksiyetenin akciğer, ağız, prostat ve cilt kanserlerinde artan insidans riskleri ile, akciğer, mesane, meme, kolorektum, hematopoetik sistem, böbrek ve prostat kanserlerinde daha yüksek kansere özgü mortalite riski ile, ve akciğer kanseri hastalarında artan tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu analizler, depresyon ve anksiyetenin kanserde etiyolojik bir rolü ve prognostik bir etkisi olabileceğini önermektedir (Wang ve ark., 2020).

46 araştırmanın sonuçlarını analiz eden bir meta-analizde akut bakım ihtiyacı olan kanser hastalarının üçte birinin ruhsal bozukluklardan muzdarip olduğunu ve dolayısıyla uygun tedaviye ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Bazı ülkelerde, akut kanser bakımında ruh sağlığı sigorta kapsamı dışında tutulmuştur; belki de bunun bir sonucu olarak, vakaların %40 ila %90'ı arasında yetersiz tedavi aldığı gösterilmiştir (Singer ve ark., 2010). Kanser tipinin de psikiyatrik bozuklukların hem şiddetini hem de süresini etkilediğini gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle baş-boyun kanseri gibi hem beden imajını, hem de beslenme sorunlarının yaşanması ve bakım-verene bağımlı bir yaşama geçmenin psikiyatrik anlamda daha fazla soruna yol açtığı saptanmıştır (Umrania ve ark., 2021). Japonya'da yapılan başka bir araştırmada psikiyatrik konsültasyon için başvuran 1721 hasta arasında kanser hastalarının çoğu (%78) yatarak tedavi gören hastalardan olduğu ve En sık akciğer kanseri (%19), ardından meme kanseri (%13) ve baş ve boyun kanseri (%10) hastalar için konsültasyon istendiği saptanmıştır. Ayrıca başvuran Hastaların yarısından fazlasında nüks ve/veya metastatik kanserin olduğu; diğer yandan başvuruların %60'ında ağrı bulunduğu tespit edilmiş. konsültasyon nedenlerinin sıklık sıralaması yapıldığında psikiyatrik değerlendirme (%35), uyku bozuklukları (%19), anksiyete veya kaygı (%18) ve depresyon semptomları (%18) olarak sıralanmıştır. Psikiyatrik tanılar sıklık sıralamasına bakılınca uyum bozuklukları (%34) en sık görülürken, bunu deliryum (%17) ve majör depresyon (%14) takip etmiştir (Akechi ve ark., 2001).

Sosyoekonomik düzeyin etkisini de gösteren bir meta-analizde kanser hastalarında depresyon ve anksiyetenin prevalansı genel olarak düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelerden daha yüksek görünmektedir (Walker ve ark., 2021). Kanserin kendisi dışında tedavinin de getirdiği psikiyatrik komplikasyonlar bulunmaktadır. Kemo-radyoterapi alan hastalarda depresyon, anksiyete, kognitif yetmezlikler ve deliryum gibi durumlar gözlenebilmektedir (Yang ve ark., 2017; Kristy ve ark., 2013).

Tümor tedavisinde bir seçeneklerden biri olarak immuno-terapi tedavisinin bir neferi olan immün kontrol noktası inhibitörleri anksiyete, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik durumlarla ilintili olduğunu gösteren bazı araştırmalar bulunmaktadır (Zhou ve ark.,2023).

Sonuç olarak kanser tanısının her aşamasında ve tedavinin her basamağında psikiyatrik semptom ve tanılarla karşılaşıldığı unutulmamalıdır. Multi-disipliner bir yaklaşımla kanser hastasının biyo-psiko-sosyal olarak sağaltımı ana hedef olmalıdır. Bu sebeple psikiyatrik konsültasyonları birinci basamaktan itibaren algoritmaya katılmalıdır.

KAYNAKLAR

Brederecke J, Heise A, Zimmermann T (2021) Body image in patients with different types of cancer. PLoS ONE 16(11): e0260602.

Chang YL, Huang BS, Hung TM, Lin CY, Chen SC. Factors influencing body image in posttreatment oral cavity cancer patients. Psychooncology. 2019;28(5):1127–33. Epub 2019/04/11.

Conley, C. C., Bishop, B. T., & Andersen, B. L. (2016). Emotions and Emotion Regulation in Breast Cancer Survivorship. Healthcare, 4(3), 56.

Edelen MO, Chandra A, and Stucky B et al (2014) Developing a global cancer stigma index SAGE Open 4(3) 1

Elbi, H. (1994). Kanserli hastada depresyon. Depresyon. Bekaroğlu M (Ed), Trabzon, 217-223.

Jarry JL, Dignard NA, and O'Driscoll LM (2019) Appearance investment: The construct that changed the field of body image. Body Image 31, 221–244.

Kristy D. Hodgson, Amanda D. Hutchinson, Carlene J. Wilson, Ted Nettelbeck, A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer, Cancer Treatment Reviews, Volume 39, Issue 3,2013, Pages 297-304.

Lang-Rollin I, Berberich G. Psycho-oncology. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar;20(1):13-22.

Liu XH, Zhong JD, and Zhang JE et al (2019) Stigma and its correlates in people living with lung cancer: a cross-sectional study from China Psychooncology 29(2) 287–293.

Mütsch J, Friedrich M, Leuteritz K, et al. Sexuality and cancer in adolescents and young adults - a comparison between reproductive cancer patients and patients with non-reproductive cancer. BMC Cancer 2019;19:828.

Rodgers RF, Laveway K, Campos P, de Carvalho PHB (2023). Body image as a global mental health concern. Cambridge Prisms: Global Mental Health, 10, e9, 1–8

S, Milošević MS, Marković D and Momčilović S (2023), Interplay between stress and cancer—A focus on inflammation. Front. Physiol. 14:1119095.

S. Singer, J. Das-Munshi, E. Brähler, Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis, Annals of Oncology, Volume 21, Issue 5, 2010, Pages 925-930.

Sebri, V., Durosini, I., Mazzoni, D., & Pravettoni, G. (2022). The Body after Cancer: A Qualitative Study on Breast Cancer Survivors' Body Representation. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(19), 12515.

Shima Mohammadi-ZarghanKhodabakhsh AhmadiMarital Adjustment, Sexual Function, and Body Image After Hysterectomy.ShirazE-Med J.22(9):e107565.

Sudhakar A (2009) History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. J Cancer Sci Ther 1: i-iv. doi:10.4172/1948- 5956.100000e2.

Tang P, Mayer DK, and Chou F, et al (2015) The experience of cancer stigma in Taiwan: a qualitative study of female cancer patients Arch Psych Nurs 30(2) 204–209

Tatsuo Akechi, Tomohito Nakano, Hitoshi Okamura, Seiko Ueda, Nobuya Akizuki, Tatsuro Nakanishi, Eisyo Yoshikawa, Hideyuki Matsuki, Eiichi Hirabayashi, Yosuke Uchitomi, Psychiatric Disorders in Cancer Patients: Descriptive Analysis of 1721 Psychiatric Referrals at Two Japanese Cancer Center Hospitals, Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 31, Issue 5, May 2001, Pages 188–194.

The Conversation. 2024. Why is cancer called cancer? We need to go back to Greco-Roman times for the answer. (https://theconversation.com/why-is-cancer-called-cancer-we-need-to-go-back-to-greco-roman-times-fortheanswer228288#:~:text=The%20word%20cancer%20comes%20from,crab%20%E2%80%93%20to%20describe%20malignant%20tumours.)

Özkan S (1999) Psikiyatrik ve psikososyal açıdan kanser. Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi 1998-1999. İstanbul, s.140-152.

Umrania R, Patel D, Patel BC, Singh M, Sanghavi P, Patel H. Survey of psychosocial issues of nasogastric tube feeding in head-and-neck cancer patients. Indian J Palliat Care 2021;27:113-7.

Ussher JM, Perz J, Gilbert E, et al. Perceived causes and consequences of sexual changes after cancer for women and men: a mixed method study. BMC Cancer 2015;15:268.

Walker, Z. J., Xue, S., Jones, M. P., & Ravindran, A. V. (2021). Depression, anxiety, and other mental disorders in patients with cancer in low-and lower-middle–income countries: a systematic review and meta-analysis. JCO global oncology, 7, 1233-1250.

Wang, YH., Li, JQ., Shi, JF. et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Mol Psychiatry 25, 1487–1499 (2020).

Yang Y, Cameron J, Humphris G. The relationship between cancer patient's fear of recurrence and radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Psycho-Oncology. 2017; 26: 738–746.

Zhou, C., Peng, S., Lin, A., Jiang, A., Peng, Y., Gu, T., ... & Luo, P. (2023). Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. EClinicalMedicine, 59.

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

Bade YAYA

- Kurum Bilgisi: Psikoloji Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, KKTC
- ORCID: 0000-0002-6097-2755
- Mail: bade.yaya@neu.edu.tr

Ayşe BURAN

- Kurum Bilgisi:Psikoloji Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi, KKTC
- ORCID: 0000-0002-9697-7101
- Mail: ayse.buran@neu.edu.tr

GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB), bireyin duygu durumunda sürekli bir düşüklük, belirgin ilgi ve zevk kaybı ile karakterize olan, bilişsel, duygusal ve davranışsal işlevselliği önemli ölçüde bozan ciddi bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Bu bozukluk, kişinin kişisel, sosyal ve mesleki yaşam alanlarında belirgin işlev kayıplarına yol açmakta; genellikle enerji azalması, konsantrasyon güçlüğü, değersizlik düşünceleri ve çeşitli somatik semptomlarla birlikte seyretmektedir (American Psychiatric Association [APA], 2013). DSM-5 (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) kriterlerine göre, en az iki hafta süren ve kişinin günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bozulmalara yol açan belirtiler mevcuttur. Bu belirtiler arasında; sürekli üzgün hissetme, enerji eksikliği, uyku düzeninde bozukluk, iştah değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, değersizlik hissi ve intihar düşünceleri yer almaktadır (APA, 2013).

Biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bu bozukluk, nörotransmitter dengesizlikleri, genetik yatkınlık ve yaşam stresleri gibi unsurların birleşimiyle gelişmektedir (Monroe ve ark., 2009). Major depresif bozukluk, bireyin psikolojik, fizyolojik ve sosyal işlevselliği üzerinde derin etkiler bırakmaktadır. Bireyin günlük aktivitelerini sürdürmekte güçlük çekmesi; motivasyon kaybı, umutsuzluk, yorgunluk ve düşük özgüven gibi belirtiler sıklıkla görülmektedir. Bu durum, iş yerinde verimliliğin düşmesine, sosyal ilişkilerde kopukluklara ve yaşam kalitesinde genel bir gerilemeye yol açmaktadır. Ayrıca, depresyonun fiziksel sağlık üzerindeki dolaylı etkileri de önemlidir; kronik ağrı, sindirim sistemi problemleri ve kalp-damar hastalıkları gibi durumlarla ilişkilendirilebilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü [WHO], 2021).

Major depresif bozukluk sadece bireyi değil, aynı zamanda ailesini de derinden etkilendiği; aile üyelerinin duygusal zorluklar, stres ve tükenmişlik yaşadığı bilinmektedir. Aile içinde iletişim bozuklukları, rollerin yeniden dağılımı ve sorumlulukların artması gözlemlenmektedir. Ayırca uzun süreli bakım süreci ekonomik yük ve zaman kısıtlaması gibi ek sorunları da beraberinde getirmektedir (Prizeman ve ark., 2023). Aile içindeki bu olumsuzluklar, bireyin sosyal izolasyonunu derinleştirebilmekte ve aile üyeleri de hastalık sürecinin getirdiği zorluklarla baş etmekte zorlanabilmektedir. Bu bağlamda, aile terapileri ve destek grupları, hem hasta hem de aile bireylerinin duygusal ve sosyal ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli araçlar olarak değerlendirilebilmektedir.

Major depresif bozukluk, toplum sağlığı açısından da geniş çaplı etkiler doğurmaktadır. Ekonomik açıdan, depresyon tedavi maliyetleri, iş gücü kayıpları ve düşük verimlilik nedeniyle ülkeler için ciddi bir yük oluşturmaktadır. Sosyal düzeyde ise, depresif bozukluk yaşayan bireylerin toplumdan çekilmesi, sosyal uyum ve toplumsal dayanışma üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (Prizeman ve ark., 2023).

Toplumsal damgalanma ve yanlış algılar, depresyonla mücadelede en önemli engellerden biri olduğu bilinmektedir. Hastalıkla ilgili bilgi eksikliği ve önyargılar, bireylerin profesyonel yardım aramasını geciktirebilir veya tamamen engelleyebilmektedir (Anber ve ark., 2021). Bu durum, hem bireyin hem de toplumun genel sağlığını tehdit eden bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, erken tanı, etkili tedavi yöntemleri ve kapsamlı destek sistemlerinin devreye sokulması, hem bireysel hem de toplumsal sağlığın korunması açısından büyük önem taşımaktadır. Farkındalık artırıcı kampanyalar, eğitim programları ve kamu politikaları, depresyonun etkilerini azaltmada hayati öneme sahiptir (Khanam, 2024).

Bu bölüm, major depresif bozukluğun temel klinik belirtilerini, etiyolojisinde rol oynayan biyolojik, psikososyal ve çevresel faktörleri, ayrıca bozukluğun bireysel işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Bunun yanı sıra, tanı süreçlerine ilişkin güncel yaklaşımlar ile farmakolojik ve psikososyal müdahale yöntemlerinin incelenmesi yoluyla, hem kuramsal hem de klinik düzeyde bilgi birikiminin güçlendirilmesi hedeflenmektedir.

Major Depresif Bozukluk Tanısının Tarihsel Seyri

Erken dönem tıbbi yaklaşımlarda, depresif durumlar "melankoli" olarak adlandırılmış ve klinik gözlemlere dayalı, betimleyici kriterlerle tanımlanmıştır. Antik Yunan döneminden itibaren duygu durum bozukluklarına ilişkin gözlemler, bireylerin ruhsal durumlarına dair nitel verilerle sınıflandırmalar yapılmasına olanak tanımıştır (Kendall ve Braswell, 1993). Yirminci yüzyılın ortalarına gelindiğinde, psikodinamik kuramın etkisiyle depresyon, bireyin içsel çatışmalarının ve bastırılmış duyguların bir yansıması olarak yorumlanmıştır (Freud, 1917).

Ancak, 1980'de yayınlanan DSM-3 ile birlikte depresyon tanısında önemli bir dönüşüm başlamıştır. Tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi, daha nesnel ve ölçülebilir semptomlara dayalı bir sınıflandırma sisteminin oluşturulmasını sağlamıştır. Bu gelişme, tanıların güvenilirliğini artırmış, araştırmalara ve klinik uygulamalara standart bir temel sunmuştur (APA,

2013). DSM-3'ten sonraki güncellemeler, özellikle DSM-4 ve DSM-5 ile, major depresif bozukluk tanısında semptomların süresi, şiddeti ve fonksiyonel bozulma düzeyleri gibi ölçütlerin daha detaylı ele alınmasına olanak tanımıştır. DSM-5'te, depresif bozukluk tanısında heterojen semptom yapısının daha iyi yansıtılması için kategorik yaklaşımdan ziyade, belirli alt tiplerin ve boyutların vurgulanması sağlanmıştır (APA, 2013).

Ayrıca, nörobiyolojik araştırmaların artışı, major depresif bozuklukların temelinde yatan biyolojik mekanizmaların tanı ve tedavi süreçlerine entegrasyonunu mümkün hale getirmektedir. Genetik, nörotransmitter düzeyleri ve beyin yapısı ile ilgili elde edilen bulgular, tanı kriterlerinin sadece klinik gözlemlere dayanmaktan çıkarak, biyolojik temelli yaklaşımlarla desteklenmesinin önemini ortaya koymaktadır (Insel ve Cuthbert, 2015).

Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri: DSM-5 ve ICD-11 İncelenmesi

Tanı süreçlerinde en yaygın kullanılan iki sınıflandırma sistemi olan DSM-5 ve ICD-11 (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması), major depresif bozukluk için benzer temel semptomlar çerçevesinde tanımlamakta, ancak bazı yapısal farklılıklar göstermektedir.

DSM-5'e göre Major depresif bozukluk, en az iki hafta süren ve bireyin işlevselliğini kayda değer biçimde bozan, aşağıdaki belirtilerden en az beşinin varlığıyla tanımlanmaktadır Bu belirtilerden birinin mutlaka depresif duygudurum ya da ilgi/zevk kaybı olması gerekmektedir (APA, 2013).

Tablo 1. DSM-5 Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri Tablosu

Kriter	**Açıklama**
Süre	En az iki hafta boyunca devam eden belirtiler
Temel Belirtiler (en az biri olmalı)	1. Depresif duygudurum (hüzün, boşluk hissi, umutsuzluk) 2. İlgi veya zevk kaybı (anhedoni)
Diğer Belirtiler (Toplamda en az beş belirti olacak şekilde)	3. İştah azalması veya kilo kaybı / artışı 4. Uykusuzluk (insomnia) veya aşırı uyuma (hipersomnia) 5. Psikomotor ajitasyon veya retardasyon 6. Yorgunluk, enerji kaybı 7. Değersizlik veya aşırı suçluluk duyguları 8. Konsantrasyon güçlüğü veya karar verme zorluğu 9. Yineleyen ölüm düşünceleri, intihar düşüncesi, girişimi ya da planı

Bozukluğun İşlevsellik Üzerindeki Etkisi	Belirtiler, kişinin sosyal, mesleki ya da diğer önemli işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya yol açmalıdır.
Dışlayıcı Kriterler	Belirtiler, madde kullanımı, başka bir tıbbi durum veya başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamamalıdır. Yas (kayıp) tepkisiyle karıştırılmamalıdır.

ICD-11'de ise Major depresif bozukluk, " Depresif Epizod " başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Tanı koyabilmek için, en az iki hafta boyunca aşağıdaki üç temel semptomdan en az biri bulunmalıdır (Nikiema ve ark., 2024).

Tablo 2. ICD-11 Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri Tablosu

Kriter	**Açıklama**
Süre	Belirtilerin en az iki hafta boyunca sürekli olması gereklidir.
Temel Belirtiler (en az biri olmalı)	1. Sürekli depresif duygudurum (hüzün, boşluk hissi, umutsuzluk) 2. Belirgin ilgi kaybı veya zevk alamama (anhedoni) 3. Enerji azalması, yorgunluk, çabuk yorulma
Eşlik Eden Belirtiler	- Düşük özgüven veya değersizlik duyguları - Aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları - Tekrarlayan ölüm düşünceleri veya intihar düşüncesi/girişimi - Konsantrasyon güçlüğü - Psikomotor ajitasyon veya retardasyon - Uyku bozuklukları (uykusuzluk ya da aşırı uyuma) - İştah değişiklikleri (azalma ya da artma)
Epizodun Şiddet Derecesi	Depresif epizodlar hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılır; şiddet derecesi, belirtilerin sayısına, yoğunluğuna ve işlevsellik üzerindeki etkisine göre belirlenir.
Dışlayıcı Kriterler	Belirtiler, madde kullanımı, başka tıbbi durumlar veya başka ruhsal bozukluklarla açıklanamamalıdır. Yas tepkisi ile ayırt edilmelidir.

ICD-11 ayrıca depresif epizodları hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırır. Tanıda, bireyin sosyal, mesleki ve kişisel işlevselliğinde gözlemlenen bozulma derecesi dikkate alınır (First ve ark., 2021).

Her iki sınıflandırma sistemi, Major Depresif Bozukluğu benzer semptomatik özellikler temelinde tanımlamaktadır. DSM-5, beş veya daha fazla belirtinin varlığını ve bunların iki hafta boyunca sürmesini tanı için şart

koşarken, ICD-11 daha esnek bir yapı sunmakta, üç temel semptomun bulunması yeterli görülmektedir. Bununla birlikte, ICD-11'in epizod şiddetini derecelendirmesi, klinik uygulamada bozukluğun ağırlığını değerlendirmek açısından önemli bir farklılık yaratmaktadır (Dawson-Squibb ve ark., 2023). Genel olarak, DSM-5 daha yapılandırılmış bir tanı yaklaşımı benimserken, ICD-11 klinik esnekliği artırmakta ve kültürel faktörleri göz önünde bulundurarak tanının global uygulanabilirliğini kolaylaştırmaktadır (First ve ark., 2021).

Major Depresif Bozukluk Epidemiyolojisi

Major depresif bozukluk, dünya genelinde en yaygın psikiyatrik hastalıklardan biri olup bireyin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bir ruh sağlığı sorunudur (WHO, 2021). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, dünya çapında yaklaşık 280 milyon insan depresyonla yaşamaktadır ve bu sayı her yıl artış göstermektedir. Küresel Hastalık Yükü Çalışması'na (Global Burden of Disease Study [GBD]) göre, depresyon, iş gücü kaybına yol açan en önemli nedenlerden biridir ve intihar oranlarını artıran temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (GBD, 2022).

Epidemiyolojik çalışmalar, major depresif bozukluğun yaşam boyu prevalansının farklı toplum ve kültürlerde değişmekle birlikte genellikle %10 ila %20 arasında seyrettiğini göstermektedir (Guidetti ve ark., 2024). Yapılan araştırmalar, major depresif bozukluğunun kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Bu cinsiyet farkının biyolojik, hormonal, psikososyal ve kültürel değişkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadınlarda özellikle hormonal değişiklikler (örneğin, doğum sonrası dönem veya menopoz) ve toplumsal rollerle ilişkili stres faktörlerinin bu duruma katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (WHO, 2021).

12 aylık prevalans oranları ise dünya genelinde %4 ile %7 arasında bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 verilerine göre, yaklaşık 280 milyon insanın depresyon tanısı aldığı belirtilmektedir (WHO, 2021). MDB'nin yaygınlığı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında da farklılık göstermekte, yüksek gelirli ülkelerde prevalans oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, düşük ve orta gelirli ülkelerde de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, yetişkin nüfusun yaklaşık %8,4'ünün son bir yıl içinde en az bir kez major depresif bozukluk yaşadığını göstermektedir (Acoba, 2024). Türkiye'de ise Türkiye Ruh Sağlığı Profili

Araştırması'na göre, yaşam boyu yaygınlığı %8-10 arasında değişmektedir (Çıvgın, 2025).

Major depresif bozukluk, genellikle erken yetişkinlik döneminde başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşlar olmakla birlikte, bozukluğun çocukluk ve ergenlik döneminde başladığı durumlar da giderek artan bir sıklıkta bildirilmektedir (Khanam, 2024). Erken başlangıcı, hastalığın kronikleşme riski, yineleyici atakların görülme olasılığı ve bireysel işlevsellik üzerindeki etkileri açısından önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Major depresif bozukluk, bireysel yaşam süresi ve kalitesini önemli ölçüde etkileyen, yüksek prevalans oranları ve toplumsal maliyetleri ile dikkat çeken bir bozukluktur. Tüm bu veriler, küresel düzeyde etkili önleyici politikalar geliştirilmesinin ve tedavi hizmetlerinin yaygınlaştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır (Mojtabai ve ark., 2016).

Major Depresif Bozukluk Etiyolojisi

Major depresif bozukluk, biyopsikososyal bir modele dayanan çok etmenli bir etiyolojiye sahiptir. Güncel araştırmalar, biyolojik, psikososyal ve çevresel faktörlerin bir araya gelerek bozukluğun gelişiminde ve sürmesinde rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca etiyolojisini anlamak, etkili önleme ve tedavi stratejileri geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Biyolojik Etmenler

Genetik Yatkınlık: Yapılan aile ve ikiz çalışmaları, Major depresif bozukluk'ta genetik geçişin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Birinci derece akrabalarında major depresif bozukluk öyküsü bulunan bireylerde bozukluğun görülme olasılığı, genel popülasyona kıyasla iki ila üç kat artmaktadır. Özellikle monozigot ikizlerde konkordans oranlarının dizigot ikizlere kıyasla daha yüksek olması, genetik katkının güçlü bir göstergesidir.

Nörotransmitter Düzensizlikleri: Major depresif bozukluğun nörokimyasal temelleri üzerine yapılan çalışmalar, özellikle serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi monoaminlerin dengesizliğinin depresif semptomlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Krishnan ve Nestler, 2008). Serotonin düzeylerindeki düşüklük, duygudurum düzenlemesi, uyku ve iştah gibi işlevlerde bozulmaya neden olabilir. Bu görüş, antidepresan ilaçların (örneğin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri - SSRI'lar) etkinliğiyle de desteklenmektedir.

Beyin Yapısı ve İşlevi: Yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, MDB'li bireylerde prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve amigdala gibi bölgelerde yapısal ve işlevsel değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bu değişiklikler, bilişsel işlevlerde bozulma ve duygusal işleme süreçlerinde aşırı duyarlılıkla ilişkilendirilmektedir (Krishnan ve Nestler, 2008).

Psikososyal Etmenler

Çocukluk Çağı Travmaları: Çocukluk döneminde yaşanan istismar, ihmal, ebeveyn kaybı gibi travmatik deneyimlerin, bireyin ileriki yaşamında depresyona yatkınlığını artırdığı çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir (Heim ve Nemeroff, 2001). Bu tür erken dönem stresörler, bireyin stres yanıt sisteminin kalıcı şekilde değişmesine neden olabilmektedir.

Kişilik Özellikleri: Bazı kişilik özelliklerinin MDB'ye zemin hazırladığı düşünülmektedir. Özellikle düşük benlik saygısı, yüksek düzeyde nevrotiklik, aşırı bağımlılık veya mükemmeliyetçilik gibi özellikler depresyon gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Blatt , 2004).

Bilişsel Faktörler: Beck'in Bilişsel Kuramı'na göre, bireyin olumsuz şemaları ve düşünce kalıpları, depresyonun ortaya çıkışında ve sürmesinde etkili olmaktadır. Kişinin kendisi, dünya ve gelecek hakkında olumsuz inançlara sahip olması, depresif duygu durumun devam etmesine katkıda bulunur (Beck, 1967).

Çevresel Etmenler

Kronik Stres ve Yaşam Olayları: İşsizlik, boşanma, maddi sıkıntılar, ciddi hastalıklar gibi olumsuz yaşam olaylarının MDB riskini artırdığı çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (Bjørndal ve ark., 2023). Özellikle kontrol kaybı hissi yaratan, süreğen stres faktörleri bireyin stres yanıt sistemini aşırı yükleyerek depresif belirtilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır.

Sosyal Destek Eksikliği: Sosyal ilişkilerin niteliği ve destekleyici sosyal çevre eksikliği, depresyonun hem başlangıcında hem de seyrinde önemli rol oynamaktadır. Yetersiz sosyal destek, bireyin stresle baş etme becerisini zayıflatabilmektedir (Acoba, 2024).

Major Depresif Bozuklukta Psikososyal Yaklaşımlar

Psikodinamik Yaklaşım

Psikodinamik yaklaşım, bireyin bilinçdışı süreçleri ve erken çocukluk deneyimlerinin ruhsal sağlık üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (Freud, 1917). Major depresif bozukluk , psikodinamik perspektife göre bilinçdışı çatışmalar, bastırılan dürtüler ve çocuklukta yaşanan olumsuz deneyimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Freud (1917), klasik çalışması "Yas ve Melankoli" adlı makalesinde depresyonu melankoli terimiyle tanımlamış ve depresyonun patogenezini yas tepkisiyle karşılaştırmalı olarak ele almıştır. Freud'a (1917) göre, depresyonda yaşanan kayıp yalnızca dışsal bir nesnenin kaybı değildir; birey, kaybedilen nesneyle özdeşleşir ve kaybı içselleştirir. Bu süreçte bireyin benliği, kaybedilen nesneye yönelik olumsuz duyguları kendi üzerine yönlendirir. Sonuç olarak değersizlik, suçluluk duyguları ve özsaygı kaybı ortaya çıkarak depresif bireyin kendine yönelik eleştirilerinin ve suçluluk duygularının temelini oluşturur (Freud, 1917).

Freud sonrası psikodinamik kuramcılar, özellikle Melanie Klein ve Donald Winnicott, depresyonun erken dönem bakım veren-çocuk ilişkileri bağlamında şekillendiğini ileri sürmüşlerdir. Klein'a göre, bebeğin ilk nesnesi olan anne figürüyle kurduğu ilişki, sevgi ve nefretin birlikte var olduğu ambivalan bir yapıya sahiptir. Çocuğun anneden ayrılma sürecinde yaşadığı kayıp ve buna bağlı suçluluk duyguları, ileriki yaşantıda depresif yapılanmaların temelini oluşturabilir (Klein, 1975). Benzer şekilde, Winnicott (1962) "yeterince iyi anne" kavramını ortaya atmış ve çocuğun erken dönem ihtiyaçlarının tutarlı bir şekilde karşılanmaması hâlinde bireyin içinde bir "boşluk" ve depresif çekirdek gelişebileceğini savunmuştur. Bu perspektif, MDB'nin gelişiminde erken dönem duygusal yoksunluğun ve nesne kaybının belirleyici olabileceğini öne sürmektedir (Winnicott, 1962).

Heinz Kohut'un geliştirdiği Kendilik Psikolojisi, depresyonu kendilik yapısının kırılganlığı ve narsisistik ihtiyaçların karşılanmaması üzerinden açıklar. Kohut'a (1977) göre, çocukluk döneminde ebeveyn figürlerinin empatik eksiklikleri, bireyin sağlıklı bir benlik duygusu geliştirmesini engeller. Bu durum, bireyin benlik değerini dış kaynaklara bağımlı hâle getirir. Yaşam olayları sonucu yaşanan başarısızlıklar ya da reddedilme deneyimleri, benlik yapısında çöküntüye yol açarak depresif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur (Kohut, 1977).

Psikodinamik yaklaşıma göre, depresyonun gelişiminde kullanılan savunma mekanizmaları önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle dönüştürme (introjection), bireyin dışsal nesneye yönelik öfke ve düşmanlığı kendi benliğine yönlendirmesiyle açıklanır. Bu mekanizma sonucunda birey kendini suçlu, değersiz ve eleştirilmiş olarak algılar. Ayrıca, depresyondaki bireylerin sıkça kullandığı diğer savunma mekanizmaları arasında idealizasyon, bölme ve yadsıma da sayılabilir (Blatt, 2004).

Günümüzde psikodinamik yaklaşım, MDB'yi açıklamada daha bütüncül bir bakış açısı benimsemektedir. Kendilik bütünlüğü, kimlik oluşumu, bağlanma örüntüleri ve bireyler arası ilişkiler, depresyonun anlaşılmasında temel kavramlar olarak ele alınmaktadır. Modern psikodinamik terapilerde, terapötik ilişkinin iyileştirici gücü, aktarım ve karşı-aktarım süreçlerinin farkındalığı ve bilinçdışı çatışmaların çözümü, tedavi sürecinde ön plana çıkmaktadır (Luyten ve ark., 2024).

Davranışçı Yaklaşım

Davranışçı kuramlar, Major Depresif Bozukluğun ortaya çıkışını ve sürdürülmesini bireyin çevresiyle etkileşimleri, öğrenilmiş davranış kalıpları ve pekiştirme süreçleri üzerinden açıklayan önemli psikososyal yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu kuramlar, depresyonu içsel çatışmalar ya da bilişsel çarpıtmalar üzerinden değil, gözlemlenebilir davranışlar ve çevresel koşullarla ilişkilendirmektedir. Depresyonun davranışçı açıklamalarında, ödüllendirici uyaranların azalması, kaçınma davranışları ve öğrenilmiş tepkiler ön plandadır.

Davranışçı yaklaşımın temelini oluşturan klasik koşullanma (Pavlov) ve edimsel koşullanma (Skinner) ilkeleri, depresif belirtilerin öğrenilmiş tepkiler yoluyla şekillendiğini öne sürmektedir. Bireyin çevresel ödüllerle karşılaşma sıklığı, cezalandırıcı uyaranlarla yaşadığı deneyimler ve davranışlarının pekiştirilme biçimi, onun duygusal durumu üzerinde belirleyici olmaktadır. Depresyon, bireyin çevresinden yeterli miktarda olumlu pekiştireç alamaması veya olumsuz yaşam olayları karşısında öğrenilmiş pasiflik geliştirmesi sonucu ortaya çıkabilmektedir (Melicherovave ark., 2024).

Lewinsohn'a (1974) göre, depresyonun temelinde bireyin yaşamındaki olumlu pekiştiricilerin azalması bulunmaktadır. Ayrıca depresif bireylerin çevresel taleplerle baş etme becerilerinin zayıf olmasının, sosyal beceri eksikliklerinin ve başarısız sosyal etkileşimlerin pekiştireç kaybını hızlandırdığı bilinmektedir.

Seligman (1975); depresyonun öğrenme süreçleriyle ilişkisini açıklayan bir diğer önemli model olan Öğrenilmiş Çaresizlik Kuramını geliştirmiştir. Bu modele göre birey, sürekli olarak kaçınılmaz ve kontrol edilemeyen olumsuz olaylara maruz kaldığında, kendi davranışlarıyla sonuçlar üzerinde etkili olamayacağına dair genellenmiş bir inanç geliştirmektedir. Bu öğrenilmiş çaresizlik durumu, motivasyon kaybı, umutsuzluk, pasiflik ve depresif belirtilerle sonuçlanmaktadır.

Bilişsel Yaklaşım

Bilişsel yaklaşım, Major Depresif Bozukluk'ungelişiminde ve sürmesinde bireyin düşünce kalıplarının, inanç sistemlerinin ve bilişsel süreçlerinin belirleyici olduğunu savunan güçlü bir kuramsal modeldir. Bu yaklaşım, depresyonun yalnızca dışsal olayların bir sonucu olmadığını; bireyin yaşadığı olayları nasıl algıladığı, yorumladığı ve bu olaylara nasıl anlamlar yüklediğinin bozukluğun temelinde yattığını ileri sürmektedir (Pan ve ark., 2024).

Bilişsel yaklaşımın temelini Aaron T. Beck'in geliştirdiği modele göre; depresyonun kaynağında bireyin olumsuz otomatik düşünceleri ve bu düşüncelerin altında yatan işlevsiz temel inançları yer almaktadır (Beck, 1967). Depresyonun sürmesinde, bireyin kendine yönelik değersizlik düşünceleri, çevresini tehdit edici ve düşmanca algılaması ve geleceğe ilişkin umutsuz beklentilerinin önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır. Beck (1967) ayrıca depresif bireylerin olayları değerlendirme biçimlerinde bilişsel çarpıtmalar yaptığını ileri sürmüştür. Aşırı genelleme, felaketleştirme, kutupsal düşünme, kişiselleştirme gibi çarpıtılmış düşünce kalıpları, depresyonun temel bilişsel özelliklerindendir (Beck ve ark., 2024).

Bilişsel yaklaşımda önemli bir diğer kavram, bireyin çocukluk döneminde geliştirdiği temel inanç sistemleri ya da şemalardır. Bu şemalar, kişinin kendilik algısını, çevresini ve ilişkilerini şekillendirmekte ve olumsuz erken yaşam deneyimleri, bireyin işlevsiz temel inançlar geliştirmesine neden olabilmektedir (Lucien ve ark., 2024). Örneğin, "Ben sevilmeye layık değilim" ya da "Yetersizim" şeklindeki şemalar, bireyin karşılaştığı stresli durumları daha olumsuz değerlendirmesine ve depresif belirtilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Young ve arkadaşlarının geliştirdiği Şema Terapi modeli, bu yapısal şemaların çocukluk deneyimlerine dayandığını ve depresyonun sürmesinde etkili olduğunu öne sürmektedir (Young ve ark., 2006).

Bilişsel yaklaşım, yalnızca depresyonun kökenini açıklamakla kalmayarak, aynı zamanda etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine de zemin hazırlamıştır. Beck tarafından geliştirilen Bilişsel Terapi, bireyin otomatik düşüncelerini, işlevsiz inançlarını ve olumsuz şemalarını fark etmesini ve bu bilişsel yapıların daha gerçekçi, işlevsel düşüncelerle yeniden yapılandırılmasını amaçlamaktadır (Tolin, 2024). Bu yaklaşım, günümüzde Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) adıyla geniş çapta uygulanmakta ve depresyon tedavisinde en çok araştırılan ve kanıtlanmış etkililiğe sahip terapi yöntemlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (Beck ve ark., 2024).

Bilişsel yaklaşım, Major Depresif Bozukluk'un oluşumunda bireyin bilişsel süreçlerinin ve düşünce yapılarının belirleyici rol oynadığını ortaya koyarak, depresyonun anlaşılmasında ve tedavisinde güçlü bir kuramsal çerçeve sunmaktadır. Bireyin olaylara yüklediği anlamları ve bilişsel çarpıtmalarını ele almak, depresyonun hem önlenmesinde hem de iyileştirilmesinde önemli bir adımdır.

Bilişsel Davranışçı Yaklaşım

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), Major Depresif Bozukluk tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, yaygın olarak kullanılan bir psikoterapi yöntemidir. BDT, bireylerin olumsuz düşünce kalıplarını ve davranışlarını tanımlayarak, bunları daha işlevsel ve olumlu olanlarla değiştirmeyi amaçlayarak, depresyonun bilişsel ve davranışsal yönlerine odaklanarak, semptomların hafifletilmesine ve yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlamaktadır (Lin ve ark., 2023).

Son yıllarda yapılan araştırmalar; BDT'nin Major Depresif Bozukluk tedavisindeki depresyon tedavisindeki etkinliği, bireylerin olumsuz düşünce kalıplarını ve davranışlarını tanımlayarak, bunları daha işlevsel ve olumlu olanlarla değiştirmeyi amaçlamasından kaynaklandığını belirtmektedir (Hrynyschyn ve Dockweiler, 2021; Biagianti ve ark., 2023). BDT; etkili ve kanıta dayalı bir yaklaşım olarak öne çıkarak bireylerin bilişsel ve davranışsal süreçlerine odaklanarak, semptomların hafifletilmesine ve yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlamaktadır (Tolin, 2024). Ayrıca BDT'nin grup terapisi formatında uygulanması, bireylerin sosyal etkileşim becerilerini geliştirmelerine ve destekleyici bir ortamda deneyimlerini paylaşmalarına olanak tanıyarak tedavi sürecinin etkinliğini artırmaktadır (Biagianti ve ark., 2023).

Diğer Psikoterapi Yaklaşımları

Major Depresif Bozukluk tedavisinde psikodinamik ve bilişsel yaklaşımların yanı sıra, diğer psikoterapi yöntemleri de önemli rol oynamaktadır. Padesky ve Mooney (2012) Kişilerarası Terapinin (KİT) depresyon belirtilerini azaltmada etkili olduğunu bildirmektedir. Kişilerarası Terapi (KİT), 1970'li yıllarda Gerald Klerman ve Myrna Weissman tarafından depresyon tedavisi için geliştirilmiş, yapılandırılmış ve kısa süreli bir psikoterapi yöntemidir. Bu yaklaşım, bireylerin duygudurumları ile kişilerarası ilişkileri arasındaki bağlantıya odaklanır ve depresyonun, sosyal ilişkilerdeki sorunlarla ilişkili olduğunu varsaymaktadır (Padesky ve Mooney, 2012).

Çözüm Odaklı Kısa Süreli Terapi (ÇOKST), 1980'li yıllarda Steve de Shazer ve Insoo Kim Berg tarafından geliştirilmiş, danışanların sorunlarından çok çözüm potansiyellerine odaklanan yapılandırılmış ve kısa süreli bir terapi yaklaşımıdır. Geleneksel terapi yöntemlerinin aksine, ÇOKST problemin kökenine derinlemesine inmeye çalışmayarak; bunun yerine bireyin mevcut güçlü yönlerini, kaynaklarını ve başarılı başa çıkma stratejilerini keşfederek çözüm yolları üretmeyi hedefler (Trepper ve ark., 2006).

Major Depresif Bozukluk'un anlaşılması ve etkin şekilde tedavi edilmesi, farklı teorik yaklaşımların sunduğu çok boyutlu bakış açıları sayesinde mümkün olmaktadır (Biagianti ve ark., 2023). Psikodinamik, davranışçı, bilişsel, bilişsel-davranışçı, kişilerarası terapi ve çözüm odaklı kısa süreli terapi gibi yaklaşımlar, her biri kendi kuramsal temelleri ve müdahale teknikleriyle, depresyonun bireysel ve çevresel dinamiklerini ele almaktadır (Malkomsen ve ark., 2025). Bu yaklaşımlar; bireyin erken dönem ilişkilerinden bilişsel işleyişine, sosyal etkileşimlerinden mevcut güçlü yönlerine kadar geniş bir yelpazede açıklayıcı modeller sunarak, depresyonun çok etkenli doğasına ışık tutmaktadır. Klinik uygulamalarda da bu farklı yaklaşımların bütüncül bir anlayışla bir arada kullanılması, hem tanı süreçlerinin hem de tedavi planlamalarının daha etkili ve kişiselleştirilmiş hale gelmesini sağlamaktadır (Biagianti ve ark., 2023).

Major Depresif Bozuklukta Tedavi Yaklaşımları

Major Depresif Bozukluk tedavisinde multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş tedavi planları oluşturulmasını sağlamaktadır. Özellikle psikiyatristler, klinik psikologlar, sosyal hizmet uzmanları ve birincil sağlık hizmeti sunucularının

iş birliği, MDB'nin daha etkili yönetilmesine katkı sağlamaktadır (Lin ve ark., 2023). Pratik tedavi stratejileri arasında şu yaklaşımlar öne çıkmaktadır:

1. **Bireyselleştirilmiş Tedavi:** Hastanın klinik belirtileri, kişisel tercihleri ve tıbbi geçmişi dikkate alınarak uygun farmakoterapi veya psikoterapi kombinasyonlarının uygulanması
2. **Psikoeğitim:** Hastalara ve ailelerine MDB hakkında bilgi verilmesi, tedaviye uyumun artırılması
3. **Yaşam Tarzı Değişiklikleri:** Fiziksel aktivite, beslenme ve uyku düzeninin MDB semptomları üzerindeki etkilerinin vurgulanması
4. **Teknoloji Destekli Müdahaleler:** Mobil uygulamalar, telepsikiyatri ve internet tabanlı terapilerin kullanımı

MDB konusunda gelecekte yapılacak araştırmalar, hem klinik hem de toplum sağlığı perspektifinden yenilikçi tedavi yaklaşımları geliştirmeyi hedeflemelidir. Genetik ve biyobelirteçlere dayalı kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları, depresyonun tedavisinde umut verici alanlar arasındadır. Ayrıca, kamu sağlığı açısından, depresyon farkındalığını artırmak ve damlanma ile mücadele etmek için toplum temelli programların yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Major Depresif Bozukluk (MDB), bireyin yaşam kalitesini, işlevselliğini ve sosyal ilişkilerini derinden etkileyen, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu bozukluğun karmaşık yapısı; biyolojik, psikolojik ve çevresel etmenlerin birbiriyle etkileşim içinde olduğu çok boyutlu bir modele işaret etmektedir. Günümüzde MDB'nin tedavisinde psikodinamik, bilişsel, davranışçı, kişilerarası ve çözüm odaklı gibi farklı yaklaşımlar geliştirilmiş; her biri bozukluğun farklı yönlerine odaklanarak anlamlı katkılar sunmuştur.

Bu çok yönlü terapötik yaklaşımlar, depresyonun sadece semptomatik değil, aynı zamanda kökensel nedenlerini de anlamaya ve ele almaya olanak sağlamaktadır. Her bireyin yaşantısı, geçmiş deneyimleri ve kişisel kaynakları farklı olduğundan, tedavi süreçlerinin de kişiye özel, esnek ve bütüncül bir bakış açısıyla yürütülmesi gerekmektedir. Major Depresif Bozukluk ile mücadelede erken tanı, uygun tedavi ve sürdürülebilir destek mekanizmalarının sağlanması; hem bireyin iyilik hâline hem de toplumun genel ruh sağlığına önemli katkılar sunacaktır.

KAYNAKLAR

Acoba, E. F. (2024). Social support and mental health: the mediating role of perceived stress. Frontiers in Psychology, 15, 1330720.

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American psychiatric association.

Anber, T., Akar, T., & Altun, F. (2021). Depresyon ve toplum ruh sağlığı. Turkey Health Literacy Journal, 2(2), 99-103.

Beck, A. T. (1967). Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects. Harper & Row google schola, 2, 103-113.

Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., Emery, G., DeRubeis, R. J., & Hollon, S. D. (2024). Cognitive therapy of depression. Guilford Publications.

Biagianti, B., Foti, G., Di Liberto, A., Bressi, C., & Brambilla, P. (2023). CBT-informed psychological interventions for adult patients with anxiety and depression symptoms: a narrative review of digital treatment options. Journal of affective Disorders, 325, 682-694.

Bjørndal, L. D., Kendler, K. S., Reichborn-Kjennerud, T., & Ystrom, E. (2023). Stressful life events increase the risk of major depressive episodes: A population-based twin study. Psychological medicine, 53(11), 5194-5202.

Blatt, S. J. (2004). Experiences of depression: Theoretical, clinical, and research perspectives. American Psychological Association.

Çıvgın, U. (2025). Koruyucu Nitelikteki Ulusal Psikolojik Müdahale Programı Çalışmaları: Kapsam Belirleme Derlemesi. Firat University Journal of Social Sciences, 35(1), 335-351.

Dawson-Squibb, J. J., Davids, E. L., Viljoen, M., Rice, K., & Stein, D. J. (2023). The WHO international classification of diseases 11th revision (ICD-11). In Handbook of clinical child psychology: Integrating theory and research into practice (pp. 53-78). Cham: Springer International Publishing.

First, M. B., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Kogan, C. S., Saunders, J. B., ... & Reed, G. M. (2021). An organization-and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. World Psychiatry, 20(1), 34-51.

Freud, S. (1917). Mourning and melancholia. The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud, 14(1914-1916), 237-258.

GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Mental disorders collaborators. global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. Lancet Psychiatry, 9(2), 137-150.

Guidetti, C., Feeney, A., Hock, R. S., Iovieno, N., Ortiz, J. M. H., Fava, M., & Papakostas, G. I. (2024). Antidepressants in the acute treatment of post-traumatic stress disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. International Clinical Psychopharmacology, 10-1097.

Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. Biological psychiatry, 49(12), 1023-1039.

Hrynyschyn, R., & Dockweiler, C. (2021). Effectiveness of smartphone-based cognitive behavioral therapy among patients with major depression: systematic review of health implications. JMIR mHealth and uHealth, 9(2), e24703.

Insel, T. R., & Cuthbert, B. N. (2015). Brain disorders? precisely. Science, 348(6234), 499-500.

Kendall, P. C., & Braswell, L. (1993). Cognitive-behavioral therapy for impulsive children. Guilford Press.

Khanam, S. (2024). The effects of depression on quality of life in the ageing population: A systematic literature review.

Klein, M. (1975). Mourning and its relation to manic-depressive states. The Writings of Melanie Klein, 1.

Kohut, H. (1977). The restoration of the self. International Universities.

Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. Nature, 455(7215), 894-902.

Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression.

Lin, Z., Cheng, L., Han, X., Wang, H., Liao, Y., Guo, L., ... & McIntyre, R. S. (2023). The effect of internet-based cognitive behavioral therapy on major depressive disorder: Randomized controlled trial. Journal of Medical Internet Research, 25, e42786.

Lucien, A., Francis, H., Wu, W., Woldhuis, T., & Gandy, M. (2024). The efficacy of cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 105858.

Luyten, P., Malcorps, S., & Fonagy, P. (2024). Mentalization-Based Treatment for Adolescent Depression. Psychodynamic Psychiatry, 52(4), 490-511.

Malkomsen, A., Wilberg, T., Bull-Hansen, B., Dammen, T., Evensen, J. H., Hummelen, B., ... & Røssberg, J. I. (2025). Comparative effectiveness of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive behavioral therapy for major depression in psychiatric outpatient clinics: a randomized controlled trial. BMC psychiatry, 25, 113.

Melicherova, U., Schott, T., Köllner, V., & Hoyer, J. (2024). Behavioral activation for depression in groups embedded in psychosomatic rehabilitation inpatient treatment: a quasi-randomized controlled study. Frontiers in Psychiatry, 15, 1229380.

Mojtabai, R., Olfson, M., & Han, B. (2016). National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. Pediatrics, 138(6).

Monroe, S. M., Slavich, G. M., Georgiades, K., Gotlib, I., & Hammen, C. (2009). Handbook of depression.

Nikiema, J. N., Thiam, D., Bayani, A., Ayotte, A., Sourial, N., & Bally, M. (2024). Assessing the impact of transitioning to 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11) on comorbidity indices. Journal of the American Medical Informatics Association, 31(6), 1219-1226.

Padesky, C. A., & Mooney, K. A. (2012). Strengths-based cognitive–behavioural therapy: A four-step model to build resilience. Clinical psychology & psychotherapy, 19(4), 283-290.

Pan, M. R., Dong, M., Zhang, S. Y., Liu, L., Li, H. M., Wang, Y. F., & Qian, Q. J. (2024). One-year follow-up of the effectiveness and mediators of cognitive behavioural therapy among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: secondary outcomes of a randomised controlled trial. BMC psychiatry, 24(1), 207.

Prizeman, K., Weinstein, N., & McCabe, C. (2023). Effects of mental health stigma on loneliness, social isolation, and relationships in young people with depression symptoms. BMC psychiatry, 23(1), 527.

Seligman, M. E. (1975). Helplessness: On depression, development, and health. WH Freeman.

Tolin, D. F. (2024). Doing CBT. Guilford Publications.

Trepper, T. S., Dolan, Y., McCollum, E. E., & Nelson, T. (2006). Steve De Shazer and the future of solution-focused therapy. Journal of marital and family therapy, 32(2), 133-139.

Winnicott, D. W. (1962). The theory of the parent-infant relationship. The International journal of psycho-analysis, 43, 238-239.

World Health Organization. (2021). Suicide worldwide in 2019: global health estimates. In Suicide worldwide in 2019: global health estimates.

Young, J. E., Klosko, J. S., & Weishaar, M. E. (2006). Schema therapy: A practitioner's guide. guilford press.

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Gülcan TAŞÇATAN

- Kurum Bilgisi: Nöroloji, Alaplı Devlet Hastanesi, Zonguldak/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2046-6759
- Mail: gulcan_kalayci@hotmail.com

GİRİŞ

İlk kez İsveçli nörolog Ekbom tarafından tanımlanan Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) Willis-Ekbom Hastalığı olarak da bilinir. Ekbom hastaların uzuvlarında meydana gelen huzursuzluk ve sallanma nedeni ile işkence görüyorlarmışcasına uyuyamadıklarına değinmiştir (Gossard, Trotti, Videnovic ve ark., 2021). 1995 yılında kurulan Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından bu hastalığa dair tanı kriterleri ortaya koyulmuştur (Allen, Picchietti, Hening ve ark.,2003).

1.Epidemiyoloji

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Huzursuz Bacaklar Sendromu' nun genel popülasyonun %5-8' ini etkilediği, çocuk ve ergenlerde nispeten sık görüldüğü ve bu yaş grubunun ise %1-4' ünü etkilediği sonucuna varılmıştır (Ohayon, O'Hara ve Vitiello, 2012). Kadınlarda görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve bu sıklığın doğum sayısı ile arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Pantaleo, Hening, Allen ve ark., 2010). Asya' da %1 ile 7, Afrika'da yapılan çalışmalarda ise %0,037 sıklık bildirilmiştir ancak buradaki veriler kısıtlıdır (Koo, 2015). Huzursuz bacaklar sendromu sık görülmesine rağmen hastaların büyük çoğunluğu hafif ile orta şiddette semptomlar yaşamaktadır. Hastaların %1-3'ünde şiddetli ve sık semptomlar görülmektedir (Turkdogan, Bekiroglu, Zaimoglu, 2011). Semptomlar yaşla birlikte şiddetlenmekte ve 50-60 yaş civarında tedavi için hastane başvuruları artmaktadır.

2.Tanı Kriterleri ve Klinik Prezentasyon

Hastalar semptomları net olarak tanımlayamamakla birlikte özellikle hareketsiz kalınca ortaya çıkan, alt ekstremitelerde belirgin olan huzursuzluk hissi, batma, yanma, karıncalanma gibi şikayetlerden, engel olamadıkları hareket ettirme hissinden bahsetmektedirler. Bu şikayetler geceleri artma eğiliminde olup hastaların uykuya dalmasını geciktirebildiği gibi uykudan da uyandırabilmektedir. Bu nedenle uyku bozukluğuna ve emosyonel strese yol açabilmektedir. Huzursuz Bacaklar Sendromu alt ekstremitelerde sık görülmekle birlikte üst ekstremiteler, ağız, yüz, karın, genitaller, boyun gibi bölgelerde de tanımlanmıştır (Turrini, Raggi, Calandra-Buonaura, 2018).

HBS tanısı öykü ve hastanın kliniğine göre koyulmaktadır. HBS tanı kriterleri Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından ilk kez 1995 yılında oluşturulmuş olup, 2003 yılında ve 2014 yılında güncellenmiştir. Daha önce 4 kesin tanı kriteri var iken son

güncellemede 5 kesin tanı kriteri tanımlanmış, destekleyici klinik özellikler, klinik seyir ile ve klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler eklenmiştir (Allen, Picchietti, Garcia-Borreguero ve ark.,2014).

Bacaklarda rahatsız edici his ile birlikte bacakları hareket ettirme isteği, semptomların istirahatte başlaması ya da kötüleşmesi, yürüme veya germe gibi hareketlerle rahatlama olması, hareket ihtiyacı ya da rahatsız edici hislerin akşam veya gece kötüleşmesi ya da sadece akşam veya gece görülmesi, bu sayılan özelliklerin sadece primer semptomlarla veya diğer medikal/ davranışsal durumlarla ilişkili olarak değerlendirilememesi 5 temel tanı kriterini oluşturmaktadır. Kesin tanı kriterlerinin hepsini karşılayan hastalar HBS tanısı almaktadır.

Pozitif aile öyküsü, dopaminerjik tedaviye yanıt alınması, periyodik ekstremite hareketlerinin olması, beklenen gündüz uyku halinin olmaması ise destekleyici kriterler arasındadır. Destekleyici kriterler tanı için gerekli şart olmayıp arada kalınan vakalar için yardımcıdır.

Klinik seyir ile ilişkili belirteçlerde HBS kronik/ persistan ve aralıklı olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Tedavi verilmediği halde HBS semptomlarının son bir yıl içerisinde en az ortalama haftada 2 defa ortaya çıkması kronik/ persistan HBS olarak tanımlanmıştır. Semptomların haftada 2 defadan az ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizodun olması ise aralıklı HBS olarak tanımlanmıştır. Aralıklı HBS'de genellikle aralıklı ilaç kullanımı önerilirken kronik HBS' de günlük, uzun süreli ilaç kullanımı önerilmektedir.

HBS semptomlarının günlük aktivite, uyku, enerji, duygu durum, bilişsel durum ve davranış üzerine etkileri ile iş, sosyal yaşama, eğitim ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe neden olması ise klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler olarak tanımlanmıştır.

Genellikle tek bacakta başlayan şikayetler hastalığın şiddetinin artması ile birlikte her iki bacak, kalça, gövde, üst ekstremiteler ve yüze yayılabilmektedir. En sık etkilenen alt ekstremitelerdeki semptomların diğer bölgelerden önce ve daha şiddetli derecede görülmesi beklenmektedir (Allen, Picchietti, Hening ve ark.,2003). İstirahat halinde iken (oturma/ yatma) ortaya çıkan semptomlar istirahat süresinin artması ile birlikte artabilmektedir. Mental inaktivitenin de semptomların artmasına yol açabildiği, istirahat sırasında bilgisayar oyunu, bulmaca gibi zihinsel aktivitelerle şikayetlerin azalabileceği görüşü de mevcuttur (Merlino, Valente, Serafini ve ark.,2007).

HBS semptomlarının hareket ile azalması beklenmektedir. Yürüme, ekstremitelerde fleksiyon ekstansiyon hareketleri, germe, ovma, sıcak veya soğuk su banyoları hastaların şikayetlerini azaltabilmektedir. Ciddi HBS olgularında hareketle rahatlama görülmeyebilmektedir.

Erken başlangıçlı olgularda semptomlar daha yavaş ilerlemekte ve hastalar yaşı ilerlediği zaman tedavi ihtiyacı duymaktadırlar. Geç başlangıçlı olgularda ise semptomlar hızlı ilerlemekte ve erken tedavi ihtiyacı oluşmaktadır.

3.Hastalık Şiddetinin Ölçümü

Hastalık şiddetinin ölçülmesi hastaların tedavi ihtiyacını belirlemede, hangi tedaviyi alacağına karar vermede, tedavi takibinde ve bilimsel çalışmalarda daha objektif değerlendirmeler yapılabilmesinde önem kazanmaktadır. Bu amaçla çeşitli ölçekler geliştirilmiştir ancak 2003 yılında Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından ortaya koyulan hastalık şiddet skalası altın standart olarak yerini almıştır (Bilgilisoy Filiz ve Çakır, 2015). Bu skalada hastalığın şiddetine, sıklığına ve bu hastalığın hastaların yaşam kalitesi (ruh hali, uyku kalitesi, günlük işleyiş) üzerine etkilerine yönelik 0-4 arasında puanlandırılan toplam 10 soru yer almaktadır. Toplam skora göre 1-10 puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan şiddetli, 31-40 puan çok şiddetli olarak değerlendirilmektedir (Walters, LeBrocq ve Dhar, 2003).

4.Etyoloji

Demir eksikliği anemisi, gebelik, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus tip 2, multiple skleroz gibi çeşitli klinik hastalıklar HBS etyolojisinde yer alabilmektedir. Bu hastalıklara bağlı olarak gelişen HBS sekonder HBS olarak sınıflanmaktadır. Sekonder HBS ye neden olan klinik durumların olmadığı hastalar ise primer/ idiyoaptik HBS olarak sınıflanmaktadır.

Primer HBS hastalarında çalışılan laboratuar testleri, nörofizyolojik testler, nörolojik muayene normaldir. HBS tanılı hastaların %70-80' ini primer grup oluşturmaktadır. Bu hastalar güçlü bir genetik bileşene sahip olup, soyağaçları incelendiğinde otozomal dominant geçişin baskın olduğu görülmüştür (Lazzarini, Walters, Hickey ve ark.,1999). HBS hastalarının birinci derece akrabalarında %50-70 oranında benzer hastalık tanısı bulunduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Patrick, 2007). Herediter form genellikle daha erken yaşlarda başlamakta ve yavaş ilerlemektedir. Tanı yaşı genellikle 45'ten küçüktür ve kadınlarda daha sık görülmektedir.

Sekonder HBS' ye neden olan en sık klinik durumlar demir eksikliği anemisi, gebelik ve son evre böbrek yetmezliğidir. HBS tanılı hastaların ¾'ünde demir eksikliği görülebilmektedir (Patrick,2007). Serum ferritin düzeyinin 50 ng/ml' nin altında olmasının da hastaların şikayetlerini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Patrick,2007). Sirkadiyen ritme sahip olan demir konsantrasyonu gece %50-60 oranında düşebilmektedir (Patrick,2007). Dopamin sentezi ve levodopaya dönüşümünde rol aldığı için demir eksikliğinde dopamin düzeyleri de azalmaktadır. Gebeliğin 3.trimesterinde daha sık görülen HBS, gebelerde görülen en sık hareket bozukluğudur. Gebelik döneminde demir ve folat düzeylerinin düşmesi, hormonal durumlardaki değişiklik ve dopaminerjik düzeydeki düşüklüklerin HBS gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Postpartum 1. ayda ise semptomların azaldığı görülmektedir (Kushida, 2007). Böbrek yetmezliği hastalarında ise üremi ve sık görülen anemi nedeni ile HBS semptomlarının arttığı görüşü yaygındır. Özellikle son evre böbrek yetmezliği hastalarında HBS görülme sıklığı artmaktadır. Tip 2 diyabet, romatoid artrit, sjögren sendromu, multiple skleroz gibi hastalıklarında HBS' ye neden olabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

5.Tedavi

HBS tanısı ile polikliniğe başvuran hastalarda öncelikle olası sekonder nedenler araştırılmalı ve tedavisi mümkünse bunlar tedavi edilmelidir. HBS semptomlarında artışa neden olabilen antidepresan, nöroleptikler, sedatif antihistaminikler, metaklopramid gibi ilaçların kullanımı sorgulanmalı, kesilmesinde herhangi bir engel yok ise kesilmesi denenmelidir. Sonrasından hastalığın şiddetine ve türüne göre farmakolojik olmayan ve/ veya farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmalıdır. İlaç seçiminde mümkün olan en düşük doz ile monoterapi tercih edilmesi öncelikli olmalıdır.

5.1.Farmakolojik Olmayan Tedavi

Farmakolojik olmayan tedaviler hafif HBS tanılı hastalarda semptomları ortadan kaldırabileceği gibi orta ve şiddetli HBS tanılı hastalarda ise daha düşük dozda ilaç kullanımı ile kür sağlanmasına katkı sağlayabilir. İstirahat halinde ortaya çıkan semptomları azaltmak için video oyunları, bulmaca çözmek gibi zihinsel aktiviteler yapılması önerilmektedir. Kafein, nikotin ve alkol kullanımından kaçınmak da semptomları azaltabilmektedir. Uyumadan önce yapılacak hafif-orta dereceli fiziksel aktivite (germe egzersizleri gibi), sıcak/ soğuk banyo da semptomların azalmasında etkili olabilmektedir. Hastaların uyku hijyenine (gündüz uyumama, aynı saatte

uyuyup aynı saatte uyanma, yatak odasının serin olması, pijamaların rahat olması) dikkat etmesi de öneriler arasındadır. Hastaların fiziksel aktivite gerektirecek işlerini akşam saatlerinde, fiziksel aktiviteye ihtiyaç duyulmayacak işlerini ise gündüz saatlerinde yapması da önerilmektedir.

5.2.Farmakolojik Tedavi

5.2.1.Dopaminerjik İlaçlar

Levodopa HBS tedavisinde kullanılan ilk dopaminerjik ilaçtır. Yarı ömrü kısa olduğu için hastalar sabaha karşı benzer semptomların tekrarlamasından yakınmaktadır (Guilleminault, Cetel ve Philip,1993). 200 miligramdan yüksek dozda kullanıldığında tedaviden önceki döneme göre semptomların daha şiddetli şekilde ve daha erken saatlerde tekrarlaması olarak tanımlanan augmentasyon meydana gelmektedir (LV, Wang ve Asakawa, 2021). Levodopa kullanımında augmentasyon görülmemesi için mümkün olan en düşük doz ile başlanıp doz arttırımının yavaş yapılması önerilmektedir. Yarı ömrü kısa olduğu için kronik HBS de tercih edilmemekte olup özellikle aralıklı HBS tanılı hastalarda düşük doz levodopanın aralıklı kullanımı önerilmektedir. HBS semptomlarındaki düzelme 4 haftalık zaman diliminde meydana gelmektedir (Acar ve Gencer, 2005). İlaç etkisiz olduğunda doz arttırmamaları yönünde hastalar bilgilendirilmelidir. Bu durumda başka bir ilaca geçiş (öncelikle dopamin agonistleri) önerilmektedir. Dopaminerjik ajanların kullanımında gastrointestinal sistem (bulantı, kusma vb.) yan etkileri sık görülebilmektedir.

2004 ile 2009 yılları arasında ABD Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından HBS' nin birinci basamak tedavisi için dopamin agonistlerinin (pramipeksol, rotigotin, ropinirol) kullanımı onaylanmıştır. Yan etki ve augmentasyon gelişim oranı düşük olması sebebiyle ve ayrıca HBS'nin objektif ve subjektif tüm semptomlarına etkili olması sebebiyle günlük HBS tanılı hastalarda tercih edilmektedir (Winkelman, Alllen, Tenzer ve Hening, 2007).

Pramipeksol orta ve ileri evre HBS tedavisinde kullanılabilmektedir. 0,125 mg dozunda uyumadan önce ya da yemekten sonra tek doz olacak şekilde başlanıp, semptomlarda azalma olana dek 2-3 günde bir 0.125 mg arttırılabilir (Silber, Ehrenberg, Allen ve ark., 2004). Etkin doz 0,375 mg olarak kabul edilmektedir. Gastrointestinal sistem yan etkileri, ortostatik hipotansiyon, yorgunluk, periferal ödem sık görülen yan etkiler olmakla birlikte bu yan etkiler yüksek doz kullanımında daha sık ortaya çıkmaktadır. Hepatik atılımı olmayıp renal yolla atıldığı için diğer ilaçlar ile etkileşimi az

görülmektedir. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Hemodiyaliz yapılan hastalarda diyaliz seansı sonrası tek doz kullanımı önerilmektedir (Winkelman, Alllen, Tenzer ve ark., 2007).

Ropinirol 0,25 mg dozunda gece yatmadan tek doz ya da akşam yemeğinden sonra ve gece yatmadan olmak üzere toplam 2 doz şeklinde başlanır. Yan etki gelişimini en aza indirmek için 2-3 günde bir 0.25-0.50 mg şeklinde doz artışı yapılır. Etkin doz günlük 2 miligramdır (Bilgilisoy Filiz ve Çakır, 2015). FDA tarafından 4 miligrama kadar kullanımı da onaylanmıştır (Silber, Ehrenberg, Allen ve ark., 2004). Uykusuzluk ve yorgunluk gibi yan etkilerine yaklaşık 1 hafta içinde tolerans gelişir. Renal atılımı yoktur bu nedenle böbrek yetmezliği hastalarında tercih edilebilmektedir (Winkelman, Alllen, Tenzer ve ark., 2007).

Rotigotin günde tek doz şeklinde transdermal olarak 1 mg olarak başlanır, maksimum dozu 3 miligramdır. Cilt reaksiyonları, mide bulantısı, hipotansiyon gibi yan etkileri vardır ancak bunların görülme sıklığı düşüktür (LV, Wang ve Asakawa, 2021).

5.2.2.Nondopaminerjik İlaçlar

5.2.2.1. Alfa 2 Delta Ligandı İlaçlar (Pregabalin, Gabapentin)

α2δ ligandı ilaçlar 2000'li yıllardan itibaren HBS tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle nöropatik ağrının eşlik ettiği hastalarda gabapentin iyi bir seçenektir. Günde bir ya da iki doz (akşam yemekten sonra ve gece uyumadan önce olacak şekilde) olarak 1300-1800 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir. Hastalar genellikle daha düşük dozlarda da fayda görmektedir. Baş dönmesi, periferik ödem ve uyuşukluk gibi yan etkiler tanımlanmıştır. Ayrıca obezite, depresyon, solunum yetmezliğini arttırabildiği ve madde bağımlılığına yol açabildiği için bu hastalarda dikkatli olunmalıdır (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Böbrek yetmezliği olan hastalarda GFR (glomerüler filtrasyon oranı) değerine göre doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.

Pregabalin HBS tedavisinde görece yeni bir ilaçtır. Yapılan bir araştırmada 150-450 mg dozlarında pregabalin ile pramipeksol karşılaştırıldığında augmentasyona yol açma ihtimalinin pregabalin kullanan hastalarda daha düşük olduğu ve orta ile şiddetli idiopatik HBS tanılı hastalarda etkin tedavi sağladığı sonucuna varılmıştır (Allen, Chen, Garcia-

Borreguero ve ark., 2014). Baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk gibi yan etkiler görülebilmektedir.

5.2.2.2.Opioidler

17.yüzyıldan beri HBS tedavisindeki etkinlikleri bilinen opioidler grubu ilaçlardan oksikodon ve nalokson şiddetli HBS tanılı hastalarda ikinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır (LV, Wang ve Asakawa, 2021). Yapılan çalışmalarda dopaminerjik ajanlara yanıt vermeyen hastalarda opioidlerin semptomları azalttığı görülmüştür. Ancak bağımlılığa yol açabilmesi, üriner retansiyon, konsitipasyon, solunum depresyonu gibi yan etkileri nedeni ile diğer tedavilere yanıtsız olan dirençli HBS ve augmentasyon gelişen hastalarda tercihi uygundur (Winkelman, Alllen, Tenzer ve ark., 2007). Bilişsel işlev bozukluğu, gündüz uyuşukluğu, gece düşmelere neden olan dengesizlik olumsuz etkileri arasındadır. Kodein 30-60 mg dozunda, tramadol 50-400 mg dozunda uyumadan önce kullanılabilir (Silber, Ehrenberg, Allen ve ark., 2004). Oral metadon ise 5-40 mg dozunda çok ciddi HBS semptomları olan hastalarda yarı ömrü uzun olduğu için tercih edilebilmektedir (Hening, 2007).

5.2.3.Demir Replasman Tedavisi

HBS tanılı hastaların otopsilerinde özellikle substantia nigra bölgesinde demir düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar serum demir düzeyi normal olan ya da anemisi olmayan hastalarda da demir replasman tedavisinin etkili olduğunu göstermiştir (Earley, Connor, Garcia-Borreguero ve ark., 2014). Bu nedenle HBS tanılı tüm hastalarda bir gece açlıktan sonra sabah erken saatte demir düzeyleri ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir (serum demiri, ferritin, transferrin saturasyonu, demir bağlama kapasitesi). Serum ferritin düzeyi 75 mg/l değerinin altında, serum transferrin saturasyonunun ise %45'in altında olduğu tüm hastalara oral demir replasman tedavisi verilmesi görüşüne varılmıştır (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Serum ferritin düzeyi aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu için inflamasyon durumlarında yükselebilmekte ve 6 hafta boyunca yüksek seyredebilmektedir. Bu nedenle olası inflamasyon varlığında serum ferritin düzeyi normal olsa bile serum transferrin saturasyonunun %20' nin altında olması demir eksikliğinin daha doğru göstergesidir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021).

100-200 mg C vitamini ile birlikte 325 mg demir sülfat (65 mg elementer demir) yaygın kullanılan oral demir replasman tedavisidir ve hayvan deneylerinde gece emilim daha yüksek olduğu için gece alınması

önerilmektedir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Ayrıca emilimi arttırmak için aç karnına (yemekten yarım saat önce ya da 2 saat sonra) alınması da dikkat edilmesi gereken diğer bir husustur. Ancak gastrointestinal yan etkilerin gelişmesi durumunda kalsiyum içeriğinden fakir yiyeceklerle birlikte alınabilir. Demir tedavisi başlandıktan sonra 3-6 ay aralıklarla serum ferritin düzeyi takip edilmeli ve 100 mg/l değerine ulaşıldığında demir eksikliğine neden olan bir hastalık yok ise tedavi sonlandırılmalıdır (Allen, Picchietti, Auerbach ve ark., 2018). Tedavi sonlandırıldıktan sonra HBS semptomlarında artış olursa ferritin düzeyi 300 mg/l düzeyine ulaşıncaya kadar oral demir tedavisine devam edilebilir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Orta-şiddetli kronik persistan HBS ya da refrakter HBS tanısı mevcutsa serum ferritin düzeyi 76-100 mg/l arasında ise intravenöz demir replasman tedavisi önerilmektedir.

5.3.Özel Durumlarda Tedavi

5.3.1.Hamilelik

Özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde görülen HBS tanısı varlığında öncelikle ilaç dışı tedaviler denenmeli ve demir eksikliği mevcutsa 2. ve 3.trimesterde demir replasman tedavisi yapılmalıdır. Bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda uyumadan önce 0.25-0.50 mg klonazepam kullanılabilir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Bu ilacı kullanırken antikonvülzan ve antihistaminik kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Diğer bir seçenek de düşük doz karbidopa/ levodopa (25 /100 mg veya 50/200 mg) kullanımıdır (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Benserazid içeren kombinasyon tedavileri konjenital malformasyon riskini arttırabileceği için kullanılmamalıdır. Dirençli HBS tanılı hastalarda 2. ve 3. trimesterde 5-10 mg oksikodon kullanılabilir ancak doğum sonrası opioid yoksunluk sendromları gelişebileceği için yenidoğan yakın takip edilmelidir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021).

5.3.2.Laktasyon

300-900 mg gabapentin ya da 0,25-0,50 mg klonazepam, şiddetli HBS tanılı hastalarda ise 50-100 mg tramadol laktasyon döneminde kullanılabilecek ilaçlar arasındadır (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Prolaktin üretimini engellediği için laktasyon döneminde dopaminerjik ajanlardan kaçınılmalıdır.

5.3.3.Çocukluk

Çocuklarda anamnezdeki zorluktan dolayı HBS tanısı koymak zordur. Serum ferritin düzeyleri yetişkinlere göre genellikle daha düşük seyretmektedir. Serum ferritin düzeyi 50 mg/l' nin altında ise 3-5 mg/kg oral demir sülfat teblet veya sıvı formda günde 1 kez aç karnına kullanılabilir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Gastrointestinal sistem yan etkileri görülebilir. 3 ayda bir serum ferritin düzeyi 50 mg/l' nin üzerine çıkana kadar kontrol edilmelidir.

HBS tedavisinde çocukluk dönemi için FDA tarafından onaylanmış ilaç yoktur. Bazı çalışmalarda gabapentin (5-15 mg/kg) ve pregabalin (2-3 mg/kg) birinci basamak tedavi olarak, klonazepam (0,1-1 mg) ise ikinci basamak tedavi olarak önerilmiştir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Pramipeksol (0,0625- 0,25 mg), rotigotin (1-3 mg), ropinirol (0,25-0,5 mg) de çocuklarda kullanılabilmektedir ancak şizofreniye yol açma riski nedeni ile ergenlerde kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Anksiyete ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuklarda alfa2 adrenerjik agonisti olan klonidin (0,05-0,4 mg) tercih edilebilir.

5.3.4.Kronik Böbrek Yetmezliği

Özellikle hemodiyaliz alan kronik böbrek yetmezliği hastalarında HBS sık görülmektedir. Serum demir düzeyleri kontrol edilerek demir ve eritropoetin replasmanı yapılması önemlidir. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden aerobik egzersiz, C ve E vitamini kullanımı semptomlarda azalma sağlayabilir. Hepatik yoldan metabolize olan ropinirol ve rotigotin kullanılabilir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021). Gabapentin ve pregabalin ise doz ayarlaması yapılarak kullanılabilir. Böbrek naklinden sonra HBS semptomları genellikle düzelmektedir.

Pnömotik kompresyon cihazlarının, doğru akımla transkütanöz omurilik stimülasyonu, solunum yolu ile alınan kanabinoidlerin, böbrek yetmezliği hastalarında C ve E vitamini kullanımının HBS semptomlarını azalttığına dair veriler kısıtlı olsa da az sayıda çalışmada gösterilmiştir (Silber, Buchfuhrer, Earley ve ark., 2021).

Huzursuz Bacaklar Sendromu 1940'lı yıllarda tanımlanmış olsa da bu hastalık son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Günümüz teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte HBS patogenezi, etyolojisi ve tedavisi üzerine yeni bilgiler edinilmeye devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Acar S, Gencer AM. (2005). Huzursuz bacak sendromunda güncel tedavi. Romatizma. 20; 59-65.

Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J,et all. (2014). Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. New England Journal of Medicine, 370(7), 621-631.

Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group (2018) Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. Sleep Medicine. 41:27-44.

Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et all; International Restless Legs Syndrome Study Group. (2014). Restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. Sleep Medicine, 15: 860-873.

Allen RP,Picchietti D, Hening AW, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. (2003). Restless legssyndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Elsevier, 4(2),101-119.

Bilgilisoy Filiz BM, Çakır T. (2015). Restless Legs Syndrome with Current Diagnostic Criteria.Turkish Journal of Osteoporosis, 21(2), 87-95.

Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, et al.(2014). Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). Sleep Medicine, 15(11): 1288-1301.

Gossard RT,Trotti ML,Videnovic A, Louis St KE. (2021). Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. Neurotherapeutics, 18(1),140-155.doi: 10.1007/s13311-021-01019-4

Guilleminault C, Cetel M, Philip P. (1993). Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. Neurology, 43(2), 445.

Hening WA. (2007). Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. Review. American Journal of Medicine,120(1 Suppl 1): 22-27.

Koo BB. (2015). Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/ Willis-Ekbom Disease. Sleep Medicine Clinics. 10(3),189-205.

Kushida CA. (2007). Clinical presentation, diagnosis and quality of life issues in restless legs syndrome.The American Journal of Medicine,120,4-12.

Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehrenberg LE et al. (1999). Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. Movement Disorders, 14(1),111-116.

LV Q, Wang X, Asakawa T, Wang PX. (2021). Pharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome. Current Neuropharmacology, 19,372-382.

Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. (2007). Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurological Sciences. 28:37-46.

Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. (2012). Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. Sleep Medicine Review,16(4),283-295. doi: 10.1016/j.smrv.2011.05.002

Pantaleo NP, Hening WA, Allen RP, Earley CJ. (2010). Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. Sleep Medicine, 11(3), 310-313.

Patrick L. (2007). Restless legs syndrome. Pathophysiology and the role of iron and folate. Alternative Medicine Review,12,101-111.

Silber MH, Buchfuhrer MJ, , Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW, et all. (2021). The Management of Restless Legs Syndrome: An Update Algorithm. Mayo Clinic Proceedings, 96(7), 1921-1937.

Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. (2004). Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. An algorithm for the management of Restless Legs Syndrome. Mayo Clinic Proceedings,79:916-922.

Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. (2011). Aprevalance study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. Sleep Medicine, 12(4),315-321.

Turrini A, Raggi A, Calandra-Buonaura G, Martinelli P, Ferri R, Provini F. (2018). Not only limbs in atypical restless legs syndrome. Sleep Medicine Review, 38,50-55.

Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. (2003). International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine,4,121-132.

Winkelman JW, Alllen RP, Tenzer P, Hening W. (2007). Restless legs syndrome: Nonpharmacologic and pharmacologic treatments. Geiatrics, 62:13-16.

PES PLANUSTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Barış ACAR

- Kurum Bilgisi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8073-3471
- Mail: brs.acar90@gmail.com

GiRiŞ

Pes planus (düz tabanlık), medial longitudinal arkın çökmesiyle karakterize edilen bir ayak deformitesidir.(Şekil 1) Bu durum esnek veya rijid olabilir ve çocukluk çağında fizyolojik olarak görülebilir. Ancak bazı bireylerde semptomatik hale gelerek ağrıya, yorgunluğa ve fonksiyonel kısıtlılığa yol açabilir.



Şekil 1. Medial Arkın Çökmesiyle Oluşan Pes Planus Deformitesi Görülmektedir

Genellikle konjenital nedenlere bağlı olmasına rağmen, edinsel pes planus da erişkinlerde sık karşılaşılan bir durumdur. Özellikle posterior tibial tendon disfonksiyonu (PTTD), artrit, nöropatiler ve travma gibi faktörler erişkin düz tabanlığının gelişimine katkıda bulunur. Pes planusun etkili bir şekilde yönetilmesi için doğru tanı koyulmalı ve hasta özelliklerine göre uygun tedavi yöntemleri belirlenmelidir.

Bu bölümde, pes planusun güncel tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları, güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

Epidemiyoloji

Pes planus toplumda oldukça yaygın bir durumdur ve sıklığı yaş gruplarına göre değişiklik gösterebilir. Çocukluk çağında fizyolojik pes planus oranı %40-45 iken, erişkinlerde semptomatik pes planus görülme sıklığı %10-15 arasındadır. Erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık görülür ve aşırı kilo, diyabet, bağ dokusu hastalıkları gibi faktörler riski artırmaktadır.

Etiyoloji ve Patogenez

Pes planusun gelişiminde hem doğumsal hem de edinsel faktörler rol oynar:

1. Konjenital Pes Planus

• Fizyolojik Pes Planus: Çocuklarda sık görülür ve ark gelişimi genellikle 5-7 yaşa kadar tamamlanır.

• Tarsal Koalisyon: Konjenital kalkaneonaviküler veya talokalkaneal füzyon nedeniyle rijid pes planus gelişebilir. İnsidansı tam bilinmemekle birlikte %1-%3 arası bildirilmiştir. İnsidental olarak saptanabilir.

• Talus Vertikalis (Konjenital Dikey Talus): Doğumsal bir deformite olup ciddi rijid pes planusa yol açar.

2. Edinsel Pes Planus

• Posterior Tibial Tendon Disfonksiyonu (PTTD): En sık erişkin pes planus nedenidir. Tendon zayıfladığında medial longitudinal ark çökerek deformiteye yol açar. Etyolojisinde inflamatuar sinovit, dejenerasyon, tekrarlayan mikrotravmalar nadiren direkt travmalar yer alır.

• Artrit: Romatoid artrit, osteoartrit ve seronegatif spondiloartropatiler ayak arkının çökmesine neden olabilir.

• Travmatik Yaralanmalar: Kalkaneal kırıklar, naviküler yaralanmalar ve medial destek yapıların hasarı pes planusa yol açabilir.

• Nöromüsküler Hastalıklar: Charcot-Marie-Tooth hastalığı, serebral palsi ve spina bifida gibi durumlar kas dengesizliği nedeniyle deformite oluşturabilir.

Klinik Değerlendirme ve Tanı

Pes planusun tanısı için ayrıntılı hasta öyküsü, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılır.

1. Öykü

Hastanın semptomları sorgulanmalı ve şu noktalar üzerinde durulmalıdır:

•Ağrı lokalizasyonu (medial ark, ayak bileği, diz, bel)

•Günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık

•Ayakkabı uyumu ve aşınma paternleri

•Semptom başlangıcı ve progresyonu

2. Fizik Muayene

Gözlem: Hasta ayakta dururken medial arkın çökmesi, arka plandan bakıldığında kalkaneal valgus deformitesi değerlendirilir.(Şekil 2)



Şekil 2. Pes Planusta Kalkaneovalgus Deformitesi (www.orthobullet.com sitesinden alınmıştır)

Dinamik Testler:

• Jack Testi (Başparmak ekstansiyon testi): Başparmağın dorsifleksiyonu ile ark yükseliyorsa esnek pes planus vardır.(Şekil 3)



Şekil 3. Jack (Başparmak Ekstansiyon) Testi

• Heel Rise (Topuk Kaldırma) Testi: Hasta tek ayak üzerinde topuk yükseltmeye çalışır. PTTD'de bu hareket zayıftır veya yapılamaz. (Şekil 4)



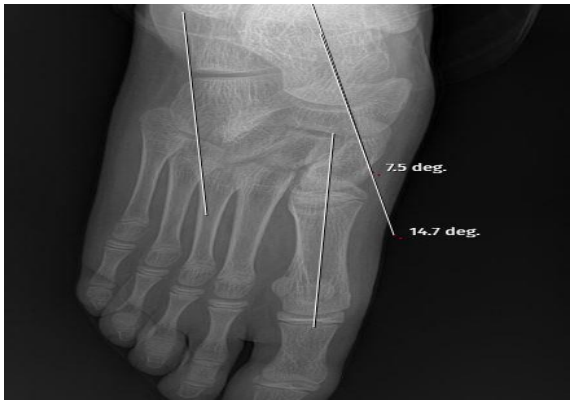
Şekil 4. Heel Rise (Topuk Kaldırma) Testinde Medial Arkın Oluştuğu Görülmektedir

3. Görüntüleme Yöntemleri

• Direkt Radyografi: Ağırlık taşıyan (basarak) ön-arka, lateral ve oblik grafiler tanıda önemlidir.

Ön-arka grafide aşağıdaki ölçüm ve değerlendirmeler yapılmalıdır (Şekil 5) :

- Anterior talokalkaneal açı (Kite açısı: 15^0-30^0)
- Talus – 1. Metatars açısı: -5°-5°
- Talonaviküler örtünme açısı (erkek: 1.8°-19,3°, kadın: 6,7°-21,7°)
- Kalkaneus- 5. Metatars açısı
- Intermetatarsal açı ve halluks valgus açısı
- Aksesuar navikula
- CYMA hattı



Şekil 5. Pes Planusta Ayak Anteroposterior Grafi

Lateral grafide de aşağıdaki ölçüm ve değerlendirmeler yapılmalıdır (Şekil 6):

- Lateral talokalkaneal açı (35°-50°)
- Kalkaneal pitch açısı (15°-30°)
- Böhler açısı (22°-48°)
- Gissane açısı (120°-140°)
- Talus- 1. Metatars açısı (Meary açısı : -4°-4°)
- Hibbs açısı (130°-160°)
- CYMA hattı



Şekil 6. Pes Planusta Ayak Lateral Grafisi

• Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Posterior tibial tendon ve ligament yapıların değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle PTTD ve yumuşak doku patolojilerinin tespitinde önemlidir.

• Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tarsal koalisyon gibi kemik yapı anomalilerini ve ileri derece dejeneratif değişiklikleri belirlemek için kullanılır.

• Dinamik Ultrasonografi: Posterior tibial tendonun kalınlaşması, yırtıkları veya dejeneratif değişiklikleri değerlendirmek için tercih edilebilir.

Pes Planusun Sınıflandırılması

Pes planus, esnek veya rijid olmasına, hastalığın ilerleme derecesine ve etiyolojisine göre sınıflandırılabilir.

1. Esnek ve Rijid Pes Planus

• Esnek Pes Planus: Ayakta yük verildiğinde ark çöker, ancak hasta oturduğunda veya parmak ucuna kalktığında ark tekrar belirir. Çocuklarda genellikle fizyolojiktir.

• Rijid Pes Planus: Hem yük altında hem de yük yokken ark çöküktür. Tarsal koalisyon, romatoid artrit veya travmatik nedenlerle gelişebilir.

2. Edinsel Pes Planus Evreleri (Johnson & Strom Sınıflaması)

Özellikle erişkin tip pes planusun evrelenmesi için Johnson & Strom sınıflaması kullanılır:

• Evre 1: Hafif medial ark ağrısı, tendon inflamasyonu ve şişlik. Deformite yoktur.

• Evre 2: Medial ark çökmesi ve kalkaneal valgus deformitesi vardır, ancak deformite pasif olarak düzeltilir.

• Evre 3: Rijid deformite gelişmiştir, düzeltilemez hale gelmiştir. Subtalar eklem artrozu görülebilir.

• Evre 4: Ayak bileği ekleminde de dejeneratif değişiklikler eklenmiştir, pes planovalgus deformitesi ağırlaşmıştır. (Daha sonra Myerson tarafından eklenmiştir)

Tedavi Yöntemleri

Pes planus tedavisi hastanın şikayetlerine, deformitenin evresine ve altta yatan nedenlere bağlı olarak değişir.

1.Konservatif Tedavi

Çoğu pes planus vakası cerrahiye gerek kalmadan başarılı şekilde yönetilebilir.

• Ortopedik Tabanlıklar ve Ayakkabı Modifikasyonları: Medial ark desteği sağlayan tabanlıklar (örneğin UCBL tabanlıkları) kullanılır. Stabil ve geniş tabanlı ayakkabılar tercih edilmelidir. Kalkaneal valgusu düzelten kama destekleri eklenebilir.

• Fizik Tedavi ve Egzersizler: Posterior tibial tendon güçlendirme egzersizleri, ayak bileği propriosepsiyonunu artıran denge egzersizleri, ayak intrensek kaslarını çalıştıran egzersizler

• Farmakolojik Tedavi: Ağrıyı kontrol altına almak için NSAİİ (ibuprofen, diklofenak vb.) kullanılabilir. Şiddetli vakalarda kortikosteroid enjeksiyonları uygulanabilir, ancak tendon hasarını artırabileceği için dikkatli olunmalıdır.

2. Cerrahi Tedavi

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen veya ileri derecede deformitesi olan hastalarda cerrahi seçenekler değerlendirilir.

A. Yumuşak Doku Müdahaleleri

•Posterior Tibial Tendon Onarımı ve Transferi: Evre 2 pes planus hastalarında tercih edilir. Fleksör digitorum longus (FDL) transferi ile posterior tibial tendon fonksiyonu yerine konabilir.

•Spring Ligament ve Deltoid Ligament Rekonstrüksiyonu: Medial ayak bileği stabilitesini sağlamak için uygulanabilir.

B. Kemik Düzeltme Ameliyatları

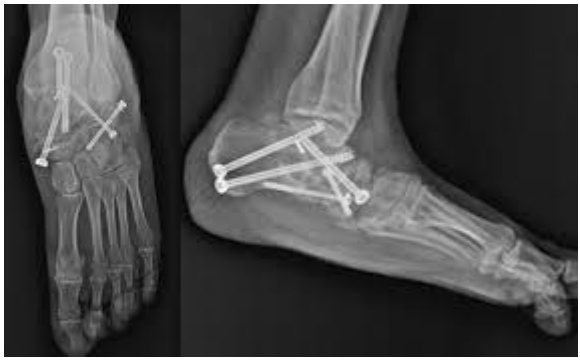
• Kalkaneal Osteotomi: Kalkaneusun medial kaydırılmasıyla ark desteği artırılır. Genellikle FDL transferiyle kombine edilir.

• Medial Kolon Rekonstrüksiyonu (Dorsal Medial Kuneiform Açık Kama Osteotomi veya İzole Talonaviküüler Füzyon): Rijid pes planus vakalarında medial sütunu güçlendirmek için uygulanır.

C. Artrodez (Füzyon) Prosedürleri

• Subtalar Artrodez: Ağrılı rijid pes planus ve dejeneratif değişikliklerin olduğu vakalarda uygulanır.

• Triple Artrodez (Talonaviküler, Kalkaneokuboid ve Subtalar Füzyon): Ağır dejeneratif değişikliklerin olduğu vakalarda tercih edilir. Kalıcı rijidite oluşturur ancak ağrıyı giderir.(Şekil 6)



Şekil 6. Triple Artrodez Radyografik Görünümü

Rehabilitasyon ve Takip

Cerrahi veya konservatif tedavi sonrası rehabilitasyon süreci büyük önem taşır.

• Konservatif tedavi sonrası: Hastalara düzenli egzersiz programı önerilmeli, ayakkabı modifikasyonları takip edilmeli ve semptomların gerilemesi açısından en az 6 ay izlenmelidir.

• Cerrahi sonrası: Hastalar genellikle 6-8 hafta alçı veya bot kullanır. Ardından fizik tedaviye başlanır ve tam yük verme 3-6 ay arasında sağlanır.

SONUÇ

Pes planus, çocuklardan erişkinlere geniş bir hasta grubunu etkileyen kompleks bir durumdur. Çoğu esnek pes planus vakası semptomsuz olup konservatif yöntemlerle yönetilebilirken, posterior tibial tendon disfonksiyonu gibi ilerleyici deformiteler daha agresif tedavi gerektirebilir.

Günümüzde gelişmiş tanı yöntemleri, özelleştirilmiş ortez ve ayakkabı modifikasyonları, güçlendirme egzersizleri ve gerektiğinde cerrahi yaklaşımlar ile pes planuslu hastaların yaşam kalitesi artırılabilmektedir.

KAYNAKLAR

Arildsen, C. M., Balslev-Clausen, A., & Wong, C. (2023). Diagnostics, evaluation and treatment of flat feet in children. Ugeskrift for laeger, 185(2)

Flores, D. V., Mejía Gómez, C., Fernández Hernando, M., Davis, M. A., & Pathria, M. N. (2019). Adult Acquired Flatfoot Deformity: Anatomy, Biomechanics, Staging, and Imaging Findings. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 39(5), 1437–1460.

Ford, S. E., & Scannell, B. P. (2017). Pediatric Flatfoot: Pearls and Pitfalls. Foot and ankle clinics, 22(3), 643–656.

Herchenröder, M., Wilfling, D., & Steinhäuser, J. (2021). Evidence for foot orthoses for adults with flatfoot: a systematic review. Journal of foot and ankle research, 14(1), 57.

Ling, S. K., & Lui, T. H. (2017). Posterior Tibial Tendon Dysfunction: An Overview. The open orthopaedics journal, 11, 714–723.

Manway J. M. (2023). Single and Double Osteotomies of the Calcaneus for the Treatment of Posterior Tibial Tendon Dysfunction. Clinics in podiatric medicine and surgery, 40(2), 261–269.

Rome, K., Ashford, R. L., & Evans, A. (2010). Non-surgical interventions for paediatric pes planus. The Cochrane database of systematic reviews, (7),

Salinas-Torres, V. M., Salinas-Torres, R. A., Carranza-García, L. E., Herrera-Orozco, J., & Tristán-Rodríguez, J. L. (2023). Prevalence and Clinical Factors Associated With Pes Planus Among Children and Adults: A Population-Based Synthesis and Systematic Review. The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons, 62(5), 899–903

Tan, J. H. I., Tan, S. H. S., Lim, A. K. S., & Hui, J. H. (2021). The outcomes of subtalar arthroereisis in pes planus: a systemic review and meta-analysis. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 141(5), 761–773.

Toullec E. (2015). Adult flatfoot. Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR, 101(1 Suppl), S11–S17.

Turner, C., Gardiner, M. D., Midgley, A., & Stefanis, A. (2020). A guide to the management of paediatric pes planus. Australian journal of general practice, 49(5), 245–249.

Unver B, Erdem EU, Akbas E.(2019) Effects of Short-Foot Exercises on Foot Posture, Pain, Disability, and Plantar Pressure in Pes Planus. J Sport Rehabil 18;29(4):436-440.

Yagerman, S. E., Cross, M. B., Positano, R., & Doyle, S. M. (2011). Evaluation and treatment of symptomatic pes planus. Current opinion in pediatrics, 23(1), 60–67.

KONJENİTAL VERTİKAL TALUSTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ

Ferhat DANIŞMAN

- Kurum Bilgisi: Ortopedi ve Travmatoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van/Türkiye
- ORCID: 0000-0002-3543-0479
- Mail: dr.frht@hotmail.com

Tanım

Konjenital vertikal talus (CVT) ayak arkının çökmesine neden olan genellikle doğumda fark edilen ayağın ilerleyici ciddi anatomik ve fonksiyonel bozukluğudur. Nadir bir hastalık olmakla birlikte tedavi edilmediğinde ağrı ve fonksiyonel bozukluğun olduğu önemli sakatlık sebeplerindendir (Miller & Dobbs, 2005). Genellikle ön ayak abduksiyon ve orta ayak aşırı dorsifleksiyondadır, tarsal kemiklerin anatomik pozisyonlarının bozulduğu tipik olarak navikular kemiğin talus başı üzerinde fikse çıkığı, talonavikuler eklem çıkıktır (TNE) ve kalkaneusun ekin pozisyonda olduğu ayağın çoklu deformitesidir (Pannier, 2011). Conjenital conveks pes valgus (CCPV), rocker buttom foot deformitesi (şekil 1.) olarak da adlandırılmıştır (Boyd, 1982). Deformiteyi en iyi tanımlayan terim talokalkaneonavikuler eklemin *teratolojik dorsolateral çıkığı*dır (Tachdjian, 1990). CVT ayak deformitelerin nadir bir bozukluğudur. Her 10000 canlı doğumda 1 görülür ve erkek kadın oranı eşittir (Herring, 2002). İlk olarak 1914 yılında Heinken tarafınca tanımlanmıştır. Daha sonra 1939 yılında deformitenin tipik özellikleri Lamy ve Weissman uygun şekilde yapmıştır (Lammy & Weissman, 1939).



Şekil 1. Konjenital Vertikal Talusta Rocket-Bottom Görünümü (Prateek B, 2023)

Etyoloji ve İlişkili Hastalıklar

Konjenital vertikal talusun kesin sebepleri bilinmemektedir. CVT %50 idiopatik olmasına rağmen ilişkili olduğu bazı hastalık ve sendromlar tanımlanmıştır. Bilinen nedenler arasında özellikle kas dengesizliğin hâkim

olduğu nörolojik hastalıklardan artrogripozis, myelomeningosel, spinal müsküler atrofi, nörofibromatozis ve serebral palsi öne çıkmaktadır. Myelomenigosel olan hastaların %10'nunda, artrogripozisli hastaların %11'inde vertikal talus tespit edilmiştir (Sharrard & Grosfield, 1968). En sık olarak artrogripozis ve myelomeningosel ile birliktedir.

Yine trizomi 13,15 ve 18; De Barsy Sendromu, Prune Belly Sendromu, Rasmusen sendromu ile Charcot-Marie-Tooth hastalığında da belirlenmiş olan HOX gen mutasyonu olduğu genetik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. CVT genetik bozukluğunda çoğu otozomal dominant (%12-20) ailevi geçişi tespit edilmiştir (Mahnken & Staatz, 2001; Stern & Clark, 1989). Deformitenin intrauterin hayatın 7. ve 12. haftaları arasında ayağın fetal gelişim evresindeki duraksamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Campos de Paz & de Souza, 1978; Wirth & Schuler, 1994). Konjential vertikal talus izole olabildiği gibi çoğunlukla diğer nöromüsküler hastalıklarla birlikte görülebilir.

Klinik Özellikler

Konveksiktesini talus başının oluşturduğu plantar yüzlü conveks-rocker bottom görünümündedir. CVT tipik özellikleri ön ayak abdukisyonda, dorsifleksiyonda; orta ayak ekinusta ve valgustadır. Ayağın anterio-lateralinde derin yarıklı deri katlantıları vardır. Ayak valgusta, eversiyonda ve dış rotasyondadır. Talusun başı ayak medial ve plantar tarafta palpe edilebilir. Aşil ve peroneal tendonlar gergin ve kontraktedir. Deformite rijittir ve pasif olarak düzeltilemez (Miller & Dobbs, 2015).



Şekil 2. Bilateral Konjenital Vertikal Talus Klinik Görünüm.

Şekil 2' de görüldüğü gibi posterior tibial tendon ile uzun ve kısa peroneal kasları, sırasıyla medial ve lateral malleollerin üzerinden anteriora

doğru sıklıkla subluksasyona uğrarlar; subluksasyona uğramış tendonlar daha sonra plantar fleksörler yerine ayak bileği dorsifleksörleri olarak işlev görürler (Dobbs, 2007).

CVT' da Sınıflama:

Coleman, Ogata ve Schoenecker ve Lichtblau deformiteyi belirli sınıflara ayırmışlardır.

Coleman vertikal talusu tarsal kemiklerin anatomik ilişkisine göre iki sınıfa ayırmış.

Tip 1: İzole talonavikular dislokasyon
Tip 2: Hem talonavikular hem de kalkaneokuboid dislokasyon mevcut

Ogata ve Schoenecker vertikal talusun nörolojik ve ilişkili hastalıklarla birlikteliğine göre üç gruba ayırmış.

1. Grup izole form (%45),
2. Grubu nörolojik defisit olmayan ilişkili hastalık olanlar (%33)
3. Grupta nörolojik defisit ile ilişkili hastalık olanlar (%22)

İzole form hastaların birinci derece akrabalarında %50' sinde pozitif ayak deformitesi öyküsü mevcut (Ogata & Schoenecker, 1979).

Lichtblau konjenital vertikal talusu üç gruba ayırmıştır.

1. Teratolojik tip: bu grup aile öyküsü, çift taraflı, gelişimsel kalça çıkığı ve zekâ geriliği ile birliktedir.
2. Nörojenik tip: Bu tip kas dengesizliği ile ilgilidir bu yüzden deformitenin şiddeti değişkendir. Myelomeningosel veya nörofibromatozis ile birliktedir.
3. Edinsel tip: İntrauterin fetüsün malpozisyonuna göre gelişir ve sıklıkla tek taraflı olup birlikte diğer hastalıklar yoktur.

Bu sınıflama olgunun daha iyi tanınması ve deformiteye göre daha kişiselleştirilebilir tedavi metotların geliştirme imkânı sunacağı öngörülmektedir. Lichtblau' ya göre nörojenik tip teratolojik tipe göre daha kolay tedavi edilebilir.

Diğer bir sınıflama Hamanishi tarafınca tarif edilmiştir. Hamanishi' ye göre konjenital vertikal talus beş tip olarak belirtmiştir.

Tip 1: Spinal anomalilerle ilişkili vertikal talus
Tip 2: Nöromüsküler bozukluklarla ilişkili vertikal talus
Tip 3: Malformasyon sendromlarıyla ilişkili vertikal talus

Tip 4: Kromozomal anomalilerle ilişkili vertikal talus
Tip 5: İdiyopatik vertikal talus

Patolojik Anatomi

Konjenital vertikal talusta kapsamlı başarılı cerrahi yaklaşım için patolojisini iyi anlamamız lazım. CVT de belki etyolojiyi tam bilmeyebiliriz ancak pato-anatomisi her zaman sabittir.

Konjenital vertikal talusu pato-anatomisini kemik-eklem değişiklikleri, ligamentöz değişiklikler ve kas-tendon değişiklikleri şeklinde gruplandırabiliriz. Birçok yazar vertikal talustaki patolojik değişiklikleri ayrıntılı şekilde tanımlamışlardır (Campos de Paz & de Souza, 1978; Drennan & Sharrard, 1971; Johari & Nemade, 2023).

Kemik eklem değişiklikleri: CVT için karakteristiktir. Navikuler kemik talus boynu arkasına luksedir ve burada takılı kalmıştır. Talusun başı navikulerin distalden plantara baskısı nedeniyle superiora doğru dönmüş ve bozulan tibiotalar eklem ilişkisi nedeniyle yassılaşmıştır. Talus başı tibia plafond ile sade 1/3 oranında eklemleşir. Kalkaneus talusla olan ilişkisi nedeniyle arka tarafı superiora yer değiştirmiş ve fibula ile temas halindedir. Bu konumda kalkaneus ekin pozisyonu almıştır. Kalkaneus ile talus arasındaki aks açısı artmış hale gelmiştir. Kuboid kemik kalkaneus ile olan eklem yüzü dorsalde ve dış taraftadır. Kalkaneokuboid eklemde değişen şekillerde subluksasyon görülür. Kemiklerdeki ve eklemdeki bu patolojik değişiklikler ayak medial kolonda uzamaya ve lateral kolonda kısalmaya sebep olur.

Bağdaki anormallikler kemik yapılardaki konumun bir yansıması şeklindedir. Yüzeysel deltoid bağın tibionavikuler parçası kontraktedir ve navikuler kemiğin çıkık kalmasına sağlar. Özetle tarsal kemiklerin arasındaki açının daraldığı taraftaki bağlar kontrakte, açının genişlediği taraftaki bağlar gerilmiştir. Spring ligament, deltoid bağın anterior lifleri ve bifurkat bağın medial lifleri gerilmiştir. Dorsal talonavikuler, kalkaneofibular, interosseoz talokalkaneal, ekstensör retinakulum kontraktedir.

Aşil tendonu, ekstensör tendonlar (tibialis anterior, ekstensör hallusis longus, peroneus tertius, ekstensör digitorum longus) ve lateral taraftaki tendonlar (peroneus longus ve brevis) kısalmış kontraktedir. Posterior tibial ve peroneal tendonlar öne yer değiştirmiştir bu nedenle plantara fleksiyon yerine dorsal fleksör gibi davranırlar. CVT' de Ayağın beslenmesi çoğu a. tibialis anterior ve a. dorsalis pedis tarafınca sağlanır. Yapılan çalışmalarda

tibialis posterior arteri yetersiz bulunmuştur. Bu nedenle anterior diseksiyonda ve ayağın plantar fleksiyonunda kan akımı bozulabilir (Herring, 2002).

Radyolojik Değerlendirme

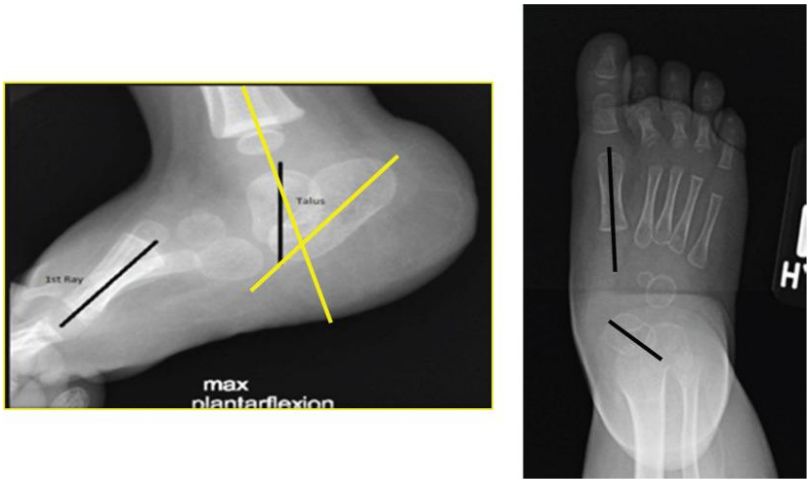
Konjenital vertikal talusun kendine özgü radyolojik bulguları vardır. Radyolojik tanımlama için standart bir teknik olması gerekir. Bunun için Hamanishi (Hamanishi, 1984) ve Napiontek (Napiontek, 1995) özgün çalışmalar yapmıştır. Temel olarak ayağın anteroposterior ve lateral görünümü tercih edilir (Şekil 3). Büyük çocuklarda ayakta basarak lateral grafi önerilir (Johari & Nemade, 2023).



Şekil 3. Konjenital Vertikal Talus Lateral Görüntü

Tablo 1. Konjenital vertikal talusun radyolojik normal değerlere göre değişimi

Radyolojik Görünüm	**Açı**	**Normal Değeri (Derece)**	**CVT**
Antero-Posterior	Talo-kalkaneal LA*	20-40	Artmış
	Talus-1. metatars LA	0-20	Valgus lehine artmış
Lateral	Tibio-talar LA (plantar / dorsal fleksiyonda)	15-40 / 15-30	Azalmış
	Tibio-kalkaneal LA	10-40	Artmış
	Talo-kalkaneal LA	35-55	Plantar yüze yer değiştirmiş
	Talus-1. metatars LA	0-10	Artmış



Şekil 4. Konjenital Vertikal Talusu Olan Bir Ayağın AP ve Zorlu Plantar Fleksiyon Lateral Radyografileri (Bouchard, 2022).

Ön arka grafide talo-kalkaneal açı ve talus ile 1. metatars aksından geçen hat (valgusta) arasındaki açılar artmıştır. Yan grafinin en belirgin bulgu talusun vertikal olması, kalkaneusun ekin pozisyonda ve navikuler kemiğin talus boynu dorsalinde çıkığı olmasıdır. Talokalkaneal, 1. metatars ile talus longitudinal aksının kesiştiği açı, kalkaneus ile 1. metatars longitudinal aksının kesiştiği açı, tibiotalar açı plantar fleksiyon ile dorsifleksiyonda ayrı ölçülür) ölçülür. Tabloya göre normal açılarda bozulmuştur. Ayak dorsifleksiyona zorlandığında kalkaneus ve talus plantar fleksiyonda fikse kalır (Şekil 4). Zorlu plantar fleksiyonda yan grafide navikuler kemiğin talus dorsalinde çıkığın devam ettiği ve talusun vertikal pozisyonun devam ettiği görülür. Tüm bu bulgular vertikal talusu işaret eder. Tablo 1' de normal bir ayak radyolojik ölçümleri ile vertikal talus deformitesi olan radyolojik ölçümleri arasındaki değişimleri göstermektedir.

Ayırıcı Tanı

CVT fiziksel benzerlikleriyle kalkaneovalgus, oblik talus, pes planus ve pes ekinovarus ile ayırıcı tanı yapılmalı (Becker-Andersen & Reimann, 1974). Yenidoğan döneminde klinikte kalkanovalgus deformitesi ile karıştırılabilir. Bu durumda ön ayak tibiaya göre dorsifleksiyondadır ancak kalkaneusta ekin pozisyonu yoktur, ayak tabanı CVT' un aksine dış bükey değil düz konumdadır.

Sık karıştırılan klinik bir durum oblik talustur. Oblik talusta ayaktayken çekilen yan grafide navikuler subluksasyonu mevcutken ayağın zorlu plantar

fleksiyonunda navikulerin CVT' un aksine redükte olması tanı koydurucudur (Fixsen, 1996).

Yine ileri derecede olan bir pes planus deformitesindeki topuk kontraktürü nedeniyle vertikal talus ile karıştırılabilir. Pes planusta navikuler kemik dorsale yer değiştirebilir ancak plantar fleksiyonda kolayca redükte edilir. Düz tabanlıktaki valgus deformitesi esnektir ayağın inversiyonuyla bu deformite düzelip aynı zamanda ayak arkı düzelir.

Tedavi

Tedavide temel amaç ayağın normal yük dağılımı sağlamak için tarsal kemiklerin anatomik ilişkilerini düzenlemektir. Son zamanlara kadar birçok klinisyen CVT' nin temel düzeltmede cerrahi rekonstrüksiyon gerekliliği olduğu öne sürmüşlerdir. Önerilen cerrahilerden tek aşamalı gevşetmeler, iki aşamalı cerrahi gevşetmeler, subtalar füzyon, navikuler eksizyonla kombine gevşetmeler olmak üzere birçok majör cerrahi girişimle rekonstrüktif tedavi tanımlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda majör cerrahi tekniklerde yara nekrozları, talus avasküler nekrozu, yetersiz düzeltme, ayak bileği eklem kontraktürü, psödoartroz gibi önemli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bildirilen majör cerrahi girişimleri

Geleneksel olarak, doğuştan vertikal talusun cerrahi tedavisi agresifti ve yüksek komplikasyon olasılığı vardı. Günümüzde seri alçılama, minimal invaziv yaklaşım, deformite düzeltme ve genişletilmiş yumuşak doku serbestleştirmesi deformitenin tedavisini sağlamada ümit verici sonuçlar göstermiştir (Ohnishi & Sato, 2005).

Konservatif Tedavi ve Minimal İnvazif Cerrahi

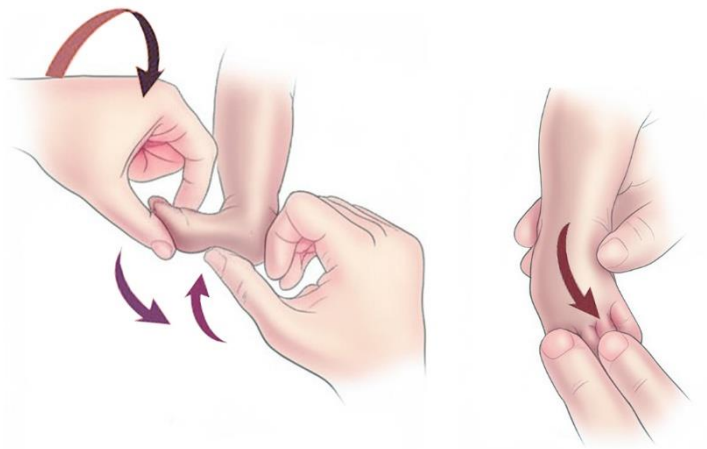
Genel yaklaşım olarak hafif ve orta konjenital vertikal talus olgularında konservatif tedavi ilk basamaktır. Konservatif tedavi nihai bir tedavi seçeneği olarak tek başına yeterli olmasa bile yapılacak cerrahi girişimde dorsolateral kontrakte ve kısalmış yapıları gevşetilerek cerrahi komplikasyonların azaltılması ve radikal cerrahi girişimleri azaltmada etkilidir (Del Sole, 2023; Alaee & Boehm, 2007; Drennan, 2006).

İdiyopatik CVT tedavisi için 2006 yılında Dobbs ve arkadaşları seri alçılama ve minimal invazif cerrahi metodunu tanımlamışlardır (Dobbs & Purcell, 2007). Bu yöntem Ponseti' nin çarpık ayak deformitesi için tanımladığı alçı yönteminin tersi yönünde uygulanan bir seri manipülasyon alçılama yöntemidir. Hastanın yaşı ne olursa olsun ister izole ister bir hastalığın bir parçası olsun ister primer ister revizyon ne olursa olsun ilk önce

seri alçılama önerilir (Bouchard, 2022). Erken yaşta başlanan tedavi sonuçlar daha iyi olur. Düzelme uygun şekilde ilerliyorsa en az beş düzeltme alçısı önerilir. Günümüzde cerrahi girişimler çoğunlukla minimal invaziv Dobbs Tekniğini uygulamaktadır (Dobbs & Purcell, 2007).

Seri Alçılama

CVT tedavisi Dobbs' a göre ters Ponseti yöntemine benzer manipülasyon ve alçı uygulaması yöntemi ile aşil tenotomisi, talonavikuler eklemin bir pin ile sabitlenmesi ve ek olarak seçilmiş vakalarda anterior tibial tendonun veya peroneal brevis tendonun uzatılmasını içerir. Dobbs manipülasyon ve alçı uygulamasında orta ayak plantar fleksiyona getirilir ve ön ve orta ayak inversiyona getirilirken, talus başı plantar yüzde palpasyonu yapılarak karşı tarafa doğru el başparmağı yardımıyla itilme suretiyle redüksiyon yapılır (Dobbs & Purcell, 2006). Seri alçılama metodunda ilk olarak lateral kontrakte yapılar gevşetilir. Tablo 2' de Dobbs manipülasyon ve alçılama metoduna bağlı kalarak uygulama pratiği toparlanmıştır.



Şekil 5. Dikey Talus Deformitesinde Uygulanan Kuvvetlerin Yönü (J Bone Joint Surg, 2007)

CVT manipülasyonunda ayak plantar fleksiyon ve inversiyona getirilirken, Şekil 5' te gösterildiği gibi baş parmakla talus başının medial yönüne karşı basınç uygulanır.

Tablo 2. Konjenital vertikal talus seri alçılaması algoritması

1	**Talusun Başına Ayak Plantar-medialde Karşı Basınç:** Manipülasyona başlamadan önce, talusun plantar medialde palpe edilen başına karşı basınç uygulanır. Bu, manipülasyon sırasında talusun doğru pozisyonda kalmasına yardımcı olur.

2	**Orta ve Ön Ayağın Plantar Fleksiyonu ve İnversiyonu:** Talusa karşı basınç uygulanırken, orta ve ön ayak plantar fleksiyona ve inversiyona getirilir. Bu hareket, deformiteyi düzeltmeye başlar ve ayağı daha normal bir pozisyona getirir.
3	**Lateral Yapıların Gerilmesi:** Manipülasyon sırasında, peroneus kasları ve lateral ayak bileği bağları gibi lateral yapılar gerilir. Bu, subtalar eklemin inversiyonuna izin verir.
4	**Orta Ayağın Redüksiyonu:** Nazik traksiyon uygulanarak kalkaneoküboid eklem ve talonavikuler eklem (TNE) aşağı ve mediale getirilir. Bu, orta ayağın arka ayak üzerindeki pozisyonunu düzeltir.
5	**Orta Ayağın Adduksiyonu:** Orta ayak, arka ayak üzerinde adduksiyon getirilir. Bu hareket, ayağın şeklini daha da iyileştirir.
6	**TNE 'de Plantar Fleksiyon:** Subtalar eklem hizalanması elde edildikten sonra, tibialis anterior kası ve TNE' nin dorsal kapsülünü germek için TNE 'ye bir plantar fleksiyon momenti uygulanır.
7	**Ayak Bileği Üzerinden Plantar Fleksiyon (Medial TNE uyumu Varsa):** Eğer medial TNE uyumu varsa, navikuler kemik ve anterior distal tibia arasındaki anormal fibröz dokuları germek için ayak bileği üzerinden plantar fleksiyon yapılabilir.
8	**Alçının Medial Arkta Şekillendirilmesi:** TNE redüksiyonunu korumak için alçının medial arkta dikkatlice şekillendirilmesi önemlidir.
9	**Alçının Distal Uzatılması:** Alçı malzemesi, metatarsofalangeal eklemlerden ekstansiyonu engellemek için ayak parmaklarının dorsal yüzeyine kadar uzatılır. Bu, manipülasyonun etkisini korur.
10	**Sıkı Sarma ve İyi Temas:** Alçı, orta ayak ve kalkaneusa iyi temas edecek şekilde dolaşımı bozmayacak şekilde sıkıca sarılmalıdır. Bu, eklem stabilizasyonuna yardımcı olur.
11	**Diz Üstü Alçılama:** Diz üstü alçılama yapılıyorsa, alçı kasık kıvrımına kadar uzatılmalı ve diz 80-90 derece fleksiyonda tutulmalıdır. Diz ekleminde iç veya dış rotasyon olmamalıdır.
12	**Düzeltme radyolojik olarak takip edilir**

Şekil 6' da konjenital vertikal talusun ilk alçılaması ile son nihai alçılaması arasındaki düzeltme şekli görülmektedir.



Şekil 6. CVT ilk ve Son Seri Alçılaması (Dobbs, 2023)

Minimal İnvaziv Cerrahi

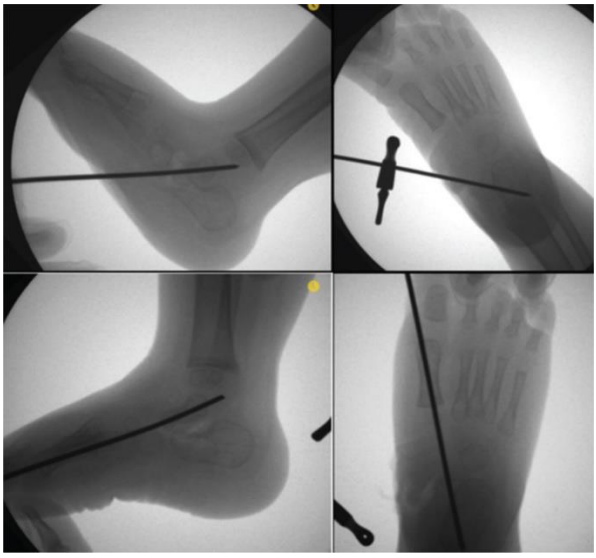
Dört ile altı alçıdan sonra alınan radyografiler, düzeltmenin yeterliliğini izlemek için kullanılır. Deformite radyolojik değerlendirmelerle düzletme tam veya kısmen olursa tedaviyi tamamlamak için minimal invaziv cerrahi yapılır. (Dobbs & Purcell, 2007). Cerrahi için hasta yaşının 9 aylıktan daha büyük olması arzu edilir. Minimal cerrahi girişim hastanın ayak düzelme şiddetine göre aşamalı olarak uygulanır (Tablo 3).

Tablo 3. Minimal invaziv cerrahi prosedürü basamakları

1	**Anestezi ve Pozisyon:** Hasta genel anestezi altına alınır ve uyluk turnikesi uygulanır. Hasta sırtüstü pozisyonda radyolusent bir masaya yatırılır.
2	**Kesi:** Tibialis posterior tendonun navikuler kemiğe insersiyon noktasına kadar uzanan 3 cm'lik bir medial kesi yapılır.
3	**Tibialis Posterior Tendonunun İzolasyonu ve Uzatılması:** Tibialis posterior tendon kılıfından izole edilir ve redüksiyondan sonra plikasyon için z-şeklinde uzatılır.
4	**TNE Kapsülünün Açılması:** Floroskopi kullanılarak TNE (talonavikuler eklem) tanımlanır ve kapsül medial ve dorsal taraftan açılır. Eğer preoperatif redüksiyon sağlanamadıysa lateral kapsül de gevşetilebilir. Plantar kapsül korunur.
5	**Perkütan Aşil Tenotomisi:** Aşil tendonu, kalkaneusa insersiyonunun 1 cm proksimalinden bir Beaver bıçağı ile perkütan olarak kesilir. Bıçak deriye aşil medial taraftan girilir ve tendonun ön yüzeyine yakın konumlandırılır. Bıçak 90 derece posteriora çevrilir ve tendon önden arkaya doğru kesilir. Bu işlem sırasında bıçağın gövdesinin posteromedial nörovasküler pakete dönük olmadığından emin olunmalıdır.
6	**Anormal Fibröz Dokunun Serbest Bırakılması (Gerekirse):** Eğer TNJ hala redükte olmazsa, TNJ kapsülü ile ayak bileği eklem kapsülü arasında distal tibiaya yapışan anormal fibröz doku tanımlanır ve serbest bırakılır. Medial subtalar eklem (STJ) kapsülü de açılabilir. Bu, TNE 'nin redüksiyonuna yardımcı olmak için talus boynunun altına küt uçlu kıvrımlı bir alet yerleştirilmesini sağlar
7	**Pin Yerleştirilmesi:** TNE redükte edildikten sonra, genellikle bir K-teli, talus başının merkezinden retrograd olarak talus gövdesine yerleştirilir. Pinin talus başı ve gövdesinde merkezde olduğundan emin olunur. Ayak bileği dorsifleksiyona getirilip pin talusun arkasından çıkarılır. Pinin distal tibiaya girmediğinden emin olunur.
8	**TNE Redüksiyonu ve Pin Fiksasyonu:** Pinin ucu talus başına gömüldükten sonra, TNE redükte edilir ve tel dorsomedial ön ayaktan çıkana kadar antegrad olarak ilerletilir. Telin talus gövdesi içinde kaldığından ve ayak bileği ekleminde çıkıntı yapmadığından emin olunur.
9	**Pinin Kesilmesi ve Gömülmesi:** Ön ayakta pinin çıktığı yerde küçük bir kesi yapılır. Pin kesilir, bükülür ve kesi içine gömülür.

10	**Kapsül Kapatılması ve Tendon Onarımı:** TNE kapsülü sıkıca kapatılır ve tibialis posterior tendon yan yana sütürlerle onarılır. Her iki medial yapı da plikasyon ile rekonstrüksiyona ek stabilite sağlanır.
11	**Alçılama:** Kesiler kapatılır ve arkı destekleyen ve ayak nötral pozisyonda ayak bileği 5 derece dorsifleksiyonda tutan bir diz üstü alçı uygulanır.
12	**Pin Çıkarılması:** Pinler, ameliyattan sonraki uygun bir zamanda sedasyon veya genel anestezi altında çıkarılır. AFO (ayak bileği ayak ortezi) pin çıkarılırken takılır.

Minimal invaziv cerrahi girişim sonrası navikuler kemiğin redüksiyonu sağlandıktan sonra talonavikuler eklem ilişkinin korunması için talus-navikuler-1. metatarstan geçen bir adet k teli ile rijit tespit yapılır (Şekil 7).



Şekil 7. Talusun K teli ile anatomik redüksiyon sağlandıktan sonra TNE' in tespit edilmesi (Bouchard, 2022).

Tablo 4 CVT ile başvuran bir hastanın tedavi planlamasında bir özet algoritması açıklamıştır.

Tablo 3. Konjenital vertikal talus tanı-tedavide özet algoritma

Tedaviye Önce Daima Seri Alçılamayla Başla	
TNE redükte oluyor veya kısmen redükte oluyor	TNE redükte olmuyor ve deformite ciddi şekilde sertse
Minimal invaziv ile TNE redüksiyonu ve aşil tenotomisi	Eğer belirgin plantar fleksiyon kısıtlılığı varsa dorsolateral gevşetme için transvers dorsal insizyon yap

TNE redükte olmuyorsa Medial subtalar eklemi ve navikuler ile tibia arsındaki anormal fibröz bantları serbest bırak	Eğer topukta belirgin ekinus varsa → Ayak bileği ve subtalar eklemin posterior gevşetmesi
Plantar fleksiyon < 25 derece ise ayak parmağı ekstensörleri uzat Adduksiyon < 10 derece ise peroneus brevis kasını uzatın ve lateral subtalar eklemi gevşetin	Eğer medial kolon çok uzunsa → Navikulektomi düşün

Cerrahi tedavi sonrası redüksiyonun devamı için hastanın takibi ve aşamalı müdahaleler hayati önem taşır. Tablo 11' de Postoperatif bakım ile komplikasyon ve nüksü azaltmada bir destekleme kılavuzu oluşturulmuştur.

Konjenital Vertikal Talus Yönetimi İçin Ameliyat Sonrası ve Destekleme Programı

Tablo 11. Postoperatif takip ve destek programı

Postoperatif Protokolü
3 hafta: Alçı içinde pin göçü olmadığından emin olmak için röntgen çek. 10-15 derece ayak bileği dorsifleksiyonu artırmak için diz üstü alçı değişimi yapılır. Ağırlık taşıma yok. **6 hafta**: Kalıp AFO kullan ya da 2 yaşından büyükse kısa bacak alçıya geçilir. Ağırlık taşıma yok. **8-12 hafta**: Ameliyathanede pinleri çıkarılır, röntgen çekilir ve AFO takılır. Bir sonraki takip 2 ay sonra yapılır.
Destekleme Protokolü
Destek tipi: Yürüyor ise gündüz için serbest hareket açıklığına ve iyi kalıplanmış bir eklemli AFO başla. 2 yaşından küçük ise, geceleri 10 derece dorsifleksiyon ile nötr rotasyonda ayak abdüksiyon desteği kullanın. 2 yaş ve üzeri ise, geceleri ayak nötralde kilitli AFO kullanın. **Destekleme programı**: 2 ay boyunca tam zamanlı. Daha sonra, minimum 12 saat (~8 ay) boyunca yalnızca geceleri AFO' yu takın. İzole deformite ise toplam 2 yıl destek kullanımı. İzole CVT değilse, tanıya bağlı olarak büyüme boyunca kullanımını düşünün.
Takip Protokolü
2 yaşına kadar her 3 ayda bir. 5 yaşına kadar her 6 ayda bir. Daha sonra olgunluğa kadar yıllık.

Redükte edilemeyen TNE vaklar için ek gevşetmeler gerekebilir. Ayak bileği plantara fleksiyonu 25 dereceden daha az ise ekstensör dijitorum longus (EDL) gevşetmesi veya Z-plasti ile uzatılması yapılır. İnatçı vakalarda EDL için yapılan kesi yerinden ekstensör hallusis longus (EHL) uzatması eklenebilir. Bu durumlarda kalkaneokuboid ekleme veya TNE ikinci bir pin ile sabitlemesi destek sağlanabilir. Benzer şekilde orta ayak adduksiyonu 10

dereceden az ise lateral preoneus brevis tendonu ve hatta peroneus longus uzatması eklenebilir (Bouchard, 2022).

Ayak çok sert ise, deformite tekrarlıyorsa, manipülasyon-alçılama ile düzelme sağlanamıyorsa daha kapsamlı cerrahi teknik girişim yapılır.

Cerrahi Tedavi

Manipülasyon-minimal invaziv cerrahi yetersiz olduğu inatçı CVT deformitesinde daha kapsamlı cerrahi teknik kullanılır. Geleneksel cerrahi tedavide birden fazla cerrahi yöntem tanımlanmıştır. Tek aşamalı, iki aşamalı, anterior yaklaşımlar, yumuşak doku gevşetmeleri ile birlikte navikuler eksizyon, subtalar füzyon (Grice-Green yöntemi) cerrahi teknikleri tanımlanmıştır (Herring, 2021).

Günümüzde çoğu cerrah talus kemiğinin avasküler nekrozu gibi daha az komplikasyon nedeniyle tek aşamalı bir prosedürü tercih ediyor. Yaklaşık bir yaşında yapılan tek aşamalı prosedürün temelde dört ana bileşeni vardır (30). İlk adım Cincinnati insizyonuyla anterior tibial tendon ile tibionavikuler ve talonavikuler bağların ve kapsülün gevşetmesiyle talonavikuler eklemin redüksiyonunu sağlamaktır. Redüksiyonu korumak için TNE bir k teli ile tespit edilir. İkinci adım ön ayağın redüksiyonu için peroneallerin ve ayak parmağı ekstansörlerini uzatmaktır. Üçüncü adım, aşil tendonunu uzatarak ve subtalar ve ayak bileği eklemi kapsüllerini serbest bırakarak ayak bileğinin ekinus kontraktürünü düzeltmektir. Dördüncü ve son adım olarak gerekli görülürse düzeltmeyi dinamik hale getirmek için anterior tibial tendonun talus başına transferini içerir.

Cerrahi sonrası düzeltmeyi korumak için atel veya iki parçalı alçı kullanılır. Alçı ayağı sıkmamalıdır. Postoperatif ekstremite şişlik riski geçitken bir-iki hafta sonra sedasyon altında ilk alçı çıkarılıp sirküler alçıya geçilebilir. Alçı 6 ile 12 hafta sürdürülmelidir (Herrin 2021).

Sonuç ve Komplikasyonlar

Çeşitli tedavi komplikasyonları bildirilmiş. Erken dönemde enfeksiyon, yara nekrozu, dolaşım bozukluğu, alçı bası yarları, yetersiz düzeltme; geç dönemde deformitenin tekrarlaması, pes kavus, talus avasküler nekrozu, eklem sertliği, artroz, tekrar eden cerrahi ihtiyacı, psödoartroz, ampütasyon (Seimon, 1987; Kodros & Luciano, 1999; Hootnick & Dutch, 2005)**.** Hootnick ve arkadaşları postoperatif bir ayağın ampütasyonu ile sonuçlanan iskemik nekrozun

geliştiğimi bildirmiş ve ayağın aşırı gerilmesi veya başka bir şekilde dorsal arteriyel akımı bozma tehlikesine karşı uyarmıştır.

Tek aşamalı cerrahi gevşetme ve redüksiyon yapılan olguların %76-85 oranında iyi veya mükemmel sonuç vermiştir (Stricker & Dutch). Bu iyi sonuçlara yanı sıra istenmeyen rezidüel orta yaka deformitesi, ön ayak abdüksiyonu, hareket kısıtlığı ve tekrar eden inatçı deformiteler gözlemlenmiştir. Erken yaşta yapılmış düzeltmeler hem tendon uzatmalarını azaltmış hem de daha iyi sonuçlar vermiştir (Wirth & Schuler, 1994). Şiddetli deformitelerde ve daha az kapsamlı cerrahi geçiren yetersiz düzeltmelerde sonuçlar daha kötüydü, cerrahi başarısızlığın en yaygın sebebi navikuler kemiğin yetersiz redüksiyonu olarak gösterilmiştir (Napiontek, 1995).

Dobbs seri alçılama ve talonavikuler pin tespiti, aşil uzatması ve gerekirse diğer tendonların uzatmayı içeren minimal invaziv cerrahi yönteminin mükemmel klinik sonuç vermiştir. Radyografik değerlendirmenin tümünün normalleştiği ve talonavikuler eklem çıkığı tekrarının düşük olduğu bildirilmiştir (Dobbs & Purcell, 2006).

KAYNAKLAR

Alaee F, Boehm S, Dobbs MB. (2007). A new approach to the treatment of congenital vertical talus. Journal of Children's Orthopaedics, 1(3), 165–174.

Becker-Andersen H, Reimann I. (1974). Congenital vertical talus: reevaluation of early manipulative treatment. Acta Orthopaedica Scandinavica, 45(1), 130-141.

Bouchard M. (2022). An Algorithmic Approach to the Congenital Vertical Talus. Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America, 4(1). doi:10.55275/JPOSNA-2022-0002

Boyd HB. (1982). Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. Clinical Orthopaedics and Related Research, 166, 5-13.

Campos da Paz Jr AC, de Souza V, de Souza DC. (1978). Congenital convex pes valgus. Orthopedic Clinics of North America, 9, 207.

Coleman SS, Stelling FH 3rd, Jarrett J. (1970). Pathomechanics and treatment of congenital vertical talus. Clinical Orthopaedics and Related Research, 70, 62-72.

Del Sole E. Orthobullets. (2023). Congenital Vertical Talus. (19.03.2025: https://www.orthobullets.com/pediatrics/4066/congenital-vertical-talus)

Dobbs MB, Purcell DB, Nunley R, et al. (2006). Early results of a new method of treatment for idiopathic congenital vertical talus. Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume, 88, 1192-1200.

Dobbs MB, Purcell DB, Nunley R, et al. (2007). Early results of a new method of treatment for idiopathic congenital vertical talus. Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume, 89(Suppl 2 Pt 1), 111–121.

Drennan JC, Sharrard WJ. (1971). The pathological anatomy of convex pes planus. Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume, 53(3), 455.

Drennan JC. (2006). Congenital vertical talus. Instructional Course Lectures, 45, 315–322

Fixsen JA. (1996). Congenital vertical talus. The Foot, 6(3), 116-119.

Herring JA. (2002). Vertical Talus. In: Tachdjian's Pediatric Orthopaedics (3. baskı) (s. 959-967). Philadelphia: WB Saunders.

Hamanishi C. (1984). Congenital vertical talus: classification with 69 cases and new measurement system. Journal of Pediatric Orthopaedics, 4, 318–26.

Herring JA. (2002). Vertical Talus. In: Tachdjian’s Pediatric Orthopaedics (3. baskı) (s. 959-967). Philadelphia: WB Saunders.

Herring JA. (2021). Vertical Talus. In: Tachdjian’s Pediatric Orthopaedics (6. baskı) (s. 741-747). Philadelphia: WB Saunders.

Hootnick DR, Dutch WM, Crider RJ. (2005). Ischemic necrosis leading to amputation following surgical correction of congenital vertical talus. American Journal of Orthopedics (Belle Mead NJ), 34(1), 35–7.

Johari AN, Nemade AS, Maheshwari RS, Maheshwari SK. (2023). Extensive Soft Tissue Release for Congenital Vertical Talus. In: Dobbs MB, Johari AN, Williams ML (ed.). Clubfoot and Vertical Talus. Cham: Springer.

Kodros SA, Luciano S. (1999). Single-stage surgical correction of congenital vertical talus summary. Journal of Pediatric Orthopaedics, 19, 42–8.

Lamy L, Weissman L. (1939). Congenital convex pes valgus. Journal of Bone and Joint Surgery, 21, 79.

Lichtblau S. (1978). Congenital vertical talus. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases, 39(2), 39-165.

Mahnken AH, Staatz G, Hermanns B, Gunther RW, Weber M. (2001). Congenital pseudarthrosis of the tibia in pediatric patients: MR imaging. AJR American Journal of Roentgenology, 177(5), 1025-9.

Miller M, Dobbs MB. (2015). Congenital Vertical Talus Etiology and Management. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 23(10), 604-611.

Napiontek M. (1995). Congenital vertical talus: a retrospective and critical review of 32 feet operated on by peritalar reduction. Journal of Pediatric Orthopaedics, Part B, 4, 179–187.

Ogata K, Schoenecker PL, Sheridan J. (1979). Congenital vertical talus and its familial occurrence: an analysis of 36 patients. Clinical Orthopaedics and Related Research, 139, 128-132.

Ohnishi I, Sato W, Matsuyama J, et al. (2005). Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multicenter study in Japan. Journal of Pediatric Orthopaedics, 25(2), 219-24.

Pannier S. (2011). Congenital pseudarthrosis of the tibia. Orthopedic Traumatology and Surgical Research, 97(7), 750-61.

Seimon LP. (1987). Surgical correction of congenital vertical talus under the age of 2 years. Journal of Pediatric Orthopaedics, 7(4), 405–11.

Sharrard WJ, Grosfield I. (1968). The management of deformity and paralysis of the foot in myelomeningocele. Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume, 50-B, 456.

Stern HJ, Clark RD, Stroberg AJ, et al. (1989). Autosomal dominant transmission of isolated congenital vertical talus. Clinical Genetics, 36, 427.

Stricker SJ, Rosen E. (1997). Early one-stage reconstruction of congenital vertical talus. Foot & Ankle International, 18(9), 535–543.

Tachdjian M. (1990). Pediatric Orthopedics (Cilt 4, 2. baskı). Philadelphia: WB Saunders.

Wirth T, Schuler P, Griss P. (1994). Early surgical treatment for congenital vertical talus. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 113, 248.

Wirth T, Schuler P, Griss P. (1994). Early surgical treatment for congenital vertical talus. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 113(5), 248–253.

OSTEOPOROZDA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Fatma ÇAĞLAYAN AĞIR

- Kurum Bilgisi: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Meram Devlet Hastanesi, Konya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7889-4698
- Mail: fatma_caglayan@hotmail.com

Tanım

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimari yapısının bozulması sonucunda kemiklerin kırılganlığında ve kırık oluşma riskinde artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Bu kronik ve ilerleyici durum, kemik gücünü düşürerek özellikle yaşlı bireylerde ve postmenopozal kadınlarda ciddi kırıklara yol açabilmektedir. Osteoporoz tanısı genellikle kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümü ile konur. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre, genç erişkin bir kadının ortalama KMY değerine kıyasla –2.5 veya altında bir T-skoru osteoporoz olarak tanımlanır. T-skoru –1.0 ile –2.5 arasında olan kişiler "osteopeni" (düşük kemik kütlesi) olarak sınıflandırılırken, T-skoru –2.5'in altında ve osteoporoza bağlı bir kırığı olanlar bazı kaynaklarda "yerleşik" ya da şiddetli osteoporoz olarak adlandırılmaktadır. KMY ölçümü genellikle dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) cihazı ile lomber omurga ve kalçada yapılır; elde edilen sonuçlar genç erişkin referans değerlerine göre T-skoru olarak raporlanır. Premenopozal kadınlar ve 50 yaşından genç erkeklerde ise tanısal değerlendirmede T-skoru yerine akran grubuna göre hesaplanan Z-skoru kullanılır; bu gruplarda Z-skorunun –2.0'den düşük olması "yaşa göre düşük kemik kütlesi" olarak değerlendirilir ancak bu genç hastalara osteoporoz tanısı koymadan önce mutlaka ikincil nedenler ve kırık öyküsü gibi faktörler dikkate alınmalıdır (Agrawal & Garg, 2023).

Osteoporoz, "sessiz" seyreden bir hastalık olarak bilinir; genellikle belirti vermez ve ilk bulgu bir kırık olabilir. Travma etkisi olmaksızın ya da düşük enerjili travmalarla (ör. ayakta dururken düşme) ortaya çıkan kırıklar frajilite (kırılganlık) kırığı olarak adlandırılır. Özellikle kalça veya omurga gibi bölgelerde meydana gelen frajilite kırıkları, kemik yoğunluğu normal ölçülse bile osteoporoz lehine değerlendirilir ve bu hastalarda tanı konulup tedaviye başlanmalıdır (Camacho ve ark., 2020). Sonuç olarak osteoporoz tanısı; klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, DXA ile kemik yoğunluğunun ölçülmesi ve gerekli durumlarda laboratuvar incelemelerinin yapılmasıyla konur. Aşağıdaki bölümlerde osteoporozun patofizyolojisi, sınıflaması, epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve güncel tanı-tedavi yaklaşımları ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Patofizyoloji

Sağlıklı yetişkinlerde kemik dokusu, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından kemik yapımı ile sürekli bir yenilenme (remodeling) süreci içindedir. Genç yaşlarda kemik yapımı

rezorpsiyondan fazlayken, doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra (yaklaşık 20'li yaşların sonu) denge durumuna gelir. Osteoporoz gelişimi, kemik yapım-yıkım dengesinin vücut aleyhine bozulması sonucunda ortaya çıkar; ya osteoklast aracılı kemik yıkımı artmıştır ya da osteoblast fonksiyonu göreceli olarak yetersiz kalmıştır. Primer osteoporozda en önemli mekanizma, menopozla birlikte ortaya çıkan östrojen eksikliğidir. Östrojen hormonunun azalması, kemik döngüsünü hızlandırarak rezorpsiyonun yapım üzerinde baskın hale gelmesine neden olur. Östrojen normalde osteoklastları baskılayan osteoprotegerin üretimini artırır ve kemik yıkımını uyarıcı RANK ligandını inhibe eder; dolayısıyla menopoz sonrası östrojen çekilmesinde bu frenleyici etki ortadan kalkar. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonu artar ve oluşan mikro kırıkların onarımı yetersiz kalır. Östrojen eksikliği ayrıca inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-α gibi) salınımını artırarak osteoklast aktivitesini teşvik eder ve kemik kaybını hızlandırır (Cheng ve ark., 2022). Menopozun ilk birkaç yılında kemik kaybı en yüksek düzeydedir; hızlı kayıp dönemi sonlandıktan sonra da daha yavaş tempo ile kemik erimesi yaşam boyu sürer.

Yaşa bağlı ve östrojen eksikliğine bağlı süreçler genellikle postmenopozal ileri yaştaki kadınlarda birleşerek çok yüksek risk oluşturur. Bunların yanı sıra, glukokortikoid kullanımı gibi bazı dış etkenler de kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi, osteoblastların yeni kemik oluşturma yeteneğini baskılar ve aynı anda osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu artırır; dolayısıyla hızlı kemik kaybına yol açar. Glukokortikoidler Wnt/beta-katenin yolunu ve cinsel steroidlerin kemik üzerindeki etkilerini de inhibe ederek kemik iliğinde yağ hücresi oluşumunu artırır, osteoblast ve osteosit apoptozunu hızlandırır (Cheng ve ark., 2022). Benzer şekilde, hipogonadizm (erkeklerde testosteron düşüklüğü veya kadınlarda over yetmezliği) cinsiyet hormonlarının kemik koruyucu etkilerini ortadan kaldırarak hızlı kemik kaybına neden olabilir. Genetik faktörler de osteoporoz patogenezinde önemli rol oynar; aile öyküsü olan bireylerde doruk kemik kütlesinin daha düşük olması veya kemik döngüsünün hormonal regülasyonundaki kalıtsal farklılıklar osteoporoza yatkınlığı artırır. Özetle, osteoporozun altında yatan temel mekanizma, kemik yenilenmesinin bozulması ve kemik rezorpsiyonunun kemik yapımına göre artmış olmasıdır. Bu duruma yol açan en önemli etkenler arasında östrojen eksikliği, yaşlanma ve çeşitli ikincil sebepler bulunmaktadır.

Sınıflandırma

Etiyolojiye göre osteoporoz primer ve sekonder olarak iki ana gruba ayrılır. Primer osteoporoz, altta yatan başka bir hastalık veya dış etken olmaksızın ortaya çıkar. Bu grup içinde postmenopozal (Tip I) ve senil (Tip II) osteoporoz olarak adlandırılan iki alt başlık sıklıkla kullanılır (S. Amarnath ve ark., 2023). Postmenopozal osteoporoz, kadınlarda menopoz sonrası dönemde östrojen hormonunun azalmasına bağlı gelişen ve özellikle trabeküler kemikte (omurga gibi) belirgin kemik kaybıyla karakterize osteoporozdur. Genellikle 50–65 yaş arası kadınlarda görülür ve omurga (kompresyon kırıkları) ile distal radius (bilek) kırıklarıyla kendini gösterebilir. Senil osteoporoz ise ileri yaşta hem kadın hem erkeklerde görülen, kortikal kemik kaybının da eşlik ettiği bir tabloyu tanımlar. Yaşlanmaya bağlı kalsiyum/D vitamini metabolizması bozuklukları ve osteoblast fonksiyon kaybı ile ilgilidir; genellikle 70 yaş ve üzerinde ortaya çıkar ve kalça gibi ağırlık taşıyan kemiklerin kırıklarıyla sonuçlanabilir. Bu iki osteoporoz tipi, patofizyolojik olarak ayrım yapılmasına yardımcı olsa da pratikte sıklıkla iç içe geçer. İleri yaşta menopoza girmiş bir kadın hastada her iki mekanizma da (hızlı rezorpsiyon + yaşlanma) aynı anda kemik kaybına katkı sunar.

Sekonder osteoporoz ise başka bir hastalık, durum veya ilacın kullanımına bağlı olarak gelişen kemik kaybıdır. Bu form, her iki cinste ve herhangi bir yaşta görülebilir. En sık karşılaşılan sekonder osteoporoz nedenleri arasında: uzun süreli kortikosteroid kullanımı, hipogonadizm (örn. erkeklerde testosteron yetersizliği), hipertiroidi veya tiroid hormonunun aşırı replasmanı, primer hiperparatiroidizm, kronik inflamatuar hastalıklar (romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi), kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları (örn. çölyak hastalığı), diyabet ve organ transplantasyonu sonrası gelişen osteoporoz sayılabilir (Pouresmaeili ve ark., 2018). Ayrıca aromataz inhibitörleri (meme kanseri tedavisinde), androjen deprivasyon tedavileri (prostat kanseri), antikonvülzanlar ve uzun süreli heparin veya proton pompa inhibitörü kullanımı gibi bazı ilaçlar da kemik yoğunluğunu olumsuz etkileyerek osteoporoza yol açabilir. Sekonder osteoporozda, altta yatan nedenin tedavisi (ör. tirotoksikozun kontrolü, hipogonadizmde testosteron replasmanı, vb.) kemik sağlığının düzelmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle osteoporoz tanısı alan özellikle genç ve erkek hastalarda ikincil nedenlerin araştırılması kritik öneme sahiptir. Öte yandan, genç erişkin erkeklerde veya premenopozal kadınlarda belirgin bir sebep olmaksızın osteoporoz ortaya çıkmasına

idiopatik osteoporoz denir; bu tanı konulmadan önce yukarıda sayılan ikincil nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir.

Epidemiyoloji

Osteoporoz, dünya çapında en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve yaşlanan nüfusla birlikte prevalansı giderek artmaktadır. 50 yaş üzeri popülasyonda osteoporoz sıklığı kadınlarda belirgin derecede yüksektir; kadınların tahminen %40–50'si yaşam süreleri içinde osteoporoza bağlı en az bir kırık geçirirken, bu oran erkeklerde %10–20 civarındadır (Jeremiah ve ark., 2015). Uluslararası Osteoporoz Vakfı verilerine göre dünya genelinde 50 yaş üzeri kadınların yaklaşık %21'inde, erkeklerin ise %6'sında osteoporoz mevcuttur ve osteoporozdan etkilenen toplam kişi sayısının 500 milyona yakın olduğu tahmin edilmektedir (Kanis ve ark., 2008). Benzer şekilde, 2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde global osteoporoz prevalansı kadınlarda %23.1, erkeklerde %11.7 olarak rapor edilmiştir (Salari ve ark., 2021).

Osteoporotik kırıkların yaşam boyu riski de kadınlarda daha fazladır; örneğin 60 yaşında bir kadının kalan yaşamında osteoporotik bir kırık geçirme olasılığı erkek eşdeğerinin yaklaşık iki katıdır. Irksal ve coğrafi farklılıklar da osteoporoz epidemiyolojisinde rol oynar. Kuzey Avrupa ülkelerinde osteoporotik kırık insidansı Akdeniz ülkelerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Pouresmaeili ve ark., 2018) ; Afro-Amerikan etnisiteye sahip bireylerde kemik kütlesi daha yüksek seyrettiğinden osteoporoz ve kırık sıklığı daha düşüktür. Bununla birlikte, osteoporoz mevcut olduğunda siyah ırktan bireylerin de kırık riski benzer şekilde yüksektir (Jeremiah ve ark., 2015).

Toplumlarda yaş ortalamasının artmasıyla osteoporoz ve buna bağlı kırıkların toplam yükü hızla büyümektedir. Dünya genelinde osteoporoza bağlı kırık sayısının 1990'dan 2019'a %30'dan fazla arttığı saptanmıştır. Osteoporotik kırıklar en sık vertebra (omurga), proksimal femur (kalça) ve distal radius (bilek) kemiklerinde görülür. Bu kırıklar, özellikle yaşlı hastalarda, ciddi sakatlık ve ölüm riskini beraberinde getirir. Örneğin, kalça kırığı geçiren osteoporotik hastaların yaklaşık %10–20'si ilk yıl içinde kaybedilmektedir. Kalça ve omurga kırıkları, uzun süreli bakım ihtiyacı (hastaların ~%20'sinde kalıcı yatılı bakım gereksinimi) ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş ile ilişkilidir (Jeremiah ve ark., 2015).

Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırık gelişimine katkıda bulunan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin bazıları değiştirilemez iken bazıları yaşam tarzı veya tıbbi müdahaleler ile düzeltilebilir özelliktedir. Klinik pratikte, bir bireyin kırık riskini belirlerken kemik mineral yoğunluğu tek başına yeterli olmadığından, tüm risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önerilir (Dawson-Hughes ve ark., 2008). Özellikle yaşlı hastalarda, düşük kemik kütlesine ek olarak düşme eğilimi gibi faktörler kırık olasılığını belirgin şekilde artırabilir. Aşağıda osteoporoz için önemli risk faktörleri özetlenmiştir:

Yaş: İlerleyen yaş, osteoporoz için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Kemik yoğunluğu yaşla birlikte azalır ve düşme ile kırık riski artar. Özellikle 65 yaşın üzerindeki bireylerde osteoporotik kırık riski belirgin derecede yükselmiştir (McClung ve ark., 2021).

Cinsiyet: Kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde, osteoporoz gelişme riski erkeklere kıyasla çok daha yüksektir. Östrojenin kemik koruyucu etkisinin kaybolması nedeniyle menopoz sonrası kadınlarda kemik kaybı hızlanır. Erkeklerde ise osteoporoz genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar; erkek cinsiyette toplam risk daha düşük olmakla birlikte, bir kırık oluştuğunda sonrası komplikasyon ve mortalite riski kadınlara göre daha yüksektir.

Genetik ve Aile Öyküsü: Birinci derece akrabalarında osteoporoz veya kalça kırığı öyküsü olan bireylerde osteoporoz riski artmıştır. Genetik faktörler doruk kemik kütlesini ve kemik döngüsünün hızını etkileyerek hastalığa yatkınlık oluşturabilir.

Vücut Yapısı: İnce yapılı ve düşük vücut ağırlıklı kişilerde (vücut kitle indeksi <19) kemik kütlesi rezervi daha az olduğundan osteoporoz ve kırık riski daha yüksektir. Yaşam boyu düşük vücut ağırlığı (özellikle 58 kg altı) ve tekrarlayan ciddi kilo kayıpları risk faktörü olarak saptanmıştır.

Erken Menopoz: 45 yaşından önce menopoza girmek veya herhangi bir nedenle over fonksiyonunun erken kaybı (ör. cerrahi menopoz, primer over yetersizliği), östrojen maruziyet süresini kısaltarak ileriki yaşlarda osteoporoz riskini artırır (Kanis ve ark., 2004). Benzer şekilde, genç yaşta uzun süreli amenore (ör. yoğun egzersiz veya yeme bozukluğuna bağlı) kemik sağlığını olumsuz etkiler.

Etnik Köken: Kafkas ve Asya kökenli bireylerde osteoporoz daha sık görülür (Jeremiah ve ark., 2015). Afro-Amerikan kökenlilerde doruk kemik kütlesi daha yüksek olduğundan osteoporoz riski nispeten düşüktür, ancak osteoporoz geliştiğinde kırık riski tüm ırklarda benzerdir.

Yetersiz Beslenme ve Kalsiyum/D Vitamini Eksikliği: Düşük kalsiyum alımı, kötü beslenme ve D vitamini eksikliği kemik sağlığını bozarak osteoporoza zemin hazırlar. Özellikle yaşam boyu kalsiyumdan fakir diyet ve güneş ışığı yetersizliği (D vitamini sentezini azaltır) olan bireylerde ileriki yaşlarda kemik kütlesi daha düşük bulunmuştur.

Sedanter Yaşam Tarzı: Fiziksel aktivitenin az olması, özellikle ağırlık taşıyıcı egzersiz yapılmaması kemik oluşumunu azaltarak kemik kaybını hızlandırır. Uzun süre yatak istirahati veya immobilizasyon da hızlı kemik erimesine yol açar. Düzenli egzersiz yapan bireylerde (örneğin yürüyüş, koşu, direnç egzersizleri) kemik yoğunluğu daha yüksek olup, bu bir koruyucu faktördür.

Sigara Kullanımı: Sigara içimi kemik döngüsünü olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Sigara, östrojen metabolizmasını değiştirerek menopozun daha erken yaşta gerçekleşmesine katkı sağlayabilir ve direkt toksik etkileriyle osteoblast fonksiyonunu baskılayabilir. Uzun süre sigara içenlerde osteoporoz ve kalça kırığı riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir.

Alkol Tüketimi: Aşırı alkol alımı (günde >2-3 kadeh) kemik yapımını azaltıp düşme riskini artırarak osteoporotik kırıklara zemin hazırlar. Hafif-orta düzeyde alkolün kemik üzerine belirgin etkisi olmayabileceği bildirilmişse de, ağır alkol tüketiminden kaçınılması önerilir.

Düşme Eğilimi: Sık düşen veya denge sorunları olan bireylerde kırık riski artmıştır. Özellikle yaşlılarda görme kaybı, nörolojik hastalıklar (ör. periferik nöropati, inme sekeli) veya kas güçsüzlüğü düşmeleri tetikleyerek kırık olasılığını yükseltir. Bu nedenle düşme riskini azaltmaya yönelik önlemler (ev içi düzenlemeler, yürüteç kullanımı, vb.) osteoporotik kırıkların önlenmesinde kritik önemdedir.

Kullanılan İlaçlar ve Eşlik Eden Hastalıklar: Osteoporoza yol açabilen ilaçların (özellikle glukokortikoidler) uzun süreli kullanımı önemli bir risk faktörüdür. Örneğin prednizon eşdeğeri ≥5 mg dozda kronik kortikosteroid kullanımı kemik kaybına neden olur ve kırık riski nedeniyle koruyucu tedavi gerektirebilir. Ayrıca antikonvülzanlar (örneğin fenitoin), aromataz inhibitörleri, LHRH analogları, tiroid hormonunun aşırı replasmanı

gibi tedaviler de osteoporoza katkıda bulunabilir. Romatoid artrit gibi kronik inflamatuar hastalıklar, tip 1 diyabet, kronik böbrek hastalığı, hipertiroidi, hiperparatiroidi, kronik karaciğer hastalığı, malabsorbsiyon sendromları (örneğin çölyak) gibi durumlar da ikincil osteoporoza yol açarak kırık riskini artırır.

Yukarıda sayılan risk faktörlerinden birçoğunu taşıyan bireylerde kırık gelişme riski katlanarak artar. Klinik olarak, risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi, hangi hastaların taranacağı ve tedavi edileceği konusunda yol göstericidir. Örneğin, 65 yaş altı bir postmenopozal kadında osteoporoz taraması yapma kararı, mevcut risk faktörlerine (erken menopoz, ailede kalça kırığı öyküsü, uzun süreli kortizon kullanımı gibi) dayanır. Benzer şekilde, osteopenisi olan bir hastada tedavi verilip verilmeyeceği kırık risk profiline göre belirlenir. Bu amaçla FRAX gibi kırık risk hesaplama araçları geliştirilmiştir; 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılığını yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, önceki kırık öyküsü, aile öyküsü, sigara, alkol, kortizon kullanımı, romatoid artrit varlığı gibi parametrelerle birlikte hesaplayan FRAX skoru, klinik karar destek aracı olarak yaygın kullanılmaktadır (S. S. Amarnath ve ark., 2023). Özetle, osteoporoz gelişimi için birden çok risk faktörü bir araya gelir ve hastanın toplam risk profili değerlendirilerek koruyucu önlemler ve tarama/tanı planı oluşturulur (McClung ve ark., 2021).

Klinik Bulgular

Osteoporoz genellikle belirti vermeden sinsi seyreden bir hastalıktır. Kemik kütlesindeki azalma doğrudan bir ağrı veya diğer şikâyetlere yol açmadığı için, osteoporoz çoğu zaman ilk olarak bir kırık meydana geldiğinde fark edilir (Fujiwara ve ark., 2008). Bu yüzden osteoporoza "sessiz hırsız" da denmektedir. Osteoporotik kırıklar en sık omurga (vertebra kompresyon kırıkları), kalça (proksimal femur) ve el bileği (distal radius) kemiklerinde görülür.

Vertebra kırıkları akut veya kronik bel ağrısına neden olabilir; bazen de sessiz seyredip röntgen tetkikleriyle tesadüfen saptanır. Birden fazla omurga kırığı oluşan hastalarda omurgada kifotik deformite gelişebilir; boy kısalması ve sırt kamburluğu (dorsal kifoz) osteoporozun klasik fizik muayene bulgularındandır (De Laet ve ark., 2005).

Omurga kırıkları sonucu hastalar zamanla 2–3 cm veya daha fazla boy kısalması yaşayabilir. Bununla birlikte, vertebra kompresyon kırıkları her

zaman şiddetli ağrıya yol açmayabilir; özellikle yavaş oluşan kırıklarda hasta sadece kronik bel ağrısı ve duruş bozukluğu ile karşımıza gelebilir. Kalça kırıkları ise genellikle düşme sonrası ortaya çıkar ve etkilenen bölgede şiddetli ağrı, ayağa kalkamama ve bacakta şekil bozukluğu (kısalık, dışa dönüklük) ile belirti verir. Kalça kırığı geçiren hastalar acil cerrahi tedaviye ihtiyaç duyar ve bu kırıklar yaşlılarda ciddi komplikasyonlara (pnömoni, derin ven trombozu, immobilizasyona bağlı komplikasyonlar) yol açabilir. Distal radius (Colles) kırıkları ise el bileğinin düşmeye bağlı kırıkları olup özellikle menopoz sonrası kadınlarda sık görülür; el bileğinde şekil bozukluğu ve ağrı ile kendini gösterir.

Osteoporotik kırığı olan bir hastada ayrıntılı fizik muayenede ilgili bölgenin hassasiyeti, şekil bozukluğu ve hareket kısıtlılığı saptanabilir. Omurga kırıkları sonucu gelişen kifoz, hastanın ağırlık merkezini öne kaydırarak denge sorunlarına yol açabilir ve bu da yeni düşme riskini artırabilir. Çok ileri osteoporoz vakalarında, en basit günlük aktiviteler sırasında (ör. öksürme, hafif çarpma) dahi kırıklar oluşabilir (Harvey ve ark., 2017). Ancak osteoporozun spesifik bir klinik bulgusu olmadığından, risk faktörü taşıyan bireylerin kırık oluşmadan taranması (ör. DXA ile) büyük önem taşır. Çoğu hasta, osteoporoz tanısını kemik yoğunluğu ölçümüyle alır ve bu hastaların önemli bir kısmı kırık oluşana dek herhangi bir semptom bildirmez.

Tanı

Osteoporoz tanısının kesinleştirilmesinde en önemli araç, kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesidir. Günümüzde altın standart yöntem, çift enerjili X-ray absorbsiyometrisi (DXA) ile lomber omurga ve kalça KMY ölçümüdür. DXA sonucu hastaya ait T-skoru ve Z-skoru değerleri rapor edilir. Yukarıda belirtildiği gibi, T-skorunun –2.5 veya altında olması osteoporoz ile uyumludur (S. Amarnath ve ark., 2023). Ancak, DXA ölçümü sonucunda osteoporoz tanısı alması gerekmeyen (ör. T-skoru –2.0 olan) bir hastada bile kırık riski yüksek olabilir. Bu nedenle klinik uygulamalarda KMY dışında risk faktörlerinin de hesaba katıldığı yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Özellikle kırık riski değerlendirmesinde FRAX skorlama sistemi yaygın kullanılır. FRAX, 40–90 yaş arası bireylerde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, önceki kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı, sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit ve alkol tüketimi gibi parametreler ile femur boynu KMY değerini entegre ederek önümüzdeki 10 yılda meydana gelebilecek bir majör osteoporotik kırık (kalça, omurga, önkol veya omuz

kırığı) ya da kalça kırığı ihtimalini yüzdesel olarak verir (S. Amarnath ve ark., 2023). Tedavi kararlarında genellikle belirli FRAX eşik değerleri kullanılmaktadır; örneğin ABD Ulusal Osteoporoz Vakfı, 10 yıllık kalça kırığı riski %3'ü aştığında veya majör osteoporotik kırık riski %20'yi aştığında farmakolojik tedavi önerilmesini tavsiye etmektedir (Arceo-Mendoza & Camacho, 2021). FRAX dışında QFracture, Garvan gibi başka kırık riski hesaplama araçları da bulunmaktadır. Ancak bu araçlar içinde en yaygın kabul göreni FRAX olup, birçok ülkenin ulusal kılavuzunda tedavi karar kriterleri arasında yer almaktadır.

DXA ile kemik yoğunluğu taraması, belli risk gruplarında rutin olarak önerilmektedir. Örneğin, çoğu uluslararası kılavuza göre 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar en az bir kez DXA ile taranmalıdır. Menopoz sonrası 65 yaşın altındaki kadınlarda ise, kırık riski yüksek olanlar (ör. erken menopoz geçirmiş, aile öyküsü olan, steroid kullanan, düşük vücut kitle indeksi vb.) değerlendirilerek uygun görülenlerde KMY ölçümü yapılır. Erkekler için tarama konusunda farklı görüşler bulunmakla birlikte, Amerikan Geriatri Derneği ve NOF gibi kuruluşlar 70 yaş üzeri erkeklerde osteoporoz yönünden DXA taraması yapılmasını önermektedir (Jeremiah ve ark., 2015).

Ayrıca 50 yaş üzeri yetişkinlerde herhangi bir frajilite kırığı oluştuğunda, o birey osteoporoz açısından değerlendirmeye alınmalıdır. DXA tarama testinin tekrarlanma sıklığı genellikle 1.5–2 yıldan daha sık olmamalıdır; çünkü kemik yoğunluğundaki değişikliklerin saptanması zaman alır. Tedavi almayan düşük riskli olgularda 2–5 yılda bir kontrol DXA çekilebilir, tedavi alan hastalarda ise 1.5–2 yıl sonunda tedaviye yanıtı görmek için ölçüm tekrarlanabilir.

DXA haricinde kantitatif ultrasonografi (QUS) gibi yöntemler topuk kemiği üzerinden kemik kalitesi hakkında bilgi verse de, tanı amacıyla tek başına kullanılmaz; anormal sonuç çıktığında mutlaka merkezi DXA ile doğrulama önerilir (Cosman ve ark., 2014).

Yüksek çözünürlüklü periferik BT gibi ileri görüntüleme teknikleri araştırma amaçlı kemik mikro-mimarisini değerlendirmede kullanılsa da, klinik rutininde yer almamaktadır. Son yıllarda DXA cihazlarından elde edilebilen Trabeküler Kemik Skoru (TBS) adı verilen bir parametre, kemik mikro-mimari kalitesine dair dolaylı bilgi sunmaktadır. TBS'nin, KMY'ye ek olarak kırık riskinin öngörülmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir ve özellikle erkek hastalarda FRAX ile birlikte kullanımının yararlı olabileceği belirtilmektedir (Fuggle ve ark., 2024).

Osteoporoz tanısında laboratuvar testleri daha çok sekonder nedenleri ortaya çıkarmaya yöneliktir. Her osteoporoz tanılı hastada temel bazı tetkiklerin yapılması önerilir. Özellikle serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kreatinin, TSH ve 25-hidroksi D vitamini düzeylerinin ölçülmesi, altta yatabilecek metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesi açısından önemlidir (Jeremiah ve ark., 2015). Örneğin D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizme yol açarak kemik kaybını artırabileceği için replasmanı gerekir; yüksek serum kalsiyum ve/veya yüksek paratiroid hormonu düzeyi ise primer hiperparatiroidizm düşündürür. Tiroid fonksiyon bozuklukları (özellikle hipertiroidizm) kemik dönüşüm hızını artırdığı için incelenmelidir. Böbrek yetmezliği durumlarında kemik metabolizması etkilenebileceğinden, serum üre-kreatinin bakılarak kronik böbrek hastalığı ekarte edilmelidir. Karaciğer enzimleri ve protein elektroforezi, özellikle açıklanamayan kemik kayıplarında ve atipik ağrılarda (multiple myelom gibi) istenebilir. Erkek hastalarda total testosteron düzeyi ölçülerek hipogonadizm varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca genç veya sekonder osteoporoz şüphesi olan bireylerde ek tetkikler gerekebilir: Örneğin malabsorpsiyon şüphesi varsa çölyak serolojisi (anti-tTG antikoru), Cushing sendromu şüphesi varsa kortizol düzeyi/supresyon testi, osteomalazi şüphesinde 25(OH)D yanında alkalen fosfataz ve kemik döngü markerları ve gerektiğinde kemik biyopsisi gibi ileri tetkiklere başvurulabilir. Ancak bu testler hedefe yönelik olarak seçilir; rutin tarama amaçlı geniş panel tetkik her osteoporozlu hastada yapılmaz.

Osteoporoz değerlendirmesinde kırıkların tespiti de kritik bir adımdır. Özellikle asemptomatik vertebra kompresyon kırıkları, radyolojik inceleme ile saptanabilir. DXA cihazları ile entegre yapılan vertebra görüntüleme değerlendirmesi, risk altındaki hastalarda (ileri yaş, boy kısalması> 4 cm, veya uzun süreli steroid kullanımı olanlar gibi) sessiz omurga kırıklarını tespit etmek için kullanılabilir. Ayrıca dorsal kifoz gelişen veya kronik sırt ağrısı olan osteoporozlu hastalarda omurga röntgeni çekilerek kırık olup olmadığı araştırılmalıdır. Kalça kırığı genellikle klinik olarak belirgin olsa da daha minör travmalarla oluşabilen pelvis, humerus gibi bölgelerin kırıkları da akla gelmeli ve ilgili bölgenin radyografisi istenmelidir.

Özel hasta gruplarında tanı yaklaşımları: Osteoporoz tanı kriterleri temel olarak postmenopozal kadınlar ve yaşlı erkekler için tanımlanmıştır. Premenopozal kadınlar ve genç erişkin erkeklerde T-skoru kriteri doğrudan uygulanmaz; bu gruplarda Z-skoru değerlendirilir ve –2.0'nin altındaki Z-skorları "yaşa göre düşük kemik kütlesi" olarak raporlanır (Agrawal & Garg,

2023). Genç bireylerde, eğer altta yatan bir neden bulunmaksızın ciddi osteopeni saptanırsa veya bir kırık öyküsü varsa, ikincil osteoporoz nedenleri mutlaka araştırılır. Erkek hastalarda osteoporoz çoğunlukla ileri yaşta ortaya çıktığından, 70 yaş üzerindeki erkeklerde DXA taraması önerilir ve 50 yaş üzeri erkeklerde düşük travmalı kırık meydana gelmişse osteoporoz yönünden tetkik ve tedavi planı yapılmalıdır (Watts ve ark., 2012). Erkeklerde tanıda kadınlar için belirlenmiş T-skoru eşikleri kullanılır (DXA cihazları erkekler için de genellikle genç kadın referansını kullanarak T-skoru verir) (Fuggle ve ark., 2024). Dolayısıyla bir erkek hastada T-skoru –2.5 veya altındaysa osteoporoz olarak kabul edilir. Ancak genç erkeklerde düşük T-skoru saptanırsa, bunun primer mi yoksa hipogonadizm gibi sekonder bir nedene mi bağlı olduğunu ayırt etmek için ileri değerlendirme şarttır. Sonuç olarak, osteoporoz tanısı çok boyutlu bir değerlendirme gerektirir: Kemik yoğunluğunun ölçülmesi, kırık öyküsü ve risk faktörlerinin analizi ve gerekli hallerde laboratuvar/görüntüleme tetkikleri bir arada kullanılarak yüksek kırık riski taşıyan bireyler tespit edilir.

Korunma

Osteoporozu önlemek veya geciktirmek için yaşam boyu alınacak önlemler büyük önem taşır. Özellikle gençlik ve orta yaş döneminde sağlıklı kemik kütlesi elde etmek, ileri yaşlarda osteoporoz gelişimini azaltır. Optimal kemik sağlığı için aşağıdaki yaşam tarzı ve beslenme önlemleri önerilmektedir.

Kalsiyumdan zengin dengeli beslenme: Yeterli kalsiyum alımı kemik yoğunluğunu korumak için esastır. Erişkinler için günlük kalsiyum gereksinimi yaklaşık 1000–1200 mg'dır. Süt ve süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler, badem ve kuru baklagiller iyi kalsiyum kaynaklarıdır. Diyetten yeterli kalsiyum alınamıyorsa, hekim önerisiyle kalsiyum takviyesi kullanılabilir.

D vitamini desteği: D vitamini, kalsiyumun emilimi ve kemik metabolizması için gereklidir. Güneş ışığı maruziyetiyle ciltte sentezlendiği için düzenli güneşlenme önemlidir. Birçok toplumda ileri yaşlarda D vitamini eksikliği sık görüldüğünden, 50 yaş üstünde günlük 800–1000 IU D vitamini desteği önerilmektedir (McClung ve ark., 2021). D vitamini düzeylerinin (25(OH)D) hedef olarak en az 20–30 ng/mL aralığında tutulması tavsiye edilir.

Yeterli protein ve kalori alımı: Aşırı zayıflıktan ve yetersiz beslenmeden kaçınılmalıdır. Özellikle yaşlılarda sık görülen protein-kalori malnütrisyonu, kas kütlesini azaltarak düşmeleri ve kemik kaybını artırır. Diyette protein, vitamin ve minerallerin dengeli olması sağlanmalıdır.

Düzenli egzersiz: Fiziksel aktivite, kemik sağlığının korunmasında kilit rol oynar. Özellikle ağırlık taşıyıcı egzersizler (yürüyüş, koşu, dans gibi) ve kas güçlendirici direnç egzersizleri osteoblastları uyararak kemik yapımını teşvik eder. Haftada en az 3–4 gün, 30-60 dakikalık orta şiddette egzersiz tavsiye edilir. Düzenli egzersiz sadece kemik yoğunluğunu korumakla kalmaz, aynı zamanda denge ve koordinasyonu geliştirerek düşme riskini de azaltır. İleri yaştaki bireylerde tai-chi gibi denge egzersizlerinin düşmeleri azalttığı gösterilmiştir.

Sigaranın bırakılması: Sigara, kemik döngüsünü olumsuz etkilediğinden osteoporoz riskini artırır. Sigara içen bireylerde erken menopoz ve düşük kemik kütlesi sık görülür. Bu nedenle sigarayı bırakmak, kemik sağlığını iyileştiren önemli bir adımdır.

Alkolün kısıtlanması: Aşırı alkol tüketimi (erkeklerde günde >3 kadeh, kadınlarda >2 kadeh) osteoporoz riskini belirgin artırır. Bu nedenle alkol alımı sınırlandırılmalıdır.

Düşme önleme stratejileri: Osteoporotik kırıkların çoğu düşmeler sonucu meydana geldiğinden, düşmeleri engellemek kritik bir koruyucu önlemdir. Yaşlı bireylerin ev içi ortamı güvenli hale getirilmelidir (halı ve kablolara takılma riskinin ortadan kaldırılması, banyo ve merdivenlere tutunma barları yerleştirilmesi gibi). Görme bozukluğu olanların uygun gözlük kullanması, gerekirse işitme cihazı ile denge sorunlarının azaltılması faydalı olur. Denge problemi veya kas güçsüzlüğü saptanan hastalara fizik tedavi ve denge eğitimi önerilir. Yürüme güçlüğü olanlara baston veya yürüteç gibi yardımcı cihazlar verilebilir.

Yukarıdaki önlemler, yalnızca osteoporoz gelişimini yavaşlatmakla kalmaz, aynı zamanda genel sağlığı da iyileştirir. Özellikle ileri yaşta kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanması, hem kemik kaybını azaltır hem de kas fonksiyonlarını iyileştirerek düşme riskini düşürür (Cooper ve ark., 2015). Osteoporozun birincil korunmasında beslenme ve yaşam tarzı modifikasyonları temel taşı oluşturur.

Tedavi

Osteoporoz tedavisinin temel amacı, kırık oluşumunu engellemek ya da geciktirmektir. Tedavi yaklaşımı, farmakolojik olmayan önlemler ve farmakolojik tedaviler olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. İlk basamakta, yukarıda detaylandırılan yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme destekleri mutlaka uygulanmalıdır (kalsiyum ve D vitamini takviyesi, egzersiz, sigaranın bırakılması vb.). Düşme riskinin azaltılması, osteoporozlu hastaların tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Farmakolojik tedavi gereksinimi ise hastanın kırık riski profiline göre belirlenir: T-skoru –2.5 veya altında olanlar, daha önce frajilite kırığı geçirenler, ya da osteopenik olup kırık risk hesaplamasında eşik değeri aşanlar genellikle ilaç tedavisi için adaydır. Güncel kılavuzlar, yüksek riskli hastaların tedaviye erken dönemde başlanmasını ve tedavinin bireyselleştirilmesini vurgulamaktadır (Camacho ve ark., 2020; McClung ve ark., 2021).

Farmakolojik tedaviler başlıca iki gruba ayrılır: kemik rezorpsiyonunu azaltan antirezorptif ilaçlar ve kemik oluşumunu artıran anabolik ilaçlar. Mevcut tedavi ajanlarının büyük bölümü antirezorptif gruptadır.

Kalsiyum ve D Vitamini: Her ne kadar doğrudan "ilaç" olarak görülmese de, osteoporoz tedavisinin temelini yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği oluşturur. Diyetle yeterli kalsiyum alınamayan durumlarda günde 1200 mg'a tamamlayacak kalsiyum preparatları kullanılır. D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altında olan hastalara ilk basamakta D vitamini replasmanı yapılarak optimal seviyeler sağlanır. Bu destekler, tek başına osteoporozu tedavi etmek için yeterli olmasa da, aktif ilaç tedavisinin etkinliği için zemin hazırlar ve kombinasyon halinde kırık riskini azaltıcı etki gösterir (McClung ve ark., 2021).

Bisfosfonatlar: Osteoporoz tedavisinde birinci basamak ilaçlar genellikle bisfosfonat grubudur. Alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit gibi bisfosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu belirgin şekilde azaltırlar. Bu ajanlar postmenopozal kadınlarda omurga ve kalça kırığı riskini %50–70 oranında düşürmektedir (Langdahl, 2021). Alendronat ve risedronat genellikle haftalık veya aylık oral tablet şeklinde uygulanırken, zoledronik asit yılda bir kez intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Oral bisfosfonatlar mide ve özofagusta irritasyona yol açabildiğinden, ilacın sabah aç karna bol su ile alınıp 30 dakika boyunca yatmamak gibi kullanım talimatlarına uyulması gerekir. Zoledronik asit ise gastrointestinal yan etki oluşturmaz ancak infüzyon sonrası kısa süreli grip-

benzeri semptomlar gelişebilir. Bisfosfonatların uzun dönem kullanımında nadir görülen fakat ciddi iki yan etki söz konusudur: çene osteonekrozu (çoğunlukla diş çekimi gibi müdahaleler sonrası çene kemiğinde iyileşmeyen lezyon gelişimi) ve atipik femur kırıkları (uyluk kemiğinde düşük enerjili kırıklar). Bu yan etkiler oldukça nadir olup (binde birden az), özellikle 5 yılın üzerinde bisfosfonat kullanan hastalarda ve eşlik eden risk faktörleri varsa ortaya çıkar (Jeremiah ve ark., 2015). Bu nedenle güncel yaklaşım, bisfosfonat tedavisi uygulanan hastaların 5 yıl sonunda yeniden değerlendirilmesi ve kırık riski düşük seyredenlerde ilaca bir ara verilmesi yönündedir (ilaç tatili). Yüksek riskli hastalarda ise (önceden kırık geçirmiş veya T-skoru çok düşük olanlar) tedaviye 10 yıla kadar devam edilebilir veya başka bir tedaviye geçilebilir (McClung ve ark., 2021).

Denosumab: Bu ilaç, antirezorptif tedavide bisfosfonatlara alternatif olarak geliştirilen bir monoklonal antikordur. Denosumab, osteoklast oluşumunu tetikleyen RANK-Ligand'ı bloke ederek osteoklast aktivitesini güçlü biçimde inhibe eder. 6 ayda bir cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olup bisfosfonat kullanamayan hastalarda veya oral bisfosfonat intoleransı olanlarda tercih edilir. Denosumab, omurga ve kalça kırıklarını önlemede etkilidir (kırık riskini ~%50 azaltır) ve kemik yoğunluğunu artırıcı etkisi devam eden bir tedavidir. Ancak denosumab tedavisi kesildiğinde kemik döngüsü hızlı şekilde "geri teperek" artabilir ve kısa sürede ciddi kemik kaybı gelişebilir (Lewiecki, 2015). Bu nedenle, denosumab başlanan hastada tedavinin süresiz devamı veya kesilmesi gerekiyorsa başka bir antirezorptif ilaca geçiş yapılması önerilir. Denosumab'ın uzun dönem kullanımında da çene osteonekrozu ve atipik femur kırığı çok nadiren bildirilmiştir, bu riskler bisfosfonatlarla benzerdir. Klinik çalışmalarda denosumab kullanan hastalarda, plaseboya kıyasla ciddi yan etki sıklığında artış saptanmamıştır. Denosumab güncel kılavuzlarda yüksek kırık riskli postmenopozal kadınlar ve osteoporozlu erkekler için ilk basamak seçenekler arasında yer almaktadır.

Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler): Raloksifen, bu ilaç grubunun osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan örneğidir. Raloksifen östrojen reseptörüne seçici olarak bağlanarak kemik üzerinde östrojen benzeri koruyucu etki gösterir; bu sayede omurga kırığı riskini ~%30 azaltır. Ancak östrojenin diğer dokulardaki etkilerini göstermediği için meme dokusunda koruyucu, uterus dokusunda nötr etkileri vardır. Raloksifen özellikle genç postmenopozal dönemde osteopenisi olan ve meme kanseri riskini de azaltmak isteyen hastalarda kullanılır. Menopoz semptomlarını

kötüleştirebileceği (sıcak basması yapabilir) ve venöz tromboembolizm riskini artırabileceği için seçilmiş hastalarda tercih edilmelidir. Kalça veya diğer kortikal kemik kırıklarını önleyici etkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle yüksek riskli olgularda tek başına yeterli görülmez. Yeni nesil SERM'ler ve östrojen-SERM kombinasyonları (ör. bazedoksifen + konjuge östrojen kombinasyonu) da postmenopozal kadınların hem menopoz semptomlarını hem de osteoporoz riskini yönetmede kullanılabilmektedir.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Menopoz sonrası östrojen eksikliğinin giderilmesi, kemik kaybını önlemede etkili bir yöntemdir. Menopozal hormon tedavisi (östrojen +/- progesteron), menopoz semptomları da olan ve osteoporoz riski bulunan kadınlarda düşünülebilir. HRT, lomber omurga ve kalça kemik yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltır. Ancak, uzun süreli östrojen-progesteron tedavisi meme kanseri, tromboemboli, inme gibi ciddi riskleri artırabildiğinden, osteoporoz için ilk seçenek olarak rutin kullanımı önerilmez (McClung ve ark., 2021). Bunun yerine, menopoz semptomları için endike olduğu durumlarda, kısa süreli hormon tedavisi alan kadınlarda kemik sağlığına olumlu etkisi bir ek fayda olarak görülür. Erken menopoz (ör. 40 yaş altında) durumunda ise, yaşı beklenen menopoza gelene dek hormon replasmanı verilmesi kemik sağlığını korumak açısından da önem taşır. HRT sonlandırıldıktan sonra kazanılmış kemik kütlesi bir miktar kaybedilebilir, bu hastaların daha sonra değerlendirilerek gerekirse diğer osteoporoz ilaçlarına geçirilmesi düşünülmelidir.

Kalsitonin: Somon kalsitonin nazal sprey veya enjeksiyon formunda yıllarca osteoporoz tedavisinde kullanılmışsa da kırık riskini belirgin azaltmadığı için günümüzde rutinde önerilmemektedir. Analjezik etkisi nedeniyle akut ağrılı vertebra kırığı geçiren hastalarda kısa süreli kullanılabilir.

Anabolik (Kemik Yapıcı) Tedaviler: Bu gruptaki ilaçlar osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik oluşumunu stimüle eder. Özellikle ciddi osteoporozu (ör. çoklu kırıkları veya çok düşük KMY değeri) olan yüksek riskli hastalarda kullanımları gündeme gelir.

Paratiroid Hormonu Analogları: Teriparatid, rekombinant paratiroid hormonunun 1-34 amino asitlik aktif fragmentidir. Günlük subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır ve osteoblastları uyararak kemik yapımını artırır. 18–24 aylık tedavi sonunda lomber omurgada belirgin BMD artışı ve vertebra ile non-vertebra kırıklarında azalma sağladığı gösterilmiştir. Teriparatid özellikle vertebra kırığı riski çok yüksek olan hastalarda (ör. daha

önce birden fazla omurga kırığı geçirmiş kişiler) etkilidir. Tedavi süresi 2 yıl ile sınırlıdır; bu sürenin sonunda genellikle bir antirezorptif tedaviye geçilerek kazanılan kemik kütlesinin korunması hedeflenir. Teriparatid kullanımında en sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesinde ağrı ve geçici hiperkalsemidir. Klinik çalışmalarda yüksek dozlarda uzun süre PTH verilen sıçanlarda osteosarkom görülmesi nedeniyle, teriparatid tedavisi 24 ayı aşmamalı ve osteosarkom öyküsü olan veya nedeni açıklanamayan alkalen fosfataz yüksekliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Abaloparatid, PTHrp (paratiroid hormon ilişkili peptid) analoğudur ve teriparatide benzer şekilde günlük enjeksiyon ile uygulanır; etkinliği ve endikasyonları büyük ölçüde teriparatidle benzerdir.

Romosozumab: Osteoporoza karşı geliştirilen en yeni tedavilerden biri romosozumab adlı monoklonal antikordur. Romosozumab, osteositlerce salgılanan ve kemik yapımını baskılayan sklerostin adlı proteini inhibe eder. Aylık subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır ve 12 aylık kullanım sonrası hem kemik yapımını artırıcı hem de rezorpsiyonu azaltıcı ("çift etkili") bir mekanizma sergileyerek KMY'yi dramatik biçimde yükseltir. Büyük klinik çalışmalarda romosozumab ile omurga kırıklarında ~%70, kalça kırıklarında ~%40 oranında azalma sağlanmıştır. Bu ilaç, özellikle diğer tedavilere rağmen kırık geçiren veya çok yüksek riskli, şiddetli osteoporozlu postmenopozal kadınlarda 12 aylık süreyle kullanılmak üzere onaylanmıştır. 12 ay sonunda genellikle bir bisfosfonat tedavisine geçilir. Romosozumab'ın başlıca yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve nadiren hipokalsemi sayılabilir. Önemli bir uyarı olarak, klinik çalışmalarda romosozumab alan hastalarda plaseboya kıyasla kardiyovasküler olaylarda hafif bir artış gözlenmiştir; bu nedenle son 1 yıl içinde kalp krizi veya inme geçirmiş hastalarda romosozumab önerilmez. Romosozumab, yüksek kırık riski taşıyan uygun hastalarda kemik kütlesini hızlı arttıran ve kırıkları önleyen değerli bir seçenektir.

Yukarıda anılan tedaviler dışında, osteoporoz araştırmalarında farklı hedeflere yönelik yeni ajanlar (örn. katepsin K inhibitörleri, Wnt yolak aktivatörleri vb.) geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak güncel klinik pratikte, bisfosfonatlar, denosumab, teriparatid/abaloparatid ve romosozumab osteoporoz tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Bir osteoporoz hastasında uygun tedavi seçimi, hastanın bireysel risk faktörlerine, tercihine ve eşlik eden sağlık koşullarına göre yapılır. Örneğin genç bir postmenopozal kadında ilk tercih genellikle oral bisfosfonat olurken, gastrointestinal intoleransı olan veya kompliyans sorunu yaşayabilecek bir hastada yıllık zoledronik asit

infüzyonu tercih edilebilir. Çok yüksek riskli, örneğin hem kalça hem omurga kırığı mevcut bir hastada tedaviye anabolik bir ajanla başlanıp sonrasında antirezorptif idame tedavisi yapılması stratejisi benimsenebilir (Camacho ve ark., 2020).

Tedavi altında izlem: Osteoporoz tedavisi uzun soluklu bir süreçtir. Tedavi başlanan hastalarda genellikle 1.5–2 yıl sonra kontrol DXA çekilerek kemik yoğunluğundaki değişim değerlendirilir. Ayrıca her yıl boy uzunluğu ölçümü, yeni kırık olup olmadığının sorgulanması ve risk faktörlerinin güncellenmesi önerilir. Kan biyokimyasında alkalen fosfataz gibi kemik dönüşüm belirteçlerindeki düşüş veya kollojen çapraz bağ ürünlerinde azalma, tedavinin biyokimyasal etkinliğini gösterebilir; ancak rutin olarak kemik döngü belirteçleri takibi önerilmez. Tedavi altında kırık gelişen hastalarda veya kemik yoğunluğu düşmeye devam edenlerde ilaç değiştirme veya kombinasyon tedavileri gündeme gelebilir. Özellikle bifosfonat tedavisinin 5 yılı tamamladığı hastalarda yeniden kırık riski değerlendirilerek tedaviye devam veya ilaç molası kararı verilir (McClung ve ark., 2021). Tedavinin başarısı, büyük oranda hastanın ilaç uyumuna ve yaşam tarzı önerilerine riayetine bağlıdır. Bu nedenle hastalara osteoporozun kronik bir durum olduğu, ilaçların kırık riskini azaltmak için düzenli alınması gerektiği anlatılmalı; gerekli durumlarda ilaç uygulama şekilleri hastaya uygun olacak şekilde (örneğin uyum sorunu varsa enjeksiyon formuna geçiş gibi) düzenlenmelidir.

SONUÇ

Osteoporozda tanı ve tedavi yaklaşımları sürekli evrim geçirmektedir. Güncel stratejiler, bireyin kırık riskine mümkün olan en erken aşamada müdahale etmeyi, yaşam tarzı ve farmakolojik tedaviyi bir arada uygulamayı ve tedaviyi hastanın risk düzeyine göre optimize etmeyi hedefler. Yeni ilaçların ve tanı yöntemlerinin kullanıma girmesiyle, osteoporozlu hastaların bakımında kırıkların önlenmesi noktasında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bununla birlikte, hasta uyumu, uzun dönem tedavi kararı, maliyet-etkinlik ve nadir yan etkilerin izlenmesi gibi konular da güncel tartışma alanlarıdır.

KAYNAKLAR

Agrawal A. C., Garg, A. K. (2023). Epidemiology of Osteoporosis. Indian J Orthop, 57(Suppl 1), 45-48.

Amarnath S., Kumar V., Das, S. L. (2023). Classification of osteoporosis. Indian Journal of Orthopaedics, 57(Suppl 1), 49-54.

Arceo-Mendoza R. M., Camacho, P. M. (2021). Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines. Endocrinology and Metabolism Clinics, 50(2), 167-178.

Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N. ve ark. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract, 26(Suppl 1), 1-46.

Cheng C. H., Chen L. R., Chen K. H. (2022). Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. Int J Mol Sci, 23(3).

Cooper C., Dawson-Hughes B., Gordon C., Rizzoli R. (2015). Healthy Nutrition, Healthy Bones: How nutritional factors affect musculoskeletal health throughout life. International Osteoporosis Foundation.

Cosman F., de Beur S. J., LeBoff M. S. ve ark. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int, 25(10), 2359-2381.

Dawson-Hughes B., Tosteson A., Melton L. R. ve ark. (2008). Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. Osteoporosis International, 19, 449-458.

De Laet C., Odén A., Johansson H. ve ark. (2005). The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. Osteoporosis International, 16, 313-318.

Fuggle N. R., Beaudart C., Bruyère O. ve ark. (2024). Evidence-Based Guideline for the management of osteoporosis in men. Nature Reviews Rheumatology, 20(4), 241-251.

Fujiwara S., Nakamura T., Orimo H. ve ark. (2008). Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX™). Osteoporosis International, 19, 429-435.

Harvey N. C., McCloskey E. V., Mitchell P. J. ve ark. (2017). Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for

prevention of fragility fractures. Osteoporosis International, 28, 1507-1529.

Jeremiah M. P., Unwin B. K., Greenawald M. H., Casiano, V. E. (2015). Diagnosis and management of osteoporosis. American family physician, 92(4), 261-268.

Kanis J., Johansson H., Odén A. ve ark. (2004). A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone, 35(5), 1029-1037.

Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. ve ark. (2008). A reference standard for the description of osteoporosis. Bone, 42(3), 467-475.

Langdahl B. L. (2021). Overview of treatment approaches to osteoporosis. British Journal of pharmacology, 178(9), 1891-1906.

Lewiecki E. M. (2015). Osteoporosis: clinical evaluation.

McClung M. R., Pinkerton J., Blake J. ve ark. (2021). Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 28(9), 973-997.

Pouresmaeili F., Kamalidehghan B., Kamarehei M., Goh Y. M. (2018). A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. Ther Clin Risk Manag, 14, 2029-2049.

Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L. ve ark. (2021). The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Journal of orthopaedic surgery and research, 16, 1-20.

Watts N. B., Adler R. A., Bilezikian J. P.ve ark. (2012). Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(6), 1802-1822.

PELVİK PROLAPSUS'TA POP-Q SINIFLAMASI VE KİMLERE CERRAHİ TEDAVİ

Havva Betül BACAK

- Kurum Bilgisi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8516-5493
- Mail: hbbacak90@gmail.com

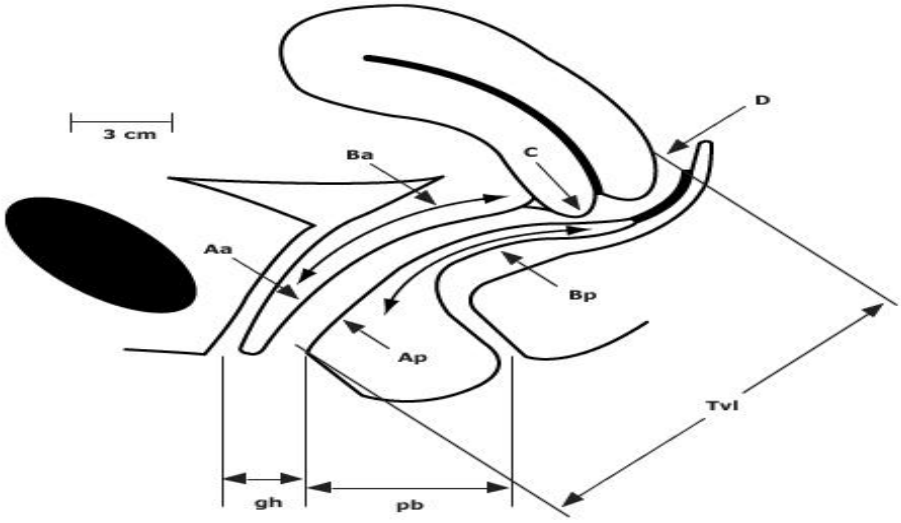
GİRİŞ

Pelvik organların vajinal duvarlara veya ötesine fıtığı olarak tanımlanan pelvik organ prolapsusu (POP), paröz kadınların yaklaşık %50'sine görülür ve çeşitli pelvik, idrar, bağırsak ve cinsel semptomlarla birliktedir (Maher ve ark..2013). Kardinal ve uterosacral ligamanların apical desteklerinin zayıflaması sonucunda görülür. Prosidensia ise uterus ve vajenin komple introitustan dışarı çıkmasıdır.

POP teşhisi pelvik muayene ile konur. POP hastalarında çoğunlukla üriner ve defekasyon semptomları da eşlik ettiğinden, hasta anamnezinin de büyük önemi vardır. Öte yandan asemptomatik POP tedavi gerektirmeyebilir (Öneri Derece 2C)

POP Klasifikasyonu

Prolapsusun şiddeti, tarihsel olarak klinisyenler arasında standardize edilemeyen ve kesinlik taşımayan sınıflandırma sistemleri kullanılarak sınıflandırılmışlardır. 1996 yılında, Pelvik organ Kantitasyon Sistemi (POP-Q) literature sunulmuş ve sonrasında standart sınıflandırma sistemi haline gelmiştir (Brubaker& Norton, 1996). POP-Q klasifikasyonu, POP'u tanımlamak için kullanılan nesnel ve dokuya spesifik bir sınıflama sistemidir. Vajenin topografik bir haritasını oluşturmak için anterior, apical ve posterior vajinal prolapsusu temsil eden çeşitli noktaların kantitatif ölçümlerini içerir. Bu ölçümler daha sonrasında prolapsusun evresini belirlemek için kullanılır (Brubaker & Norton, 1996).



POP-Q Ölçümleri

Her nokta, vajinal duvar boyunca ölçülerek veya prolabe olan bir yapının en belirgin noktasını belirleyerek bulunur. Ölçüm daha sonra noktadan hymenal düzleme olan mesafeden alınır. Anterior ve posterior vajinal ölçümler birbirinden bağımsız olarak değerlendirilir (Walters, MD, 2007). Hymen ile ilişkili olarak vajende 6 nokta belirlenir. Hinenin proksimali (-) distali (+) değer olarak ölçülür.

- Anterior vajinal duvar noktaları

Aa noktası, anterior vajinal duvarın orta hattında, dış üretral meatusa 3 cm proksimal olarak bulunur ve yaklaşık olarak üretrovezikal birleşkeye yani mesane boynuna denk gelir. Aa noktasının kantitatif değeri, ön duvar prolapsusunun derecesine bağlı olarak, hymenall düzlemden -3 ila +3 cm arasında herhangi bir anterior vajinal duvara denk gelir.

Ba noktası, anterior vajinal duvarın herhangi bir bölümünün Aa noktası ile vajen cuff'I veya anterior vajinal forniks arasındaki en uzak konumudur. Prolapsus yoksa, Ba noktası tanım gereği -3 cm'dir. Total postisterektomi cuff prolapsusu olan bir kadında Ba, vajinal apeksi ile hymenalal düzlem arasındaki mesafeye eşit pozitif bir değere sahiptir. Bu nedenle Ba noktasının kantitatif değeri, büyük ölçümden (-3), hymenal halkanın ötesindeki en prolabe kısmına kadar değişebilir (+3 cm'i aşabilir).

Hymen ile ilişkili olarak belirlenen noktalar;

- Superior vajinal duvar noktaları

C noktası, serviksin en distal noktasıdır. Posthisterektomize hastalarda ise vajen cuff'ının en öndeki kısmıdır.

D noktası sadece serviksi olan kadınlarda ölçülür ve posterior forniksin en derin noktasıdır. Yaklaşık olarak uterosakral ligamanların posterior servikse inserte olduğu yere karşılık gelir. Bu noktanın ölçülmesi, uterosakral-kardinal ligament kompleksinin süspansiyon yetmezliği ile elongasyo kolli arasında ayrım yapmaya yarar. C noktası D noktasından (> 4 cm) daha pozitifse elongasyo kolli var demektir.

- Posterior vajinal duvar noktaları

Ap Noktası, posterior vajinal duvarın orta çizgisinde, posterior hymenin 3 cm proksimalinde bulunur. Ap noktasının kantitatif değeri,

posterior duvar prolapsusunun derecesine bağlı olarak, hymenal düzlemden -3 ila +3 cm arasındadır.

Bp Noktası, Ap noktası ile vajen cuff'ı veya posterior vajinal forniks arasındaki superior-posterior vajinal duvarın herhangi bir bölümünün en uzak pozisyonudur. Prolapsus yoksa, Bp tanımı gereği -3 cm'dir. Total histerektomize olan vajinal prolapsusu olan bir kadında Bp, vajinal apeks ile hymenal düzlem arasındaki mesafeye eşit pozitif bir değere sahiptir

Son olarak, üç ek ölçüm, litotomi pozisyonundaki bir inceleme perspektifinden prolapsusun koronal görünümünü verir.

Genital hiatus (gh), eksternal üretral meatusun ortasından posterior orta hat hymenal ringe kadar anterior-posterior düzlemde ölçülür.

Perineal body (pb), genital hitusun arka kenarından midanal açıklığa kadar ölçülür.

Total vajen uzunluğu (TVL), apeksin normale redüksiyonundan sonraki uzunluğudur.

POP-Q Evrelemesi

- **Evre 0** : POP yok. Aa, Ap, Ba ve Bp noktalarının tümü -3 cm'dir ve D noktası (uterus varsa) veya C (histerektomi sonrası) TVL'ye eşittir.
- **Evre 1**: Evre 0 için tam olarak gereklilikler karşılanamaz ancak prolapsus, hymenal seviyenin 1 cm proksimalindedir.
- **Evre 2** : POP'un en distal kısmı, hymenal hüzlem baz alındığında ≤1cm proksimali ve ≤1cm distali arasındadır.
- **Evre 3** : Prolapsusun en distal kısmı, hymenal düzeyin > 1 cm distalindedir ancak, TVL'nin cm cinsinden uzunluğundan 2 cm'den daha az değildir. Diğer bir deyişle, POP, hymenal düzleyin dışında 1 cm'den fazladır, ancak mümkün olan maksimum distal vajinadan 2 cm daha azdır.
- **Evre 4 :** Vajinanın toplam uzunluğunun versiyonu. POP (TVL-2) cm'ye kadar veya ötesine kadar uzanır.

KİMLERE CERRAHİ TEDAVİ

Kadınların %11 - %19'u 85 yaşına kadar POP veya üriner inkontinans nedeniyle ameliyat olacak ve bu kişilerin %30'u ek bir prosedüre daha ihtiyaç duyacaktır (Asante A ve ark, 2010). Semptomatik POP'lu hastalar

günlük hayatlarında rahatsızlık hissedebilirler ve ayrıca POP günlük aktivitelerde kısıtlılığa ve cinsel işlev bozukluğuna yol açabilir. POP cerrahisi, vajen apeksinin, ön ve arka vajinal duvarların rekonstüksiyonunun bir kombinasyonundan oluşur. POP'ta seçilecek cerrahi prosedür endikasyonu; prolapsusun anatomik bölgesi veya bölgeleri ile, eşlik eden inkontinans semptomlarının varlığı, hastanın komorbiditeleri ve hasta tercihi dahil olmak üzere multifaktöriyel olarak konulur Rutin jinekolojik muayene esnasında kadınların yaklaşık %40'ında evre 2 veya daha ileri düzeyde POP eşlik edebilir ve bunların belli bir kısmı asemptomatiktir (Ellerkmann RM ve ark, 2001). Cerrahi onarım için adaylar, semptomatik POP'u olan adaylar, başarısız oerasyon hikayesi olan adaylar ve konservatif izlemi kabul etmeyen hastalardır.

Semptomatik POP

POP cerrahisi nadir istisnai durumlar dışında semptomatik hastalarda tercih edilmelidir. Asemptomatik hastalarda gerçekleştirilecek cerrahi ek komorbiditeleri de yanında getirebilir.

POP Semptomları

- Pelvik bası hissi
- Vajinal şişkinlik hissi
- Defekasyon yaparken güçlük
- Splitleme: idrar yapmak için veya defekasyon için hastanın parmağı ile vajenine bası uygulaması
- POP nedeniyle oluşan kronik akıntı veya ülserasyon
- POP nedeniyle günlük aktivitelerde kısıtlılık
- POP nedeniyle cinsel işlev bozukluğu
- POP nedeniyle egzersiz kısıtlılığı

Hastaların başka bir benign pelvik endikasyon nedeniyle (ör: vajinal histerektomi, SUI cerrahisi) operasyonları planlandığında, bazı operatörler, ileride hastanın sonraki operasyon ihtiyacını önlemek amacıyla, endikasyonlarına POP cerrahisini de eklerler. Bu uygulama POP ilerleyeceği varsayımına dayanmaktadır. Bu yaklaşım cerrahlar ve hastalar için anlamlı olabilse de, kanıta dayalı değildir ve cerrahi morbiditeyi arttırabileceği akılda tutulmalıdır. Öte yandan, premenopozal duruma ek olarak, POP'un

ilerlemesi için risk faktörleri arasında obezite ve histerektomi bulunur (Dällenbach P. ve ark, 2007). Dolayısıyla, pelvik cerrahi sırasında asemptomatik kadınlar için POP onarımı, ilerlemiş prolapsusu (evre 3 veya 4) veya prolapsus ilerlemesi için risk faktörleri (örneğin, eşlik eden histerektomi, premenopozal durum, obezite) olan kadınlarda makul bir seçenektir Öneri Derecesi 2B).

Konservatif tedaviye rağmen semptomları azalan veya kalıcı semptomları olan hastalar

Pop'un birinci basamak yönetimi konservatif tedavidir. Peserler vajinaya yerleştirilen ve pelvik organları destekleyen silikon cihazlardır. Pelvik taban kası egzersizi başka bir konservatif tedavi seçeneğidir. Prolapsus tipik olarak kronik bir sorundur ve başarılı ameliyat sürekli bakım gerektirmediğinden birçok kadın nihayetinde ameliyatı konservatif tedaviye tercih ederler. Dolayısıyla, pesser kullanıp fayda gören hastaların yaklaşık yarısı 2 yıl içerisinde presser kullanımını bırakmaktadırlar (van der Vaart LR ve ark, 2022).

Aile planlamasını tamamlayan hastalar

Gebelik ve özellikle normal vajinal doğum sürecinde pelvik taban destek yapıları zedelenmektedir. Dolayısıyla bir çok operator, hastaların gebelik planlamaları tamamlanana kadar cerrahi tedaviyi ertelemeyi önermektedirler.

Hasta yaşı

Genç hastaların prolapsus nüksü riski daha yüksektir, ancak yaşlı kadınlara kıyasla operasyona bağlı morbidite riskleri daha düşüktür (Diez-Itza I ve ark., 2007). Dolayısıyla, özellikle genç hastalar için, daha yüksek etkinliğe sahip prosedürlerin seçilmesinin daha yüksek risk pahasına seçilebileceği anlamaları gelir (örneğin, vajinal sakrospinöz ligament süspansiyonu yerine abdominal sakrokolpopeksi) (Whiteside JL ve ark., 2004).

Obezite

Obezite yeni başlayan ve tekrarlayan POP için bir risk faktörü olmasına ragmen (Diez-Itza I ve ark., 2007), obezite, apikal prolapsus cerrahi başarısını etkileyen bir faktör değildir (Bradley CS ve ark., 2008).

KAYNAKLAR

Asante A, Whiteman MK, Kulkarni A, et al. Elective oophorectomy in the United States: trends and in-hospital complications, 1998-2006. Obstet Gynecol 2010; 116:1088.

Bradley CS, Kenton KS, Richter HE, et al. Obesity and outcomes after sacrocolpopexy. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:690.e1.

Brubaker L, Norton P. (1996). Current clinical nomenclature for description of pelvic organ prolapse. J Pelvic Surg; 2:257.

Dällenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Dubuisson JB, Boulvain M. Risk factors for pelvic organ prolapse repair after hysterectomy. Obstet Gynecol 2007; 110:625.

Diez-Itza I, Aizpitarte I, Becerro A. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007; 18:1317.

Diez-Itza I, Aizpitarte I, Becerro A. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007; 18:1317.

Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, et al. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1332.

Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. (2013). Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev; :CD004014.

van der Vaart LR, Vollebregt A, Milani AL, et al. Effect of Pessary vs Surgery on Patient-Reported Improvement in Patients With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 328:2312.

Walters, MD. Description and classification of lower urinary tract dysfunction and pelvic organ prolapse. In: Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery, 3rd ed, Walters, MD, Karram MM (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.58.

Whiteside JL, Weber AM, Meyn LA, Walters MD. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1533.

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hayal UZELLİ ŞİMŞEK

- Kurum Bilgisi: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi: Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kocaeli/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-1197-1326
- Mail: jinekolog.dr@hotmail.com

GİRİŞ

Preeklampsi, daha önce normotansif olan bir hastada, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri yokluğunda yeni başlayan hipertansiyon ve önemli end-organ disfonksiyonu ile karakterize, genellikle 20. gebelik haftasından sonra veya postpartum ortaya çıkan multisistemik ilerleyici bir hastalıktır (Visintin ve ark., 2010; ACOG, a2020; Magee ve ark., 2022).

Preeklampsi hem gebe hem de fetüs için morbidite ve mortaliteyi artıran ve tüm gebeliklerin %2 - 8'ini etkileyen ciddi bir gebelik komplikasyonudur (Armaly ve ark., 2018). Ayrıca preeklampsi hemen her zaman doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde gerilemesine rağmen, etkilenen bireylerde postpartum dönemde de yaşam boyu kardiyovasküler ve nörolojik hastalık riskini artırmaktadır (Roberts, 2024; Ronzoni ve ark., 2025). Preeklampsinin patogenezi tam olarak anlaşılamasa da hem anormal plasentasyon hem de maternal sistemik vasküler disfonksiyon vardır. Çoğu (%90) olgu geç preterm (≥ 34 ila < 37 hafta), term veya postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. Genellikle iyi maternal, fetal ve yenidoğan sonuçlarına sahipse de ciddi maternal ve/veya perinatal morbidite veya mortalite meydana gelebilmektedir. Vakaların yaklaşık %10'u ise erken preterm (< 34 hafta) dönemde başlayıp daha şiddetli klinik bulgulara ve daha kötü maternal/fetal sonuçlara sahiptir (Armaly ve ark., 2018; Yang ve ark., 2024). Klinik özellik olarak örtüşen bu iki fenotipin farklı patofizyolojilere sahip olduğu varsayılmıştır (Visintin ve ark., 2010).

Tanı

Preeklampsi

Bu tanının konulabilmesi için daha önce normotansif bir gebede 20. gebelik haftasından sonra, en az 4 saat arayla ve en az 2 kez, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olmasına ek olarak yeni başlamış olmak kaydıyla aşağıdaki belirtilerden en az birinin hipertansiyona eşlik etmesi gerekmektedir (ACOG, a2020; Magee ve ark., 2022):

- Proteinüri: 24 saatlik idrarda ≥ 0,3 g proteinüri veya rastgele bir idrar örneğinde protein/kreatinin oranı ≥ 0,3 (30 mg/mmol) veya dipstick ile ≥ 2+ proteinüri varlığı;

- Trombositopeni: Platelet sayısının < 100,000/microL olması;

- Kreatinin yüksekliği: Serum kreatinin > 1,1 mg/dL veya başka bir böbrek hastalığı yokken kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması;

- Karaciğer transaminazları: Normal konsantrasyonların (yerel laboratuvar için) üst sınırının en az 2 katına çıkması;

- Pulmoner ödem varlığı;

- Baş ağrısı: Alternatif tanılarla açıklanamayan, yeni başlayan, persiste eden ve rutinde kullanılan ağrı kesici dozlarına yanıt vermeyen baş ağrısı varlığı. Analjeziğe cevap vermesi halinde preeklampsi tanısı elenmemektedir;

- Görsel semptomlar: Bulanık görme, yanıp sönen ışık veya kıvılcımlar, skotom varlığı (normal görüş alanıyla çevrili kısmen azalmış veya tamamen kaybolmuş bir görüş alanıyla karakterize bir görme alanı kusuru).

Ancak antihipertansif kullanmayan bir gebede sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması halinde dakikalar içerisinde bu değerlerin doğrulanması direkt olarak 'ağır' preeklampsi tanısı için yeterlidir (ACOG, a2020; Magee ve ark., 2022).

Ağır Preeklampsi

Ağır preeklampsi tanısı ise, şiddetli hipertansiyon ve/veya şiddetli end-organ disfonksiyonunun spesifik semptomları veya belirtilerin varlığı ile konmaktadır. Bu tanıyı koyabilmek için hali hazırda preeklampsi tanısı almış bir gebede aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesinin eklenmesi gerekmektedir (ACOG, a2020):

- Tansiyonda şiddetli bir yükseliş olması: Hasta yatak istirahatindeyken en az 4 saat arayla olmak üzere 2 kez sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması;

- Nörolojik fonksiyon bozukluğu belirtileri: a) Yeni başlangıçlı serebral veya görsel bozukluk (fotopsi, skotom, kortikal körlük, retina vazospazmı) ve/veya b) şiddetli başağrısı (güçten düşüren, 'daha önce hiç yaşamadığı kadar kötü bir baş ağrısı' veya parasetamol analjezisine rağmen devam eden, ilerleyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan baş ağrısı);

- Trombositopeni: Platelet sayısının < 100,000/microL olması;

- Böbrek fonksiyon bozukluğu: Serum kreatinin > 1,1 mg/dL ve/veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması;

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu: Başka bir tanı ile açıklanamayan, serum transaminaz konsantrasyonunun normal üst sınırının >2 katı olması ve/veya medikal tedaviye yanıt vermeyen ve şiddetli, kalıcı sağ üst kadran veya epigastrik ağrı varlığı;

- Pulmoner ödem varlığı.

Süperempoze Preeklampsi

Gebelikten veya gebeliğin 20. haftasından önce en az 2 kez yüksek tansiyon ölçülmesi ya da daha önceki doğumdan sonra 12 haftadan uzun süren tansiyon yüksekliği yani kronik hipertansiyonu olan bir gebede preeklampsi kriterleri eklendiğinde bu tanı konabilmektedir. Bu kronik hipertansiyon primer veya sekonder sebepli olabilir. Kronik hipertansiyonu olan gebede özellikle aniden kötüleşen veya dirençli hipertansiyona ek olarak, yeni başlayan proteinüri veya proteinüride ani artış ve/veya gebeliğin 20. haftasından sonra ya da postpartum dönemdeki önemli yeni oluşmuş end-organ disfonksiyonu ile karakterizedir (Magee ve ark., 2022).

HELLP Sendromu (Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri, Trombositopeni)

Hastaların çoğunda hipertansiyon (%82 - 88) (başlangıçta bazen yüksekliği hafif olabilir) ve/veya proteinüri (%86 - 100) vardır. Hipertansiyon, nörolojik ve/veya böbrek disfonksiyonu mevcut olabilir. Nadir hastalarda bunların hiçbirinin olmayabileceği unutulmamalıdır. Şüphe durumunda HELLP tanısı koymadan önce benzer laboratuvar anormallikleriyle ilişkili diğer tanılar dışlanmalıdır (Sibai, a2004).

Eklampsi

Preeklampsi veya gebelik hipertansiyonu olan bir hastada yeni başlayan, yaygın, genellikle tonik-klonik özellikte olan nöbet veya komanın ortaya çıkmasını açıklayabilecek diğer nörolojik durumların yokluğunda düşünülmelidir Sistematik bir incelemede, en sık görülen öncül semptom ve belirtiler belirtilmiştir (Berhan & Berhan, 2015): %75 Hipertansiyon; %66 kalıcı frontal veya oksipital baş ağrıları veya gök gürültüsü baş ağrıları; %27 skotom, görme kaybı (kortikal körlük), bulanık görme, diplopi, görme alanı kusurları; %25 sağ üst kadran veya epigastrik ağrı; ve %25 hastanın öncesinde asemptomatik olabileceği unutulmamalıdır. En az 3 - 5 dakika süren fetal bradikardi, nöbet sırasında ve hemen sonrasında yaygın izlenir. Maternal ve fetal resüsitatif müdahalelere rağmen 10-15 dakikadan uzun süren sık,

tekrarlayan bradikardilerle güven vermeyen bir paternin olması, gizli bir plasental ablasyon olasılığını düşündürmelidir (Sibai, 2005).

Preeklampsi ve eklampsiyi birbirinden ayrı düşünmek yanlış olacaktır, Risk faktörleri, gebeliğin 20. haftası ve sonrasında oluşma olasılıkları, yönetimleri farklı değildir (Vousden ve ark., 2019).

Yönetim

Yeni başlayan hipertansiyonu olan veya 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu kötüleşen veya preeklampsinin diğer olası klinik belirtileri olan tüm gebe hastalar hastalık açısından derhal incelenmelidir. Yukarıdaki tanı kriterleri sorgulanmalı, tansiyon ölçülmeli, ek olarak ultrasonografi ve tokokardiyogram ile gebeliğin ve fetüsün iyilik hali değerlendirilmelidir. Fetal büyümeyi ve amniyotik sıvı hacmini değerlendirmek önemlidir. Fetal büyüme kısıtlılığı preeklampsinin ilk belirtisi olabilir ve genellikle şiddetli uteroplasental yetersizliğin bir işaretidir. Fetal büyüme kısıtlamasından şüpheleniliyorsa, umblikal arter Doppler velosimetri endekslerinin değerlendirilmesi perinatal ölümü önlemek için doğum zamanlamasını optimize etmeye yardımcı olacaktır (Alfirevic ve ark., 2010).

Tanı doğum öncesi konulursa, hastalığın çözülmesine yol açacak tek müdahale doğumdur, ancak doğum zamanlaması, gebelik yaşı, hastalığın şiddeti, anne ve fetüsün durumu gibi faktörlere bağlıdır. Doğum, doğru bir şekilde tahmin edilemeyen ve aniden ortaya çıkabilen ciddi maternal komplikasyonların (örn. felç, karaciğer rüptürü, akut böbrek hasarı, pulmoner ödem, eklampsi, trombositopeniye bağlı aşırı kanama, miyokard enfarktüsü, akut solunum sıkıntısı sendromu, retina hasarı veya plasenta dekolmanı) riskini ve intrauterin gelişme geriliği, ölüm gibi fetal komplikasyon riskini en aza indirecektir. Ağır preeklampsi ve eklampsi tanısı varlığında hafta gözetmeksizin tedavi doğumdur. Ağır olmayan preeklampside ise haftasına göre işlem yapılmalıdır (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010; ACOG, b2020).

≥37+0 Haftalık (Term) Gebelik

Ağır olmayan preeklampsi tanısı olsa bile doğum endikedir (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010; ACOG, a2020; ACOG, b2020). Yapılan bir çalışmada bu yönetim ile gebenin indüklenmesi sonucunda maternal mortalite ve morbiditeyi (eklampsi, HELLP sendromu, pulmoner ödem, tromboembolik hastalık, plasenta dekolmanı), şiddetli hastalığa ilerlemeyi (sistolik kan basıncı ≥ 170 mmHg

ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg, proteinüri ≥ 24 saatte 5 g), majör doğum sonrası kanama, hatta sezaryen doğum oranını azalttığı belirtildi (%14'e karşı %19; RR 0,75, %95 CI 0,55-1,04) (Koopmans ve ark., 2009).

≥34+0 Haftalık Gebelik (34+0 ila 36+6)

Ağır preeklampsi geliştiğinde doğum endikedir ve genellikle yenidoğanlarda iyi bir prognoz vardır (ACOG, b2020).

Ağır olmayan preeklampsi ve stabil bir anne ve fetüs varlığında yönetim tartışmalıdır. Bekleme yönetimi ciddi maternal risklerle ilişkilendirilebilse de tam olarak bilgilendirilmiş hastalarda 37 + 0 haftaya kadar ciddi bir olumsuz sonuç için maternal risk düşüktür ve 37 + 0 haftadaki doğumun daha erken yani geç preterm doğuma göre daha iyi neonatal sonuçları vardır. Bu nedenle planlanmış geç preterm doğumun (34 + 0 ila 36 + 6 hafta) planlanmış 37 + 0 hafta veya hemen sonrasında (erken term doğum) doğuma karşı riskleri ve faydaları tartışıldıktan sonra, doğum zamanlaması için ortak bir karar verilmelidir. Bekleme yönetiminde maternal kardiyovasküler sağlığın kötüleşmediği gösterilmektedir. Hemen doğurtulan ile beklenen grup arasındaki bebeklerin 2 yıllık takibi sonucunda da nörogelişimsel değerlendirmenin normal aralıkta olduğu gösterilmiştir. Planlı erken doğumun maternal morbidite riskini azaltırken perinatal morbidite/mortalite riskini artırdığı ancak bunun kısa vadeli neonatal solunum yolu morbiditesinden kaynaklandığı ifade edilmiştir (Beardmore-Gray ve ark., 2022).

<34+0 Haftalık Gebelik

Bu haftalardaki gebelerde doğum endikasyonları şunlardır:

- Maternal ve/veya fetal durumun stabil olmadığı gebelikler;

- Yenidoğan yaşayabilirliğinin alt sınırındaki gebelik yaşına (yaklaşık 23 hafta) ulaşmamış previabl gebelikler;

- Doğum eylemi başlamış veya doğum eylemi olmadan aktif su gelişi tespit edilmiş gebelikler.

Bu ortamlarda gebeliği uzatmaya çalışmak anne ve fetüsü nispeten küçük potansiyel faydalarla önemli bir riske sokar; bu nedenle doğum tercih edilir. Bu durumların dışında bekleme yönetimi uygundur (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010; ACOG, b2020).

Bekleme (Takip) Yönetimi

Preeklampsi tanısı ile takip kararı verildiğinde maternal izleme, hastalığın ciddiyetini ve ilerleme hızını belirlemek için önemlidir. Hastaneye yatış, bu değerlendirmeleri yapmak için yararlıdır ve hasta hızla kötüleşirse acil müdahaleyi kolaylaştıracaktır. Ayaktan tedavi ve takip yapılabilecek hastalar için şartlar sorgulanmalıdır. Hastaneye yakın ikamet etmeli ve beklenmedik olumsuz bir durumda evde yardımcı olabilecek birinin her zaman yanında bulunması ve yardımcı olabilecek fiziksel ve bilişsel kapasitede olduğundan emin olunmalıdır. Hastaneye geliş için ambulans çağırabilecek, araç kullanabilecek özellikte olmalıdır. İyi bilgilendirilmiş olmalı ve hastalığının şiddetlendiğini gösteren belirtileri olduğunda ki bunlar hastaya anlatılmalıdır, sağlık hizmeti sunucularına hızla ulaşmasının neden önemli olduğunu anlaması sağlanmalıdır. Evde günde en az 2 kez tansiyon ölçmesi, kaydetmesi ve haftada 2 kez fetal izlem ve kan testleri için hastaneye gidebilmelidir. Tansiyon cihazını doğru kullandığından emin olunmalıdır. Bu durumlardan herhangi birine 'hayır' diyor ise hastanede takip daha güvenli olacaktır.

Fiziksel aktivite tansiyonun yükselmesine sebep olabileceğinden yatak istirahati önerilmelidir. Ancak sıkı bir yatak istirahati önerilmez. Mümkünse sol yana yatmak fetal gelişim açısından önemli olduğundan önerilebilir. Dinlenmenin preeklampsi seyrini etkilemeyeceği bilinmelidir (Gordon ve ark., 2015).

Bekleme yönetimi esnasında evde ve/veya hastanede tansiyon takibi günde en az 2 kez yapılmalıdır. Bir meta-analizde, evde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hastanede ölçülen değerlerden sırayla ortalama 4 mmHg ve 3 mmHg daha düşük ölçülmüştür (Tran ve ark., 2021). Önerilen günlük alımın altında sodyum kısıtlaması ve diüretiklerin rutin tedavide hiçbir rolü yoktur. Doğum yapmamış hastalarda diüretik uygulaması yalnızca pulmoner ödem tedavisi için endikedir, ancak bu ilaçlar doğum sonrası kullanılması daha uygundur (Mattar & Sibai, 1999).

Şiddetli olmayan hipertansiyonu (< 160/110 mmHg) kontrol etmek için antihipertansif ilaçların kullanımı hastalığın seyrini değiştirmez, perinatal morbidite veya mortaliteyi azaltmaz, ancak şiddetli hipertansiyon ve onun komplikasyonlarını (beyin kanaması, dekolman) engelleyebilir. Genellikle bu değerlerde olan ancak kronik olmayan hipertansiyon için tedavi önerilmese de doğum beklenmesi haftalarca planlanıyorsa tedavi başlanması uygun olabilmektedir.

- 150 – 159 / 100 – 109 mmHg arası değerlerde eğer doğum planlaması 24 saati geçecek ise antihipertansif başlanmalıdır (Poon ve ark., 2021; von Dadelszen ve ark., 2023).

- 140 – 149 / 90 – 99 mmHg arası değerlerde antihipertansif vermenin ağır preeklampsinin başlangıcını işaret edebilecek tansiyon yükselmesinin maskelenebileceği ve bunun da tanı gecikmesine yol açabileceği düşüncesiyle tedavi verilmese de eğer doğum planlaması birkaç gün veya haftayı geçecek ise antihipertansif başlanmalıdır (Poon ve ark., 2021).

Şiddetli hipertansiyon (≥ 160 / 110mmHg) tespiti daha fazla değerlendirme ve tedavi için derhal hastaneye yatırılmayı gerektirir. Antihipertansif tedavi inmeyi ve olası plasenta dekolmanını önlemek için mümkün olan en kısa sürede (ideal olarak 30 - 60 dakika içinde) başlatılmalıdır (ACOG, b2020). Ancak kan basıncının güvenli seviyelere getirilmesinin ne kadar hızlı olması gerektiği tartışmalıdır Agresif antihipertansif tedavi ile tansiyon, doku perfüzyonunun otoregülasyonla sürdürülebileceği aralığın altına düşerse, serebral veya miyokardiyal iskemi veya enfarktüs indüklenebilir, uteroplasental perfüzyonu azaltılabilir. Hedef tansiyona ulaşıldıktan sonra, yakından izlem devam etmelidir (Visintin ve ark., 2010).

Laboratuvar olarak 2 haftada bir bakılacak tahliller ağır olmayan preeklampsi için trombosit, transaminazlar ve kreatinindir. Hastalığın ilerlediği düşünülüyorsa daha sık bakılabilir. Ek olarak yükselen hematokrit, intravasküler hacmin daraldığını yani daha şiddetli hastalığa ilerlemeyi gösteren hemokonsantrasyonun bir işareti olabilirken, düşen bir hematokrit ise hemoliz belirtisi olabilir; ancak, yükselmiş bir serum indirekt bilirubin ve/veya laktat dehidrogenaz konsantrasyonu hemoliz için daha iyi bir belirteçtir. Hemoliz, kan yaymasında şistositler ve miğfer hücreleri gözlemlenerek doğrulanabilir (ACOG, a2020).

Çoğu klinik çalışma, preeklampside proteinüri oranının veya miktarının maternal veya perinatal sonuçları etkilemediğini göstermiştir. Bu nedenle 300 mg / 24 saat veya rastgele idrar protein/kreatinin oranı ≥ 0,3 mg/mg eşiği karşılandığında tekrarlanan idrar testlerinin anlamı yoktur (Lindheimer & Kanter, 2010; von Dadelszen ve ark., 2021; Hall ve ark., 2002).

Doğum Yönetimi

Doğum kararı

Doğum kararı verildiğinde doğum şekli standart obstetrik endikasyonlara dayanmaktadır. Serviks uygun değilse indüksiyondan önce servikal olgunlaştırıcı ajanlar kullanılabilir. İndüksiyon, 34. gebelik haftasından önce bile vajinal doğum için bir olasılık sağlar, ancak uzun süreli doğum indüksiyonu ve başarı olasılığı düşük indüksiyonlardan kaçınmak lazımdır. Örneğin, < 32 gebelik haftasında, ağır preeklampsili nullipar bir hastaya, anormal intrapartum fetal kalp hızı izlemelerinin nispeten yüksek sıklığı ve başarılı bir vajinal doğum olasılığının düşük olması göz önüne alındığında sezaryen doğum önerebiliriz (Sibai, 2003; Coviello ve ark., 2019). Preeklampsili <34+0 haftalık gebeler için betametazon endikedir.

İzlem Sıklığı

Doğum sırasında sürekli olarak maternal ve fetal izlem, kötüleşen hipertansiyonu, maternal karaciğer, böbrek, kardiyopulmoner, nörolojik veya hematolojik fonksiyonları, plasenta dekolmanını veya anormal fetal kalp hızını belirlemek için doğum sırasında endikedir. Ağır preeklampsi durumunda oksijen satürasyonu, nabız oksimetresi ile invaziv olmayan bir şekilde izlenebilir ve sürekli olarak düşükse (oksihemoglobin satürasyonu < %95), ek oksijen verilmeli ve hasta pulmoner ödem ve kardiyomiyopati açısından değerlendirilmelidir. Bunun için elektrokardiyogram, akciğer radyografisi, ekokardiyogram ve/veya plazma beyin natriüretik peptidi (BNP) bakılabilir (ACOG, b2020).

Sıvı Yönetimi

Preeklampsi hastalarında sıvı yönetiminde ideal yaklaşım, farklı stratejileri karşılaştıran birkaç randomize çalışmanın meta-analizine rağmen belirsizdir (Pretorius ve ark., 2018). Sıvı dengesi (aldığı-çıkardığı sıvılar) aşırı sıvı uygulamasından kaçınmak için yakından izlenmelidir. Çünkü özellikle ağır preeklampsi hastaları, pulmoner ödem ve önemli üçüncü aralık sıvı kaybı açısından riski altındadır. Yaklaşık 80 mL/saatte dengeli bir tuz veya izotonik idame infüzyonu, herhangi bir oral alıma izin verilmeyen ve kanama gibi devam eden anormal sıvı kaybı olmayan bir hasta için genellikle yeterlidir. Orta düzeyde yaklaşık 300 mL/saatte bir sıvı bolusuna yanıt vermeyen oligüri, böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu tür hastalarda, idame infüzyon

hızının ayarlanması önemlidir, aksi takdirde iatrojenik pulmoner ödem oluşabilir (Anthony & Schoeman, 2013).

Tansiyon Takibi

Şiddetli hipertansiyon 15 dakika içinde tekrar bir ölçümle doğrulandığında inme, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonları önlemek için derhal (30 ila 60 dakika içinde) tedavi edilmelidir. Seçenekler arasında intravenöz labetalol (astım veya kalp hızı < 50 atım/dakika olan hastalarda kaçınılmalı) veya hidralazin veya daha az yaygın olarak intravenöz nikardipin veya oral nifedipin bulunmaktadır (Bernstein ve ark., 2017; ACOG, a2020).

Nörogörüntüleme

Ağır preeklampsi ile ilişkili semptomları olan hastaların çoğu antihipertansif ve analjezik ilaçlara yanıt verir. Sürekli baş ağrısı veya nörolojik semptomları olan hastalar için nöroloji konsültasyonu istenmeli ve kraniyal görüntüleme endikasyonları açısından ortak kararlar alınmalıdır. Genel olarak, kalıcı fokal santral sinir sistemi semptomları veya bulguları olan ve atipik eklamptik nöbet geçiren (örneğin 10 dakikadan uzun süren, magnezyum sülfat nöbet profilaksisi sırasında ortaya çıkan veya tekrarlayan) hastalarda nörogörüntüleme uygulanmaktadır (Lapalme-Remis & Nguyen, 2022).

Eklampsi (Nöbet) Proflaksisi

Ağır preeklampsili tüm hastalara, magnezyum sülfat uygulamasının eklampsi geliştirme riskini azalttığını gösteren randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak doğum sırasında ve doğum sonrası nöbet profilaksisi uygulanmalıdır. On binden fazla hastayı kapsayan ve hastalığın şiddetine göre sonuçları değerlendiren en büyük randomize plasebo kontrollü çalışma olan MAGPIE çalışmasında (eklampsiyi önleme amaçlı magnezyum sülfat çalışması) ağır olan ve olmayan preeklampsi hastalarında magnezyum tedavisi alınan grupta eklampsi sıklığının düşük olduğu tespit edilmiştir. Plasenta dekolmanı ve anne ölüm riski de azalmıştır (Altman ve ark., 2002).

Mevcut kanıtlar belirli bir yaklaşımın üstünlüğünü desteklemediğinden, optimal magnezyum rejimi, ne zaman başlatılması ve sonlandırılması gerektiği veya uygulama yolu konusunda bir fikir birliği yoktur (Diaz ve ark.,2023). Nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat genellikle doğum veya indüksiyon ya da sezaryenin başlangıcında ve doğum süresi boyunca başlatılabilmektedir (Bernstein ve ark., 2017; Lapalme-Remis & Nguyen,

2022; Roberts, 2024). Stabil antepartum hastalara uygulanmasa da ağır preeklampside bekleme yönetimi için değerlendirilirken verilebilmektedir (Sibai, b2004; ACOG, b2020).

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda en yaygın magnezyum sülfat rejimi; yükleme dozu 15 - 20 dakika boyunca intravenöz olarak %10'luk bir çözeltiden 4 - 6 g, ardından sürekli infüzyon olarak saatte 1 - 2 g şeklindedir (Sibai, b2004; Alexander ve ark., 2006; ACOG, b2020). Altı g'dan daha düşük yükleme dozlarının subterapötik magnezyum seviyelerine (4,5 mg / dL'den düşük) neden olma olasılığı daha yüksektir, bu obez, özellikle de vücut kitle indeksi ≥40 kg/m2 olanlarda terapötik seviyesine ulaşmak için gereken süreyi arttıracaktır. Terapötik aralık 4,8 - 8,4 mg / dL'dir. (Alexander ve ark., 2006).

Magnezyum böbrekler tarafından atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalar, dağılım hacimleri değişmediği için standart bir yükleme dozu, ancak azaltılmış bir idame dozu almalıdır. Hafif böbrek yetmezliği (serum kreatinin 1,0 - 1,5 mg / dL veya oligüri (dört saatten uzun süre saatte 30 mL'den az idrar çıkışı) olan hastalar için 4 ila 6 g'lık bir yükleme dozu ve ardından 1 g / saatlik bir idame dozu önerilmektedir (ACOG, b2020).

Ağır preeklampsi veya eklampsi hastalarında, genellikle doğumdan sonra 24 - 48 saat devam ederiz. Ağır olmayan preeklampside nöbet profilaksisi (kullanılıyorsa) 12 saat sonra güvenli bir şekilde kesilebilir. Genellikle doğumdan sonra 24 saat boyunca devam ettirilir (Sibai, b2004; ACOG, b2020).

Ancak unutulmamalıdır ki nöbet profilaksisi için verilen magnezyum sülfat hastalığın ilerlemesini engellememektedir. Ağır olmayan preeklampsili hastalarının yaklaşık %10 - 15'i, magnezyum sülfat profilaksisi alıp almamalarına bakılmaksızın ağır preeklampsi belirtileri/semptomları geliştireceği öngörülmüştür. İzole (proteinüri veya end-organ disfonksiyonu olmayan) gebelik hipertansiyonlu hastalarda nöbet riski %0,1'den az olduğundan nöbet profilaksisi uygulaması önerilmemektedir. Magnezyum sülfat, miyastenik krizi tetikleyebileceği için miyastenia gravisli hastalarda kontrendikedir (Livingston ve ark., 2003).

Ağır olmayan preeklampside nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin klinik kararın, her stratejinin risk-fayda dengesi göz önünde bulundurularak hekim veya kurum tarafından belirlenmesi gerektiği" görüşü belirtilmiştir (Altman ve ark., 2002; Livingston ve ark., 2003; ACOG, b2020).

Eklampsi (Nöbet) Tedavisi

Nöbet görüldüğünde, hava yolu açıklığını korumalı, aspirasyon önlenmeli, hasta sol tarafına yatırılmalıdır. Maternal hipoksi ve travmanın önlenmeli, oksijen verilmeli, şiddetli hipertansiyonu varsa antihipertansif hemen başlanmalı, nöbetlerin tekrarlaması magnezyum proflaksisi başlanarak önlenmeli, nöbet aktif olarak > 5 dakika sürmüşse nöbeti sonlandırmak için antiepileptik ilaçlar verilmeli ve doğum için gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır. Nöroloji konsültasyonu ve nörogörüntüleme endikedir. Antiepileptik ilaçlardan lorazepam 4 mg intravenöz, maksimum 2 mg / dakika hızında; nöbet devam ederse 3 - 5 dakikada tekrarlanabilir. Damar yolu erişimi sağlanamamışsa, genellikle intramüsküler olarak 10 mg midazolam etkilidir. Mümkün olan en kısa sürede 2 damar yolu açılmalıdır (Roberti ve ark., 2022).

Magnezyum toksisitesi

Bunun için klinik değerlendirme her 1 - 2 saatte bir serum magnezyum seviyesi ile magnezyum toksisitesi semptom ve belirtileri için sık sık yapılmalıdır. İdame dozu patellar refleks mevcut ise (refleks kaybı semptomatik hipermagnezeminin ilk belirtisidir), solunum sayısı dakikada 12'yi aştığında ve idrar çıkışı dört saat boyunca 100 mL'yi aştığında uygulanır veya devam ettirilir.

Magnezyum toksisitesinden şüpheleniliyorsa, idame dozu azaltılmalı veya kesilmeli ve magnezyum seviyesi kontrol edilmelidir. Serum seviyesi > 9,6 mg / dL (8 mEq / L) ise, infüzyon durdurulmalı ve serum magnezyum seviyeleri iki saatlik aralıklarla belirlenmelidir. Serum seviyesi < 8,4 mg / dL (7 mEq / L) olduğunda infüzyon daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir. Toksisite serum magnezyum konsantrasyonuyla ilişkilidir. Derin tendon reflekslerinin kaybı (7 ila 10 mEq/L), solunum felci 10 ila 13 mEq / L), kardiyak iletim >15 mEq / L), kardiyak arrest > 25 mEq / L'de meydana gelir. Bu durumlarda antidot olarak kalsiyum glukonat ve ek olarak furosemid uygulanabilmektedir (ACOG, b2020).

Trombositopeni Yönetimi

Trombositopeni nedeniyle kanama riskinin 50.000 / mikroL'nin altında olduğunda önemli ölçüde arttığı düşünülmektedir. Trombosit sayısı 20.000 / mikroL'nin üzerinde olduğu sürece, kanamayan hastalarda trombosit sayısını normalleştirmek için trombosit transfüzyonu kullanılmamalıdır. Ancak, trombositler, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanaması olan veya

ameliyat gibi yüksek riskli bir ortamda kanamayı önlemek için daha yüksek trombosit sayısına ihtiyaç duyan bir hastadan esirgenmemelidir.

Doğum yaparken (vajinal veya sezaryen) genellikle 50.000 / mikroL'den fazla trombosit sayısı güvenli kabul edilse bile, belirli bir trombosit eşiğine ulaşmak, doğum hazırlığı ve yönetiminde klinik yargının yerini tutmaz. Şiddetli preeklampsi ile ilişkili trombositopenisi olan ancak aşırı kanaması olmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonuna başlama kararını etkileyebilecek faktörler arasında hızla düşen trombosit sayısı, yakın zamanda antitrombosit ilaç kullanımı, eş zamanlı plasenta dekolmanı ve şiddetli hipertansiyon bulunur. Nöraksiyal anestezinin yerleştirilmesinden önceki minimum trombosit sayısı tartışmalıdır, Glukokortikoid (örneğin, metilprednizolon) preeklampsi hastalarında trombosit sayısını artırmak için etkili görünmemektedir, ancak mevcut veriler sınırlıdır (ACOG, 2016).

Analjezi ve anestezi

Nöraksiyel teknikler preeklampsi hastalarında genellikle güvenli ve etkilidir. Ancak 2 önemli endişe vardır: Azalmış intravasküler hacim ve sempatik blokajın birleşimi nedeniyle kan basıncında büyük bir düşüş potansiyeli ve şiddetli trombositopenisi olan hastalarda peridural hematom. Genel anesteziyle (sezaryen doğum için) ilişkili en büyük endişe ise, orofaringeal ödem nedeniyle zor veya başarısız entübasyon, entübasyon sırasında zararlı uyaranlara yanıt olarak kan basıncında geçici bir artış ve anestezi kaynaklı sistemik vasküler dirençteki azalmadan kaynaklanan hipotansiyondur. Bu anlamda anestezist tarafından hastanın erken değerlendirilmesi elzemdir (Wallace et al, 1995).

Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi

Preeklampsinin genel obstetrik popülasyona oranla daha yüksek bir VTE riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi hastalarının kanama komplikasyonları ve acil operatif doğum riski de yüksek olduğundan VTE profilaksisinin kullanımı; hematoloji ile konsülte ederek kişiye özel olmalıdır.

Postpartum Takip ve Tedavi

Doğum sonrası ilk 1 - 3 gün içinde end-organ disfonksiyonlarının gelişebileceği unutulmamalıdır. Doğum sonrası maternal izleme ve takip gebeyken nasıl yapıldıysa devam etmelidir; tansiyon, aldığı-çıkardığı dengesi,

magnezyum ile hemogram ile biyokimyasal değerlerin takibi gerekmektedir. Şiddetli hipertansiyon meydana gelirse antihipertansif verilmelidir.

Analjezik olarak gerektiğinde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar bazen hipertansiyonu şiddetlendirse de opioid analjeziklere göre tercih edilmelidir. Hem magnezyum hem de opioid analjezi alan doğum sonrası hastalarda kardiyopulmoner depresyon riski daha yüksektir (ACOG, b2020).

Taburculuk ve takip

Preeklampsi hastaları doğum sonrası ilk 72 saat boyunca hastanede veya evde kan basıncının sık sık izlenmesini ve kabul edilebilir bir aralıkta ise doğumdan 7 ila 10 gün sonra takip ziyaretinde kan basıncının ölçülmesini öneriyoruz (Steele ve ark., 2023). Doğum sonrası 72 saat boyunca ve tekrar doğum sonrası yaklaşık 7 ila 10 gün boyunca veya semptomları olan hastalarda daha erken günlük kan basıncı değerlendirmesi önerilmektedir. Preeklampsinin tüm belirti ve semptomları düzelene kadar sürekli takip gereklidir (ACOG, 2018).

Doğum Sonrası Tekrarlama

Ağır preeklampsi ile tekrar hastaneye yatırılan doğum sonrası hastalarda, ikinci bir magnezyum sülfat profilaksisi kürünün rolü vardır.

Doğum Sonrası Preeklampsi Başlangıcı Olan Hastaların Yönetimi

Bazı hastalara doğumdan sonra ilk kez preeklampsi tanısı konmaktadır. Baş ağrısı veya bulanık görme ile yeni başlayan şiddetli olmayan hipertansiyon veya ağır preeklampsinin diğer belirtileriyle veya belirtileri olmadan şiddetli hipertansiyon olanlara magnezyum sülfat uygulaması önerilmektedir. Antihipertansif tedavi, inmeyi önlemek için şiddetli hipertansiyonu olan hastalara uygulanır. Magnezyum sülfat genellikle ampirik olarak 24 saat boyunca devam ettirilir. Hastalığı 24 saat içinde klinik olarak iyileşmeye başlamamış hastalarda tedavi süresini 24 saate kadar uzatmak veya klinik olarak açıkça iyileşen hastalarda tedavi süresini kısaltmak makuldür (ACOG, 2018).

Uzun vadeli anne gözetimi de önemlidir çünkü preeklampsi öyküsü olan hastalar, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde kardiyovasküler hastalık geliştirme açısından daha yüksek risk altında oldukları unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

ACOG. (2018). ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. Obstet Gynecol. 131(5):e140-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000002633.

Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. (2006). Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. Obstet Gynecol. 108(4):826-32. doi: 10.1097/01.AOG.0000235721.88349.80.

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. (2010). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. (1):CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub2.

Altman D, Carroli G, Duley L, et al. (2002). Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 359(9321):1877-90. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08778-0.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. (2016). Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol. 128(3):e43-53. doi: 10.1097/AOG.0000000000001641.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). a(2020). Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). b(2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020; 135(6):e237-e260. Reaffirmed 2023. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.

Anthony J, Schoeman LK. (2013). Fluid management in pre-eclampsia. Obstet Med. 6(3):100-104. doi: 10.1177/1753495X13486896.

Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. (2018). Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. Front Physiol. 9:973. doi: 10.3389/fphys.2018.00973.

Beardmore-Gray A, Greenland M, Linsell L, et al. a(2022). Two-year follow-up of infant and maternal outcomes after planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): A randomised controlled trial. BJOG. 129(10):1654-1663. doi: 10.1111/1471-0528.17167.

Berhan Y, Berhan A. (2015). Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 41(6):831-42. doi: 10.1111/jog.12697.

Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, et al. (2017). National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol. 130(2):347-357. doi: 10.1097/AOG.0000000000002115. Erratum in: Obstet Gynecol. 2019 Jun;133(6):1288. doi: 10.1097/AOG.0000000000003292.

Coviello EM, Iqbal SN, Grantz KL, Huang CC, Landy HJ, Reddy UM. (2019). Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery. Am J Obstet Gynecol. 220(1):100.e1-100.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.027.

Diaz V, Long Q, Oladapo OT. (2023). Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 10;10(10):CD007388.

Gordon A, Raynes-Greenow C, Bond D, Morris J, Rawlinson W, Jeffery H. (2015). Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. Obstet Gynecol. 125(2):347-355. doi: 10.1097/AOG.0000000000000627.

Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. (2002). Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 77(1):1-6. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00008-5.

Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. (2009). Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet. 374(9694):979-988. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60736-4.

Lapalme-Remis S, Nguyen DK. (2022). Neuroimaging of Epilepsy. Continuum (Minneap Minn). 28(2):306-338. doi: 10.1212/CON.0000000000001080.

Lindheimer MD, Kanter D. (2010). Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. Obstet Gynecol. 115(2 Pt 1):365-375. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181cb9644.

Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. (2003). Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 101(2):217-20. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03053-3.

Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.

Mattar F, Sibai BM. (1999). Prevention of preeclampsia. Semin Perinatol. 23(1):58-64. doi: 10.1016/s0146-0005(99)80060-3.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. (2010). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy (1st). London: RCOG Press.

Poon LC, Magee LA, Verlohren S, et al. (2021). A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). Int J Gynaecol Obstet. 154 Suppl 1(Suppl 1):3-31. doi: 10.1002/ijgo.13763.

Pretorius T, van Rensburg G, Dyer RA, Biccard BM. (2018). The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Int J Obstet Anesth. 34:85-95. doi: 10.1016/j.ijoa.2017.12.004.

Roberti R, Rocca M, Iannone LF, et al. (2022). Status epilepticus in pregnancy: a literature review and a protocol proposal. Expert Rev Neurother. 22(4):301-312. doi: 10.1080/14737175.2022.2057224.

Roberts JM. (2024). Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 94:102480. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480.

Ronzoni S, Rashid S, Santoro A, et al. (2025). Preterm preeclampsia screening and prevention: a comprehensive approach to implementation in a real-world setting. BMC Pregnancy Childbirth. 25(1):32. doi: 10.1186/s12884-025-07154-6.

Sibai BM. (2003). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 102(1):181-92. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00475-7.

Sibai BM. a(2004). Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol. 103:981. doi: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.

Sibai BM. b(2004). Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol. 190(6):1520-6. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.057.

Sibai BM. (2005). Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol. 105(2):402-10. doi: 10.1097/01.AOG.0000152351.13671.99.

Steele DW, Adam GP, Saldanha IJ, et al. (2023). Postpartum Home Blood Pressure Monitoring: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 142(2):285-295. doi: 10.1097/AOG.0000000000005270.

Tran K, Padwal R, Khan N, Wright MD, Chan WS. (2021). Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Open. 9(2):E642-E650. doi: 10.9778/cmajo.20200099.

Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. (2010). Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. BMJ. 341:c2207. doi: 10.1136/bmj.c2207.

von Dadelszen P, Bone JN, Sandhu A, et al. (2023). Choosing blood pressure thresholds to inform pregnancy care in the community: An analysis of cluster trials. BJOG. 130(10):1275-1285. doi: 10.1111/1471-0528.17465.

von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. (2011). Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet. 377(9761):219-27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61351-7.

Vousden N, Lawley E, Seed PT, et al. (2019). Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. PLoS Med. 16:e1002775. doi: 10.1371/journal.pmed.1002775.

Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. (1995). Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 86(2):193-9. doi: 10.1016/0029-7844(95)00139-i.

Yang M, Wang M, Li N. 2024). Advances in pathogenesis of preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 309(5):1815-1823. doi: 10.1007/s00404-024-07393-6.

SEZARYENDE GENEL ANESTEZİ UYGULAMASI VE GÜNCEL YAKLAŞIM

Elif Kübra KOÇ

- Kurum Bilgisi: Şebinkarahisar Devlet Hastanesi, Giresun/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4961-8357
- Mail: elifkubrakoc@gmail.com

1. Sezaryenin Tarihçesi

Sezaryen, bebeğin doğum kanalından geçmesini engelleyen durumlar başta olmak üzere, çeşitli tıbbi endikasyonlar nedeniyle fetüsün uterus duvarı kesilerek doğurtulmasını sağlayan cerrahi bir doğum yöntemidir (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2020). Günümüzde sezaryen doğum oranları, tıbbi gereklilikler ve hasta tercihleri doğrultusunda artış göstermektedir (World Health Organization [WHO], 2021).

Sezaryen cerrahisinin kökeni antik çağlara kadar uzanmaktadır. Tarihsel kayıtlar, Romalıların ölü anne karnından bebeği çıkarmak için bu yöntemi kullandığını göstermektedir (Todman, 2007). Modern sezaryen ameliyatı ise 19. yüzyılın sonlarına doğru aseptik cerrahi prensiplerinin gelişmesiyle daha güvenli hale gelmiş ve maternal mortalite oranlarında önemli bir azalma sağlamıştır (Sewell, 1993).

2. Gebelikte Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler

2.1. Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri

Gebelik sürecinde kardiyovasküler sistemde ciddi fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Plazma hacmi gebeliğin 6. haftasından itibaren artmaya başlar ve gebeliğin üçüncü trimesterinde %40-50 oranında artış gösterir (Purdy et al., 2019).

Kalp debisi gebelik sürecinde yaklaşık %30-50 oranında artar ve bu artışın büyük bir kısmı ilk iki trimesterde meydana gelir (Robson et al., 1989). Bu durum, kalp atım hızındaki %10-20'lik artış ve stroke volume artışı ile yakından ilişkilidir (Thornburg et al., 2016).

Sistemik vasküler dirençte azalma meydana gelir ve bu durum, progesteronun vazodilatör etkisi ve plasental dolaşımın genişlemesi ile ilişkilidir (Mahendru et al., 2014). Bu duruma sekonder olarak, kan basıncı gebeliğin ilk yarısında düşer ancak üçüncü trimesterde gebelik öncesi seviyelerine geri dönebilir (Gallery et al., 1979).

Venöz dönüş ve alt ekstremite venlerinde basınç artışı, uterusun büyümesi ve vena cava inferior üzerine baskı yapması nedeniyle artar, bu da gebelerde ortostatik hipotansiyona ve vena kava sendromuna yol açabilir (Silversides & Colman, 2007).

Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelikte meydana gelen kardiyovasküler değişiklikler, anestezi yönetimi açısından önemli klinik sonuçlar doğurur. Artan kardiyak output ve azalan sistemik vasküler direnç, anestezi indüksiyonu sırasında hipotansiyon riskini artırır; bu nedenle uygun sıvı yönetimi ve vazopressör kullanımı gerekebilir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020). Ayrıca, vena cava inferior basısı nedeniyle supin pozisyonda venöz dönüş azalabilir ve bu durum ciddi hipotansiyona yol açabileceğinden, sol lateral dekübit pozisyonu tercih edilmelidir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020).

2.2. Solunum Sistemi Değişiklikleri

Gebelik süresi boyunca solunum sistemi, hem mekanik hem de kimyasal adaptasyonlar geçirir. Progesteronun solunum merkezine olan uyarıcı etkisi nedeniyle solunum hızı genellikle sabit kalırken, tidal volüm yaklaşık %30-50 oranında artar ve buna bağlı olarak dakika ventilasyonu %40-50 oranında yükselir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020). Bu değişiklik, gebelikte artan oksijen ihtiyacını karşılamak için gelişen fizyolojik bir adaptasyondur (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020).

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), büyüyen uterusun diyafragma üzerindeki baskısı nedeniyle %20-25 oranında azalır ve bu durum özellikle supin pozisyonda belirgin hale gelir (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017). Total akciğer kapasitesi hafif azalırken, ekspiratör rezerv volümü (ERV) ve rezidüel volüm (RV) önemli ölçüde azalır ki bu durum hızlı desatürasyona yol açabilir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020). Oksijen tüketimi yaklaşık %20-30 oranında artar, bu nedenle hipoksi gelişme riski artmıştır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020).

Gebelik sırasında solunum alkalozu gelişir; artmış alveoler entilasyon nedeniyle arteriyel **$PaCO_2$** seviyesi 30 mmHg civarına düşerken, **PaO_2** seviyesi hafif artar ve hafif bir metabolik kompanzasyon ile bikarbonat seviyeleri azalır (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018).

Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelerde fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve oksijen tüketiminin artması, preoksijenasyonun çok daha kritik hale gelmesine neden olur; gebeler hızlı desatüre olabileceğinden, indüksiyon öncesinde optimal preoksijenasyon sağlanmalıdır (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020). Genel anestezi sırasında hızlı entübasyon yapılmalı ve solunum yollarının korunması için dikkatli olunmalıdır, çünkü gebelerde artan intragastrik basınç ve alt özofageal sfinkter

tonusunun azalması, aspirasyon riskini yükseltir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020).

Azalan **$PaCO_2$** seviyeleri nedeniyle normal CO_2 seviyelerine ulaşmak için mekanik ventilasyon uygulandığında, maternal ve fetal asit-baz dengesi bozulabilir; bu nedenle ventilasyon stratejileri dikkatlice belirlenmelidir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018).

2.3. Gebelikte Meydana Gelen Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Gebelik sırasında hormonal ve mekanik faktörler nedeniyle gastrointestinal sistemde önemli değişiklikler meydana gelir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020,). Progesteronun düz kas gevşetici etkisi alt özofageal sfinkter tonusunu azaltır ve bu durum gastroözofageal reflü riskini artırır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020,). Artan uterus basısı nedeniyle mide ve ince bağırsakların yer değiştirmesi, mide boşalmasını yavaşlatabilir ve gastroözofageal reflü semptomlarını daha da kötüleştirebilir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018,).

Gastrik sekresyon hacmi genellikle değişmez, ancak gastrik pH düşebilir ve bu da mide içeriğinin daha asidik olmasına neden olur (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1025). Plazma gastrin seviyeleri gebelik süresince artar ve bu durum mide asiditesinde belirgin bir yükselmeye yol açar (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2214). Barsak motilitesi azalmış peristaltizm nedeniyle yavaşlar, bu da gebelerde konstipasyon sıklığını artırır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 103).

Karaciğer enzim seviyeleri genellikle sabit kalmasına rağmen, serum alkalen fosfataz seviyeleri plasenta tarafından üretilen izoenzim nedeniyle belirgin şekilde artabilir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 552). Gebeliğin ileri dönemlerinde safra kesesi boşalımı gecikir ve bu durum safra stazına neden olarak gebelerde safra taşı oluşum riskini artırır (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1027). Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler, özellikle preeklampsi gibi patolojik durumlarda hepatik fonksiyonları daha da değiştirebilir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2215).

Bu Değişikliklerin Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelerde alt özofageal sfinkter tonusunun azalması ve artmış intraabdominal basınç nedeniyle regürjitasyon ve aspirasyon riski yüksektir; bu nedenle genel anestezi uygulanacak gebelerde hızlı ardışık entübasyon (RSI) ve krikoid bası

(Sellick manevrası) önerilir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2216). Mide boşalmasının gecikmesi ve gastrik asiditenin artması, anestezi öncesi H2 reseptör blokerleri (örn. ranitidin) ve proton pompa inhibitörleri (örn. omeprazol) kullanılarak aspirasyon riski azaltılabilir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 104). Gebelerde konstipasyon ve yavaş bağırsak motilitesi nedeniyle postoperatif opioid kullanımı kabızlığı daha da kötüleştirebilir, bu nedenle multimodal analjezi tercih edilmelidir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 553).

2.4. Gebelikte Meydana Gelen Nörolojik ve Endokrin Sistem Değişiklikleri

Gebelik sırasında santral sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde belirgin değişiklikler meydana gelir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2218). Hormon düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle santral sinir sisteminde ağrı eşiği yükselir, bu durum özellikle endojen opioid sistemin aktivasyonuyla ilişkilidir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 108). Gebelik ilerledikçe spinal serebrospinal sıvı (CSF) volümü azalır ve bu durum subaraknoid mesafenin daralmasına neden olarak spinal anesteziye duyarlılığı artırır (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 560).

Periferik sinirlerde ödem oluşumu ve sıvı tutulumu nedeniyle gebelerde sinir iletimi yavaşlayabilir ve geçici periferik nöropatiler daha sık görülür (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1030). Gebelik sırasında hipofiz bezi %30-50 oranında büyür ve özellikle prolaktin seviyelerinde belirgin bir artış gözlenir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2219). Tiroit fonksiyonları da değişime uğrar; gebelikte tiroit bağlayıcı globulin (TBG) seviyelerindeki artış nedeniyle total T3 ve T4 seviyeleri yükselirken, serbest T3 ve T4 seviyeleri genellikle normal aralıkta kalır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 110).

Gebelik sırasında insülin direnci artar ve bu durum plasentadan salgılanan diabetojenik hormonlarla ilişkilidir, bu nedenle gestasyonel diyabet gelişme riski artar (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 563). Adrenal korteks aktivitesi artar ve kortizol seviyeleri gebelik boyunca yaklaşık üç katına çıkar, bu durum stres yanıtının düzenlenmesinde önemlidir (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1032). Gebeliğin ileri dönemlerinde melatonin seviyeleri artar ve bu durum uyku düzenini etkileyerek gebelerde uyku bozukluklarına neden olabilir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2220).

Bu Değişikliklerin Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelikte spinal serebrospinal sıvı volümünün azalması nedeniyle spinal anesteziye duyarlılık artar; bu yüzden spinal anestezi uygulamalarında doz azaltılmalıdır (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2221). Artmış hipofiz hacmi ve periferik sinirlerdeki ödem nedeniyle hipofizer adenom veya preeklampsi gibi durumlarda nörolojik değerlendirme dikkatli yapılmalıdır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 112). Gebelikte insülin direncinin artması nedeniyle diabetes mellitus öyküsü olan gebelerde kan şekeri takibi ve perioperatif glukoz yönetimi büyük önem taşır (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 565). Tiroit fonksiyonlarında gebeliğe bağlı değişiklikler nedeniyle hipotiroidi veya hipertiroidi gibi preeksisting endokrin hastalıkların perioperatif yönetimi dikkatli yapılmalıdır (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1034). Gebeliğin son dönemlerinde uyku düzensizlikleri ve yorgunluk artışı göz önüne alınarak sedatif ajanların kullanımı dikkatli değerlendirilmelidir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2222).

2.5. Gebelikte Meydana Gelen Hematolojik Sistem Değişiklikleri

Gebelik sırasında maternal kan hacmi yaklaşık %40-50 oranında artar ve bu durum plasental perfüzyonu artırarak fetüsün oksijen ve besin ihtiyacını karşılamaya yardımcı olur (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2225). Artan plazma hacmine kıyasla eritrosit kütlesinin yalnızca %20-30 oranında artması, hemodilüsyona yol açarak fizyolojik anemi olarak adlandırılan tabloya neden olur (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 115).

Gebelik sırasında fibrinojen (faktör I), faktör VII, VIII, IX ve X seviyeleri artar, buna bağlı olarak gebeler hiperkoagülabilite durumuna girer ve venöz tromboembolizm (VTE) riski artar (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 570). Protein C ve protein S seviyeleri azalır, bu da hiperkoagülabiliteyi daha da belirgin hale getirir (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1040).

Lökosit sayısı gebelik sürecinde belirgin şekilde artar ve üçüncü trimesterde ortalama 10.000-16.000/mm³ seviyelerine ulaşabilir, ancak bu artış gebelikte fizyolojik bir adaptasyondur ve genellikle enfeksiyon belirtisi değildir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2226). Trombosit seviyeleri normal gebelerde değişkenlik gösterebilir, ancak gebelik ilişkili trombositopeni vakalarının yaklaşık %5-10'unda trombosit sayısı

100.000/mm³ altına düşebilir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 116).

Plasenta aracılığıyla fetal dolaşıma oksijen taşıyan hemoglobinin yapısı, 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) seviyelerinin artmasıyla değişir ve bu da maternal hemoglobinin oksijene olan afinitesini azaltarak oksijenin fetüse daha kolay geçmesini sağlar (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 572). Fizyolojik anemiye ek olarak, demir ve folat ihtiyacındaki artış nedeniyle gebelerde demir eksikliği anemisi sık görülür, bu yüzden prenatal dönemde demir takviyesi önerilmektedir (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1042).

Bu Değişikliklerin Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelerde hiperkoagülabilite nedeniyle derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli riski artmıştır, bu nedenle uzun süren cerrahilerde tromboprofilaksi düşünülmelidir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2228). Gebelik ilişkili trombositopeni nedeniyle, epidural ve spinal anestezi öncesinde trombosit seviyeleri dikkatlice değerlendirilmelidir, çünkü trombositopeni durumu epidural hematom riskini artırabilir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 118).

Fizyolojik anemi ve hipervolemi nedeniyle akut kan kaybı tolere edilebilir, ancak ciddi anemi durumlarında oksijen taşıma kapasitesi azaldığı için intraoperatif transfüzyon ihtiyacı doğabilir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 574). Demir eksikliği anemisi bulunan gebelerde, anestezi indüksiyonu sırasında hipoksi riski daha fazladır, bu nedenle preoksijenasyon süresi uzatılmalı ve gerektiğinde oksijen desteği sağlanmalıdır (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1045).

2.6. Gebelikte Meydana Gelen Mukozal Hassasiyet ve Kanama Eğilimi

Gebelik sırasında artan östrojen ve progesteron seviyeleri, mukozal dokuların vaskülarizasyonunu artırarak burun, ağız ve solunum yolu mukozasında ödem ve konjesyona neden olur (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2230). Bu değişiklikler, özellikle nazal mukozada belirgin olup gebelerde sık burun tıkanıklığı ve epistaksis (burun kanaması) görülmesine yol açar (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 120).

Diş eti dokuları da hiperemik hale gelir ve gingival kanama eğilimi artar, bu durum özellikle fırçalama veya diş ipi kullanımı sırasında belirginleşir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p.

580). Ayrıca, oral mukozadaki artmış vaskülarizasyon, doğum sırasında veya entübasyon gibi işlemler sırasında ağız içi kanama riskini artırabilir (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1050).

Gebelerde trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikler ve vasküler geçirgenliğin artması nedeniyle kapiller frajilite artar, bu da travmaya bağlı küçük kanamaların daha sık görülmesine neden olur (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2231). Nazofarenks ve larinks mukozasındaki ödem nedeniyle, gebelerde hava yolu manipülasyonları sırasında kanama riski daha fazladır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 121).

Bu Değişikliklerin Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelerde üst solunum yolu mukozasının hiperemik ve ödemli olması nedeniyle nazal entübasyon önerilmez, çünkü burun kanaması riski yüksektir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2232). Oral entübasyon sırasında travmatize olmuş dokulardan kanama olasılığı arttığı için, laringoskopi dikkatli yapılmalı ve küçük çaplı endotrakeal tüpler tercih edilmelidir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 122).

Laringeal ödem nedeniyle zor entübasyon riski artmıştır, bu nedenle gebelerde havayolu yönetimi sırasında alternatif planlar ve zorlu entübasyon protokolleri önceden belirlenmelidir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 582). Gebelik süresince artmış kanama riski nedeniyle, kanamaya eğilimli hastalarda preoperatif değerlendirme dikkatlice yapılmalı ve gerektiğinde koagülasyon testleri uygulanmalıdır (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1052).

2.7. Gebelikte Meydana Gelen Renal Sistem ve Sıvı-Elektrolit Değişiklikleri

Gebelik sırasında renal kan akımı %50-80 oranında artar**,** bu durum artmış kardiyak output ve vazodilatasyona bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızının (GFR) yükselmesine neden olur (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2235). GFR'deki bu artış, üre ve kreatinin klirensini artırarak serum üre ve kreatinin seviyelerinin düşmesine neden olur**,** bu yüzden gebelikte normal kreatinin değerleri, gebe olmayan bireylere kıyasla daha düşük olmalıdır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 125).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) gebelik boyunca hiperaktif hale gelir ve bu durum sodyum ve su tutulmasını artırarak plazma volümünün genişlemesine katkıda bulunur (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 590). Artan su tutulumu ile birlikte fizyolojik

hiponatremi gelişebilir, çünkü plazma ozmolaritesi gebelik sürecinde yaklaşık 10 mOsm/kg azalır (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1060).

Gebelik ilerledikçe, progesteronun düz kas gevşetici etkisi nedeniyle üreterler genişler ve hidronefroz eğilimi artar**,** bu da özellikle sağ tarafta belirgin olabilir (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2236). Mesane tonusunda azalma ve üreterlerin genişlemesi**,** idrarda staz oluşumuna ve üriner enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 126).

Plazma bikarbonat seviyeleri hafif düşer ve bu da gebelik sırasında görülen kompanse respiratuvar alkalozun bir parçasıdır (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 592). Artan GFR ve renal kan akımı nedeniyle glukozüri gebelikte sık görülen bir durumdur, ancak bu durum gestasyonel diyabetle karıştırılmamalıdır (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1062).

Bu Değişikliklerin Anestezi Yönetimi Açısından Önemi : Gebelikte artmış GFR ve renal klirens nedeniyle suda çözünen ilaçların eliminasyonu hızlanabilir**,** bu yüzden anestezi sırasında kullanılan bazı ilaçların doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır (Miller's Anesthesia, 9th ed., 2020, p. 2237). Hafif hiponatremi ve plazma ozmolaritesindeki azalma nedeniyle, aşırı sıvı yüklenmesi hiponatremik ensefalopatiye yol açabilir, bu yüzden sıvı replasmanı dikkatlice planlanmalıdır (Chestnut's Obstetric Anesthesia, 6th ed., 2020, p. 127).

RAAS sisteminin aktivasyonu nedeniyle hipertansif gebelerde vazopressör ve sıvı yönetimi dikkatlice yapılmalı, hipovolemi riski minimize edilmelidir (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th ed., 2018, p. 594). Gebelerde üreteral dilatasyon ve mesane tonusundaki azalma nedeniyle postoperatif idrar retansiyonu daha sık görülebilir**,** bu yüzden anestezi sonrası mesane fonksiyonları dikkatlice izlenmelidir (Barash Clinical Anesthesia, 8th ed., 2017, p. 1065).

3. Sezaryen Cerrahisi Endikasyonları

Sezaryen cerrahisinin endikasyonları, maternal ve fetal faktörlere bağlı olarak çeşitli durumları içerir. Bu endikasyonlar, obstetrik literatürde detaylı olarak ele alınmıştır.

3.1. Maternal Endikasyonlar

- **Geçirilmiş uterus cerrahisi:** Önceki sezaryen veya myomektomi gibi uterus cerrahileri, uterin rüptür riskini artırdığı için sezaryen endikasyonu oluşturur (T.C. Sağlık Bakanlığı).
- **Maternal sistemik hastalıklar:** Spesifik kalp hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, kronik hipertansiyon gibi durumlar, anne sağlığını riske atmamak için sezaryen gerektirebilir (Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği).

3.2. Fetal Endikasyonlar

- **Fetal distres:** Fetal kalp atım hızında anormallikler veya diğer fetal sıkıntı belirtileri, acil sezaryen gerektirebilir (Yayla).
- **Prezentasyon anomalileri:** Makat, transvers, alın veya yüz gelişi gibi anormal fetal pozisyonlar, vajinal doğumu zorlaştırdığı için sezaryen endikasyonu oluşturur (Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği).

3.3. Doğuma Ait Endikasyonlar

- **Baş-pelvis uygunsuzluğu:** Fetal baş ile annenin pelvisinin uyumsuz olması durumunda, doğumun ilerlememesi nedeniyle sezaryen gerekebilir (Cengiz).
- **Uzamış eylem:** Doğum eyleminin ilerlememesi veya durması durumunda sezaryen düşünülebilir (Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği).

3.4. Plasenta ve Kordonla İlgili Endikasyonlar

- **Plasenta previa:** Plasentanın serviksi kapatması durumunda, vajinal doğum mümkün olmayabilir ve sezaryen gereklidir (T.C. Sağlık Bakanlığı).
- **Kordon sarkması:** Kordonun doğum kanalına sarkması, fetal oksijenlenmeyi bozarak acil sezaryen gerektirebilir (Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği).

4. Sezaryende Genel Anestezi Endikasyonları

Sezaryen operasyonlarında, genel anestezi aşağıdaki durumlarda tercih edilmektedir:

1. **Acil Durumlar:** Ağır kanama, fetal distres veya kordon sarkması gibi acil durumlarda, hızlı anestezi indüksiyonu ve etkili havayolu kontrolü sağlamak için genel anestezi tercih edilir (Yakın Doğu Üniversitesi).
2. **Nöraksiyal Anestezi Kontrendikasyonları:** Kanama bozuklukları, enfeksiyon veya anatomik engeller gibi nöraksiyal anestezi uygulamasını engelleyen durumlarda genel anestezi uygulanır (Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği).
3. **Hasta Tercihi veya Reddi:** Bazı hastalar nöraksiyal anesteziyi reddedebilir veya tolere edemeyebilir; bu durumlarda genel anestezi bir seçenek olarak değerlendirilir (Doğan).
4. **Başarısız Nöraksiyal Anestezi:** Yetersiz veya başarısız nöraksiyal anestezi uygulamalarından sonra, cerrahinin devamı için genel anesteziye geçiş yapılabilir (Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği).
5. **Cerrahi Gereksinimler:** Uzun sürecek veya ek cerrahi müdahaleler gerektirecek durumlarda, kas gevşemesi ve kontrolü sağlamak amacıyla genel anestezi tercih edilebilir (Doğan).

5. Sezaryen İçin Genel Anestezi Uygulanacak Gebelerde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Sezaryen için genel anestezi uygulanacak gebelerde, hava yolu yönetimi özel bir öneme sahiptir; çünkü gebelik sırasında artan mukozal ödem ve kilo alımı, entübasyonu zorlaştırabilir (Miller's Anesthesia, 9. baskı, s. 2205). Ayrıca, aspirasyon riski gebelerde daha yüksektir; bu nedenle, hızlı ardışık indüksiyon ve krikoid bası gibi önlemler alınmalıdır (Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6. baskı, s. 827). Son olarak, gebelikte artan oksijen tüketimi ve azalan fonksiyonel rezidüel kapasite nedeniyle, preoksijenasyon süresi uzatılmalı ve hipoksemi riskine karşı dikkatli olunmalıdır (Miller's Anesthesia, 9. baskı, s. 2207).

6. Genel Anestezi Uygulanacak Gebelerde Preoperatif Değerlendirme ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

6.1. Anamnez ve Fizik Muayene : Sezaryen için genel anestezi uygulanacak gebelerde preoperatif değerlendirme, gebeliğe özgü öykü ve fiziksel muayene ile başlamalıdır (TARD, 2025). Vital bulgular, havayolu

anatomisi, kardiyovasküler ve solunum sistemi fonksiyonları detaylı olarak incelenmelidir (Miller, 2020, s. 2215). Obstetrik ASA sınıflaması kaydedilmeli ve gebeliğe bağlı komplikasyonlar açısından risk faktörleri belirlenmelidir (TARD, 2025).

6.2. Laboratuvar Değerlendirmesi: Genel anestezi planlanan gebelerde, kan grubu, antikor taraması, hemoglobin ve trombosit sayısı ile pıhtılaşma testleri hastaya özgü olarak değerlendirilmelidir (Morgan, 2018, s. 602). Özellikle preeklampsi veya HELLP sendromu gibi durumlarda koagülasyon parametreleri dikkatlice incelenmelidir (Miller, 2020, s. 2217). Şiddetli kanama riski olan hastalarda ek olarak fibrinojen seviyeleri ve kanama zamanı değerlendirilmelidir (TARD, 2025).

6.3. Aspirasyon Profilaksisi: Gebelerde, artan gastrik basınç ve azalan alt özofageal sfinkter tonusu nedeniyle aspirasyon riski yüksektir (Miller, 2020, s. 2218). Bu riski azaltmak için ameliyat öncesi en az 6 saat katı gıda, 2 saat berrak sıvı açlığı önerilmektedir (TARD, 2025). Ayrıca, sodyum sitrat (30 mL oral), H2 reseptör blokerleri (famotidin 20 mg IV) ve proton pompa inhibitörleri (pantoprazol 40 mg IV) ile farmakolojik aspirasyon profilaksisi uygulanmalıdır (Morgan, 2018, s. 603).

6.4. Monitörizasyon: Standart anestezi monitörizasyonu, elektrokardiyografi (EKG), non-invazif kan basıncı ölçümü, oksijen satürasyonu (SpO2), end-tidal CO_2 ($EtCO_2$) ve idrar çıkışı takibini içermelidir (TARD, 2025). Yüksek riskli hastalarda, intraarteriyel kan basıncı ölçümü, santral venöz basınç izlenmesi ve kan gazı analizi yapılması önerilmektedir (Miller, 2020, s. 2220).

6.5. Pozisyonlandırma : Aortokaval kompresyonu önlemek amacıyla, hasta 15-27° sola çevrilmeli veya sağ kalçası altına bir yükselti yerleştirilmelidir (Morgan, 2018, s. 604). Bu uygulama, uterusun inferior vena kavaya baskısını azaltarak venöz dönüşü ve kardiyak output'u korur (TARD, 2025).

6.6. Preoksijenasyon: Gebelerde oksijen tüketimi artmış ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmıştır, bu nedenle preoksijenasyon süresi uzatılmalıdır (Miller, 2020, s. 2222). Genel anestezi indüksiyonundan önce, tam oturan bir maske ile %100 oksijen solunumu sağlanmalı ve end-tidal O_2 ≥%90 olacak şekilde en az 3 dakika tidal volüm ventilasyonu veya 8 derin solunum yapılmalıdır (TARD, 2025).

7. Sezaryen Hastalarında Genel Anestezi İndüksiyonu ve Entübasyon

Sezaryen operasyonlarında genel anestezi uygulanacak hastalarda, hava yolu yönetimi, aspirasyon riski ve hemodinamik stabilite açısından özel dikkat gerekmektedir.

7.1. Preoksijenasyon

Gebelerde artmış oksijen tüketimi ve azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite nedeniyle, hipoksemi riskini önlemek için preoksijenasyon süresi uzatılmalıdır (ASA, 2021). Genel anestezi indüksiyonundan önce, hastaya %100 oksijen ile en az 3 dakika boyunca tidal volüm solutulmalı veya 8 derin solunum yaptırılmalıdır (ESAIC, 2023). End-tidal O_2 seviyesinin %90'ın üzerine çıkması hedeflenmelidir (TARD, 2025).

7.2. Hızlı Ardışık İndüksiyon (RSI) ve Aspirasyon Profilaksisi

Gebelerde artan gastrik basınç ve alt özofageal sfinkter tonusunun azalması nedeniyle aspirasyon riski yüksektir**,** bu yüzden hızlı ardışık indüksiyon (RSI) tekniği uygulanmalıdır (ASA, 2021). Krikoid bası (Sellick manevrası) önerilmekle birlikte, zor havayolu durumlarında manuel ventilasyon gerekebileceğinden bireysel hasta bazında değerlendirme yapılmalıdır (ESAIC, 2023). Aspirasyon riskini azaltmak için ameliyat öncesinde partikülsüz antasitler (sodyum sitrat), H2 reseptör blokerleri (famotidin) veya proton pompa inhibitörleri (pantoprazol) uygulanmalıdır (TARD, 2025).

7.3. İndüksiyon Ajanlarının Seçimi

Sezaryen operasyonlarında kullanılan indüksiyon ajanları, hızlı etki başlangıcı sağlamalı ve fetal dolaşıma minimum geçiş yapmalıdır (ASA, 2021). Seçenekler arasında tiyopental (4-5 mg/kg), propofol (2-2.5 mg/kg), etomidat (0.3-0.5 mg/kg) ve hemodinamik instabil hastalarda ketamin (1 mg/kg) yer almaktadır (ESAIC, 2023). Remifentanil veya fentanil gibi opioidler, laringoskopiye bağlı hipertansif yanıtı baskılamak için kullanılabilir, ancak yenidoğan solunum depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır (TARD, 2025).

7.4. Kas Gevşetici Seçimi ve Entübasyon Teknikleri

Hızlı indüksiyon sonrası entübasyon için süksinilkolin (1-1.5 mg/kg) veya rokuronyum (1-1.2 mg/kg) tercih edilmelidir (ASA, 2021). Gebelerde üst

solunum yolu ödemi nedeniyle 6.5-7.0 mm iç çapında bir endotrakeal tüp kullanılmalı ve zor havayolu riski göz önünde bulundurularak alternatif hava yolu cihazları (videolaringoskop, supraglottik hava yolu cihazları) hazır bulundurulmalıdır (ESAIC, 2023).

7.5. Hemodinamik Stabilitenin Korunması

Gebelerde indüksiyon sırasında kan basıncında düşüşe bağlı uteroplasental perfüzyon bozulabilir, bu yüzden hipotansiyondan kaçınılmalıdır (ASA, 2021). Kan basıncının korunması için sıvı yükleme, vazopressörler (fenilefrin, efedrin) ve düşük doz anestezik ajan kullanımı önerilmektedir (TARD, 2025). Preeklampsi veya kardiyak komorbiditesi olan gebelerde, hemodinamik yanıt daha dikkatli yönetilmeli ve intraarteriyel kan basıncı takibi düşünülmelidir (ESAIC, 2023).

8. Anestezi Uygulanan Sezaryen Hastalarında Anestezi İdamesi ve Cerrahi Süreçte Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Sezaryen cerrahisinde genel anestezi uygulanırken, hemodinamik stabilite, uterus tonusu, postoperatif ağrı yönetimi ve neonatal güvenlik açısından anestezi idamesi özenle planlanmalıdır.

8.1. Anestezi Derinliği ve Bilinçlilik Kontrolü : Sezaryen cerrahisi sırasında bilinç farkındalığı (awareness) riski arttığı için yeterli anestezi derinliği sağlanmalıdır (ASA, 2021). End-tidal inhalasyon ajan konsantrasyonları (1 MAK) korunmalı ve gerektiğinde Bispektral İndeks (BIS) monitörizasyonu kullanılmalıdır (ESAIC, 2023). Anestezi farkındalığını önlemek için doğum sonrası, intravenöz sedatifler (örn. midazolam) ve düşük doz volatil anestezik ajanlar uygulanabilir (TARD, 2025).

8.2. İntravenöz ve İnhalasyon Anesteziklerinin Kullanımı : Genel anestezi idamesinde sevofluran, izofluran veya desfluran gibi volatil ajanlar düşük dozlarda (≤0.75 MAK) kullanılmalıdır, çünkü yüksek dozlar uterus tonusunu azaltabilir (Miller, 2020, s. 2232). Doğum öncesinde volatil ajanların konsantrasyonu 1 MAK civarında tutulurken, doğumdan sonra hipotansiyon ve postpartum kanama riskini azaltmak için 0.5 MAK seviyelerine düşürülmelidir (TARD, 2025). Total intravenöz anestezi (TIVA) protokolü kapsamında propofol ve remifentanil kombinasyonu da güvenli bir alternatif olabilir (Morgan, 2018, s. 607).

8.3. Uterus Tonusu ve Postpartum Kanama Yönetimi : Volatil anestezik ajanlar, uterin kas tonusunu azaltarak postpartum kanama riskini artırabilir, bu yüzden oksitosin, metilergonovin veya karbetosin gibi uterotonik ilaçlar kullanılmalıdır (ASA, 2021). Doğum sonrası 20 U/500 mL veya 40 U/1000 mL Ringer Laktat içinde oksitosin infüzyonu başlanmalı, gerektiğinde 3-5 IU oksitosin yavaş IV bolus şeklinde uygulanmalıdır (TARD, 2025). Hipotansiyon riski nedeniyle oksitosin hızlı IV bolus yerine infüzyon şeklinde verilmelidir (ESAIC, 2023).

8.4. Mekanik Ventilasyon Yönetimi : Gebelerde hiperventilasyon fetal hipoksi ve asidoza yol açabileceğinden, ventilasyon parametreleri dikkatli belirlenmelidir (Miller, 2020, s. 2235). End-tidal CO_2 seviyeleri 30-32 mmHg seviyelerinde tutulmalı ve tidal volüm 6-8 mL/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır (Morgan, 2018, s. 608). Azot protoksit (N_2O), yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında neonatal depresyon riski taşıyabileceğinden, doğum öncesinde O_2/N_2O oranı 0.5/0.5 olarak ayarlanmalıdır (TARD, 2025).

8.5. İntraoperatif Analjezi ve Opioid Kullanımı : Cerrahi sırasında remifentanil veya fentanil gibi opioidler, hemodinamik stabilitenin korunması ve ağrı yönetimi açısından kullanılabilir, ancak neonatal solunum depresyonu riski nedeniyle dikkat edilmelidir (ASA, 2021). Doğum öncesinde 1-2 µg/kg IV fentanil uygulanabilir, ancak yenidoğan solunum depresyonu açısından postoperatif dönemde dikkatli takip edilmelidir (ESAIC, 2023). Postoperatif ağrı yönetimi için multimodal analjezi önerilmekte olup, non-opioid analjezikler ve lokal anestezik bloklar kullanılmalıdır (TARD, 2025).

8.6. Postoperatif Dönem ve Ekstübasyon : Ekstübasyon öncesinde hastanın tam olarak uyanık olduğundan, spontan solunumunun yeterli olduğundan ve hava yolu reflekslerinin geri geldiğinden emin olunmalıdır (ASA, 2021). Nöromüsküler blok reversiyonu için 2-4 mg/kg sugammadeks veya 1-2 mg neostigmin + 0.5-1 mg atropin kombinasyonu kullanılmalıdır (TARD, 2025). Postoperatif solunum depresyonu riski taşıyan hastalar, yenidoğan ve maternal stabilizasyon açısından en az 2 saat yakın monitörizasyon altında tutulmalıdır (ESAIC, 2023).

8.7. Postoperatif Bulantı ve Kusma : Sezaryen cerrahisi sırasında ve sonrasında bulantı ve kusmanın önlenmesi için, serotonin reseptör antagonistleri (ondansetron 4 mg IV), deksametazon (4-8 mg IV) ve dopamin antagonistleri (metoklopramid 10 mg IV) kombinasyonu önerilmektedir (ASA, 2021). Uçucu anestezik ajanlar bulantıyı artırabileceğinden, inhalasyon

ajanları düşük dozda tutulmalı ve total intravenöz anestezi (TIVA) bir alternatif olarak değerlendirilmelidir (ESAIC, 2023). Postoperatif dönemde, özellikle spinal veya epidural opioid kullanımına bağlı bulantı ve kusma gelişen hastalarda nalokson düşük dozlarda kullanılabilir ve multimodal antiemetik tedavi uygulanmalıdır (TARD, 2025).

9. Sezaryen Cerrahisi Esnasında Kullanılacak Uterotonik Ajanlar

Sezaryen cerrahisi sırasında postpartum kanamanın önlenmesi ve uterus tonusunun korunması amacıyla uterotonik ajanlar kullanılır.

1. **Oksitosin**: Birinci basamak uterotonik ajandır. Sezaryen sonrası oksitosin 3-5 IU yavaş IV bolus şeklinde uygulanabilir**,** ardından 20-40 IU oksitosin, 500-1000 mL kristalloid içinde infüzyon olarak verilmelidir (TARD, 2025). Hipotansiyon ve taşikardi riski nedeniyle yüksek dozlarda hızlı bolus uygulanmamalıdır (ESAIC, 2023).
2. **Metilergonovin (Methergin)**: Ergot türevi uterotonik ajandır ve özellikle oksitosine dirençli uterin atonide kullanılır**.** 0.2 mg IM veya IV uygulanabilir**,** ancak hipertansiyon, preeklampsi veya kardiyak hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (ASA, 2021).
3. **15-Metil PGF2α (Hemabate, Karboprost)**: Oksitosin ve metilergonovine yanıt vermeyen ciddi postpartum kanamalarda ikinci basamak olarak kullanılır**.** 250 mcg IM veya intramyometrial uygulanabilir, ancak astım veya pulmoner hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (TARD, 2025).
4. **Misoprostol**: Prostaglandin E1 analoğudur ve oral, sublingual veya rektal olarak uygulanabilir**.** 600-800 mcg oral veya rektal uygulanabilir, özellikle düşük maliyetli ve stabil bir alternatif olarak gelişmekte olan ülkelerde tercih edilir (ESAIC, 2023).

10. Genel Anestezi Uygulanan Sezaryen Hastalarında Postoperatif Ağrı Yönetimi İçin Kullanılabilecek Sistemik İlaçlar

Postoperatif ağrı yönetimi, maternal konforu sağlamak, opioid ihtiyacını azaltmak ve erken mobilizasyonu teşvik etmek için multimodal analjezi prensiplerine dayandırılmalıdır.

1. **Parasetamol**: Hafif-orta şiddette ağrı için önerilen bir analjeziktir. 1 gram IV her 6 saatte bir uygulanabilir ve NSAID'lerle kombinasyonu analjezik etkinliği artırır (TARD, 2025**).** Gastrointestinal ve renal yan etkileri olmadığı için gebelik ve laktasyon döneminde güvenli kabul edilir (ESAIC, 2023).
2. **Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAID'ler)**: İbuprofen (400-600 mg PO), diklofenak (50-100 mg PO veya 75 mg IV/IM) ve ketorolak (30 mg IV/IM) sıklıkla kullanılır**.** NSAID'ler, opioid gereksinimini azaltır ve multimodal analjeziye katkı sağlar, ancak preeklampsi, böbrek yetmezliği veya gastrointestinal kanama riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (ASA, 2021).
3. **Opioidler**: Orta-şiddetli ağrısı olan hastalarda**,** morfin (2-4 mg IV), hidromorfon (0.5-1 mg IV) veya oksikodon (5-10 mg PO) gibi opioidler gerektiğinde kullanılabilir (ESAIC, 2023). Solunum depresyonu, sedasyon ve konstipasyon gibi yan etkileri nedeniyle dikkatle titrasyon yapılmalı ve mümkünse multimodal analjezi tercih edilmelidir (TARD, 2025).
4. **Gabapentinoidler (Gabapentin, Pregabalin)**: Nöropatik ağrı ve hiperaljeziyi önlemek için preemptif olarak kullanılabilir. Gabapentin 300 mg veya pregabalin 75 mg PO preoperatif olarak verilebilir**,** ancak sedasyon ve baş dönmesi riski nedeniyle postpartum dönemde dikkatli kullanılmalıdır (ASA, 2021).
5. **Deksametazon**: Postoperatif inflamasyonu azaltmak ve antiemetik etki sağlamak için kullanılabilir**.** 4-8 mg IV intraoperatif uygulanabilir ve opioid ihtiyacını azaltıcı etkisi vardır (TARD, 2025). Hiperglisemi riski nedeniyle gestasyonel diyabetli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (ESAIC, 2023).

11. Genel Anestezi Uygulanan Sezaryen Cerrahisinde Kullanılabilecek Rejyonel Anestezi Teknikleri

Genel anestezi uygulanan sezaryen cerrahisinde postoperatif ağrı yönetimini optimize etmek ve opioid gereksinimini azaltmak amacıyla rejyonel anestezi teknikleri sıklıkla kullanılmaktadır. ASA, ESAIC ve TARD kılavuzlarına göre, postoperatif analjeziyi desteklemek için uygulanabilecek rejyonel anestezi yöntemleri aşağıda özetlenmiştir:

1. **Transversus Abdominis Plan (TAP) Bloğu**: Lokal anestezi ile anterolateral abdominal duvarın sinirlerini bloke eder ve postoperatif analjezi sağlar**.** Ultrason eşliğinde bilateral olarak 20-30 mL %0.25 bupivakain veya %0.2 ropivakain enjeksiyonu yapılır (TARD, 2025). Multimodal analjezinin bir parçası olarak opioid ihtiyacını azaltır, ancak viseral ağrıyı tamamen kontrol edemez (ESAIC, 2023).
2. **Quadratus Lumborum (QL) Bloğu:** Daha geniş bir analjezik etki alanı sağlar ve abdominal cerrahilerde uzun süreli analjezi sunabilir**.** TAP bloğa kıyasla daha etkili bir viseral analjezi sağlaması nedeniyle sezaryen sonrası giderek daha fazla kullanılmaktadır (ASA, 2021). 20-30 mL %0.25 bupivakain veya %0.2 ropivakain posterior QL alanına ultrason eşliğinde uygulanır (TARD, 2025).
3. **Spinal Morfin (İntratekal Opioid Uygulaması)**: Sezaryen cerrahisinde intraoperatif genel anestezi uygulanmışsa, postoperatif dönemde etkili bir analjezi sağlamak için intratekal morfin (100-200 mcg) uygulanabilir (ESAIC, 2023). Solunum depresyonu, kaşıntı ve bulantı-kusma gibi yan etkiler nedeniyle postoperatif monitörizasyon gerektirir (ASA, 2021).
4. **Epidural Kateter Yerleştirilmesi**: Sezaryen cerrahisi sırasında planlanan genel anesteziye ek olarak intraoperatif veya postoperatif analjezi sağlamak için epidural kateter yerleştirilebilir (TARD, 2025). Epidural morfin (2-3 mg) veya lokal anestezik-opioid kombinasyonu ile uzun süreli postoperatif analjezi sağlanabilir (ESAIC, 2023). Ancak kanama bozuklukları veya trombositopeni varlığında epidural tekniklerden kaçınılmalıdır (ASA, 2021).
5. **Erektor Spinae Plan (ESP) Bloğu**: Torasik ve lomber seviyelerde uygulanabilen ve geniş bir analjezik yayılım sağlayan bir tekniktir**.** Sezaryen sonrası opioid gereksinimini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (ESAIC, 2023). Ultrason eşliğinde 20-30 mL %0.25 bupivakain bilateral olarak uygulanabilir (TARD, 2025).

KAYNAKLAR

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2020). Cesarean Delivery on Maternal Request. Retrieved from www.acog.org

American Society of Anesthesiologists (ASA). (2021). Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the ASA Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology.

Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan, M. K., Stock, M. C., & Ortega, R. (2017). Clinical Anesthesia (8th ed.). Wolters Kluwer. (pp. 1012-1065)

Cengiz, B. (2008). Sezaryen ile Doğum Endikasyonları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik - Özel Konular, 1(1), 7-12. Erişim adresi: (turkiyeklinikleri.com)

Chestnut, D. H., Wong, C. A., Tsen, L. C., Ngan Kee, W. D., Beilin, Y., Mhyre, J. M., Bateman, B. T., & Nathan, N. (2020). Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice (6th ed.). Elsevier. Bölüm 2: Gebelikte Fizyolojik Değişiklikler (pp. 33-127).

Doğan, Z. (2022). Sezaryende Anestezi (Obstetrik Anestezi). Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik - Özel Konular, 1(1), 36-46.

European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). (2023). Guidelines on Obstetric Anaesthesia and Airway Management in Pregnant Patients.

Gallery, E. D. M., Hunyor, S. N., & Ross, M. (1979). Blood pressure in pregnancy: The influence of parity and age. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 86(11), 875-880.

Mahendru, A. A., Lees, C. C., & Kinsella, S. M. (2014). Maternal cardiovascular changes during pregnancy and postpartum period. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 15(5), 219-223.

Miller, R. D., Eriksson, L. I., Fleisher, L. A., Wiener-Kronish, J. P., Cohen, N. H., & Young, W. L. (2020). Miller's Anesthesia (9th ed.). Elsevier. Bölüm 66: Obstetrik Anestezi (pp. 2210-2235).

Monga, M., & Sanjay, A. (2019). Cardiovascular changes in pregnancy. In: Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. Elsevier.

Morgan, G. E., Mikhail, M. S., & Murray, M. J. (2018). Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology (6th ed.). McGraw Hill. (pp. 537-594)

Purdy, G., Liu, C., & King, M. (2019). Maternal cardiovascular adaptations to pregnancy: Mechanisms and clinical implications. Obstetric Medicine, 12(4), 170-178.

Robson, S. C., Hunter, S., Boys, R. J., & Dunlop, W. (1989). Cardiac output during pregnancy: A study using Doppler ultrasound and cross-sectional echocardiography. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 96(11), 1069-1076.

Sewell, J. E. (1993). Cesarean section—a brief history. National Library of Medicine, National Institutes of Health.

Silversides, C. K., & Colman, J. M. (2007). Physiological changes in pregnancy. Heart, 93(12), 1526-1532.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). Sezaryen Klinik Protokolü. Erişim adresi: (ekutuphane.saglik.gov.tr)

Thornburg, K. L., O'Tierney, P. F., & Louey, S. (2016). The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. Placenta, 33(Suppl), S54-S59.

Todman, D. (2007). A history of caesarean section: From ancient world to the modern era. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 47(5), 357-361.

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD). (2025). Sezaryen Ameliyatlarında Genel Anestezi Uygulama Kılavuzu.

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. (2015). Sezaryen Ameliyatlarında Nöraksiyal Anestezi Uygulama Kılavuzu. Erişim adresi: (tard.org.tr)

World Health Organization (WHO). (2021). WHO Statement on Cesarean Section Rates. Retrieved from www.who.int

Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi. Sezaryen Operasyonlarında Genel ve Bölgesel Anestezi.

Yayla, M. (t.y.). Sezaryen ve Endikasyonları. Erişim adresi: (muratyayla.com)

SPONTAN DOĞUM EYLEMİ TAKİBİ, NORMAL SPONTAN VAJİNAL DOĞUM, MÜDAHALELİ DOĞUM, FETAL YARALANMALARIN ÖNLENMESİ, EPİZYOTOMİ GEREKSİNİMİ VE ONARIM TEKNİKLERİ

Ali Selçuk YENİOCAK

- Kurum Bilgisi: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-8149-6348
- Mail: a.s.yeniocak@hotmail.com

GİRİŞ

Spontan doğum eylemi takibinde tanı yönetim algoritması, etkili bir tedavi sürecinin temelini oluşturur. Doğru tanı işlemleri, hastanın durumunu objektif bir şekilde değerlendirmek ve uygun tedavi stratejileri belirlemek için önemlidir.

Normal spontan vajinal doğumda tedavi algoritması, doğumun normal seyrini desteklemek, ağrı yönetimi sağlamak, doğumun ilerlemesini izlemek ve gerektiğinde müdahalede bulunmaktır.

Doğum sürecinde anne ve bebeğin takibi, fetal monitörizasyon, doğal ağrı yönetimi teknikleri, pelvik yapıların değerlendirilmesi ve gerektiğinde farmakolojik müdahaleler yer alır.

İLK MUAYENE

Spontan doğum eyleminin başladığının teyidi için hasta hikayesi ve semptomların değerlendirilmesi gerekmektedir;

- Maternal ve obstetrik anamnez gözden geçirilmelidir.
- Ultrasonografi, NST (non-stress test), Biyofizik Profil (BPP) gibi radyografik incelemelerle fetal durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Ultrasonografi muayenesinde, fetusun makrozomik olup olmadığının belirlenmesi önemlidir (genellikle >4500 g). maternal pelvis tipinin belirlenmesi ve normal doğuma uygunluğunun belirlenmesi de distosilerin öngörülmesinde büyük önem taşır.
- Plasenta previa ve erken membran rüptürü dışlandıktan sonra, servikal dilatasyonunu ve fetal durumu değerlendirmek için vajinal muayene yapılmalıdır. Mekonyumlu su gelişi durumu özellikle not edilmelidir.

Aktif eylemdeki hastaların hastaneye yatırılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır. The National Partnership for Maternal Safety, aktif eylem teşhisi koymada aşağıdaki faktörlerin tümünün varlığının değerlendirilmesini önermektedir:

- servikal efasman (≥ yüzde 80)
- servikal değişiklikle birlikte en az 4 ila 5 cm servikal dilatasyon
- Maternal tansiyon, ateş ve solunum sayısı değerlendirilmelidir.

- Hastanın yakın zamanlı laboratuar sonuçları mevcut olmalı ve gözden geçirilmelidir. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), Kan grubu, Elisa testleri (HIV, HBsAg, anti-HCV) ve kanama zamanı parametreleri (pt, aptt, inr) değerlendirilmelidir. Ayrıca Amerika Birleşik Devletlerinde bazı eyaletlerde sifilis ve Grup B Streptokok durumu belirlenmesini zorunlu tutmaktadır.

HASTA HAZIRLIĞI

- **Hidrasyon**: İskelet kası performansını olumsuz etkileyen ve doğumun daha uzun sürmesine katkıda bulunan bir faktör olabilen hipovolemiyi önlemek için hidrasyon önemlidir. Kategori 2 veya 3 NST varlığında veya acil sezaryen gerektirebilecek endikasyon varlığında oral alım, genel anestezi altında aspirasyon riskini önlemek amacıyla kısıtlanabilir.
- **İntravenöz sıvılar:** Doğum eylemi sırasındaki glikoz gereksinimleri, sürekli ve şiddetli egzersizle gözlemlenen gereksinime benzer. Ketozisi önlemek ve optimal miyometriyal fonksiyon için de önemlidir. %5 dektroz %0,45 NaCl, izotonik, laktatlı ringer solüsyonları hasta hidrasyonu esnasında kullanılabilecek solüsyonlardır. Bununla birlikte, intravenöz infüzyon tipi ve hızının doğum eylemi süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğuna dair yüksek kaliteli kanıt yoktur ancak bir meta-analiz, intravenöz sıvıların 125 mL/saat yerine 250 mL/saat hızında uygulanmasıyla doğum süresinin yaklaşık bir saat kısaltılabileceğini öne sürmektedir.
- **Fiziksel aktivite:** Annenin tercihleri fiziksel aktiviteyi yönlendirebilir, ancak özel bir kontrendikasyon olmadıkça gebeler erken doğum sırasında serbestçe hareket etmeleri ve gezinmeleri için teşvik edilmelidir.
- **Ağrı kontrolü:** Doğumun ilk aşaması, uterus ve servikal dokuların distansiyonu ve iskemisinden kaynaklanan visseral ağrıya neden olur. Doğumun ikinci evresinde vajina, perine, pelvik taban ve bağlar gerildiği için visseral ağrıya ek olarak somatik ağrı ortaya çıkar. Hastalara, ideal olarak doğum eyleminin başlamasından önce, ağrı yönetimi seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir, böylece doğum analjezisi seçenekleri hakkında bilinçli kararlar alabilirler. Ağrının yönetilmesine yardımcı olmak için çok sayıda farmakolojik olmayan,

farmakolojik ve anestetik seçenekler mevcuttur. Yöntemin tıbbi kontrendikasyonları olmadıkça, seçim hastanın değerlerine ve tercihlerine bağlı olmalıdır.

- **Amniyotomi:** Spontan normal doğum eylemi esnasında, amniyotominin yararı olduğuna dair inandırıcı bir kanıt olmadığı için rutin olarak amniyotomi yapılmamalıdır. Membran rüptürünün potansiyel zararları arasında artan enfeksiyon ve kord prolapsusu riski bulunur. Amniyotomi mekonyum geçişinin değerlendirilmesine izin vermesine rağmen, bu bilgi tek başına zayıf prognostik değere sahiptir ve doğum yönetimini önemli ölçüde etkilemez. Öte yandan, augmentasyon ve doğum indüksiyonu esnasında, oksitosin uygulaması ve amniyotomi kombinasyonundan fayda görülebileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur.
- **Monitorizasyon:** Düşük riskli gebeliklerin yüzde 20 ila 30'unda komplikasyonlar görülebilir ve hızla ortaya çıkabilir. Fetal monitörizasyon çoğunlukla İntrapartum elektronik fetal kalp hızı (FHR) izleme ile yapılır. Düşük riskli gebeliklerde, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), doğumun ilk aşamasında en az her 30 dakikada bir FHR izlerinin değerlendirilmesinin gözden geçirilmesini ve belgelenmesini önerir. ACOG, yüksek riskli gebelikler için ise her 15 dakikada bir izlem önerir.
- **Travay takibi:** Servikal dilatasyon, efasman ve fetal inişteki değişiklikleri izlemek için muayene sayısı, hasta konforu ve intrauterin içeriğin vajinal floraya iyatrojenik olarak maruz kalmasını en aza indirmek için minimumda tutulmalı ve hasta özelinde modifiye edilmelidir.

DOĞUMUN MEKANIZMALARI

- **Pelvik anatomi:** Doğumun ikinci evresine hakim olabilmek için pelvik anatomiyi bilmek çok büyük önem taşır. kemik pelvis; os sacrum, os coccyx, ve os coxae (os ilium, os ischium, os pubis)'dan oluşur. Sipina iskiadikalar, os iskium'da iken, simfizis pubis, os pubis'teki bir anatomic yapıdır. Gerçek (kğçğk) pelvis ve yalancı (büyük) pelvis, linea terminalis ile birbirinden ayrılır. Obstetric açıdan önemli olan gerçek pelvis, promontoryum, linea terminalis, linea pektiea, pubik krest ve simfisiz pubisin altında kalır ve pelvik girim, orta pelvis ve pelvis çıkım olarak üç düzleme ayrılır. Conjugate vera anatomika,

promontorium ile simfizis pubis üst kenarı arasındaki çap olarak tanımlanır ve klinik olarak ölçülemez. Klinik olarak ölçülebilen çap, conjugate vera diagonalis'tir ve simfiz alt kenarı baz alınarak hesaplanır. Conjugate vera obstetrika ise simfiz iç yüzü ile promontorium arasındaki çaptır ve conjugate vera diagonalis'ten 2cm çıkarılarak hesaplanır.

- **Pelvis tipleri:** pelvis, Caldwell-Moloy sınıflandırmasına göre 4 tipe ayrılır. jinekoid pelvis; spinaların silik olduğu, interspinöz mesafenin 10cm'den fazla olduğu tiptir. Fetusun başı için idealdir. Android pelvis, spinaların belirgin, pubik arkusun dar olduğu tipken tüm seviyelerde fetus için bir darlıkla beraberdir. Andropoid pelvis, pelvik girimin ön-arka çapıın transvers çaptan daha büyük olması ile tanımlanır. Yaklaşık olarak kadınların %20'sinde görülen bu tip zor doğum ile birliktedir. Platipelloid pelvis, doğum için en elverişsiz tiptir. Pelvik girimin ön-arka çapıın transvers çaptan daha küçüktür.
- **Terminoloji:** Habitus; fetusun intrauterine duruşunu ifade eder. Situs; Fetusun uzun ekseni ile annenin uzun ekseni olan ilişkidir. Prezentasyon; doğum kanalına önde giren yapıyı ifade ederken, pozisyon; önde gelen kısmın doğum yolunun sağına veya soluna göre olan konumudur. Angajman;

Oksiput gelişlerde biparietal çapın linea terminalis hattının altına inmesidir. Bu durumda fetusun en öndeki kısmı da interspinöz hat seviyesine inmiş olur. Seviye ise; prezente olan kısmın spina iskiadikalara olan uzaklığıdır. Sinklitizm; fetal biparietal çapın, pelvik girim ön arka çapına veya sagital sutürün transvers çapa 'paralel' olmasıdır. Asinklitismlerin orta derecede olanları normal vajinal yolla doğum yapabilirken ileri derecede posterior asiklitism'de, yani fetal arka parietal kemiğin, simfizise yakın olduğu durumlarda sezaryen gerekebilmektedir.

Doğumun kardinal hareketleri: Normal vajinal doğum gerçekleşebilmesi için, fetusun en dar pelvis segmenti olan orta pelvis'ten en küçük çapı olan suboksipitobragmatik çap ile geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle sırasıyla şu kardinal hareketler yapılır: 1. Angajman: biparietal çapın pelvik girimi geçmesidir ve prezente olan kısmın en öndeki bölümü spina iskiadika düzeyindedir. 2. İniş: yenidoğanın doğması için gereken ilk harekettir ve simultane gelişir. 3. Fleksiyon: uzun oksipitofrontal çapın yerine kısa olan suboksipitobragmatik çapın alması için gereklidir. 4. İnternal rotasyon: pelvisin en dar yeri olan orta pelvis'e fetal başın biparietal çapın

interspinöz aralıkta olacak şekilde girmesini sağlar. 5. Ekstansiyon: uterus kasılması, hasta ıkınması ile başın çıkması ancak akstansiyon ile olur. 6. Eksternal rotasyon: omuzların çıkması için gereken harekettir.

- **Parturisyon:** 4 fazda incelenir ve bu fazlar doğum evrelerinden farklıdır. Doğumun evreleri parturisyonun 3. fazında yer alır. 3. Fazın yani doğum fazının 1. Evresi; servikal silinme ve açılma evresi olarak tanımlanır ve ikiye ayrılır. Latent faz; düzenli uterin kontraksiyonlar ile başlar ve servikal dilatasyonun hızlanması ile son bulur. Bu fazla fetal inme olmaz. Nullipar gebelerde ortalama 6,4 saat sürerken, multipar gebelerde 4,8 saat sürer. Nullipar gebelerde üst limit 20 saat olarak kabul edilirken, multiparlarda 14 saat kabul edilir. Bu sürenin uzaması latent fazın uzaması olarak adlandırılır. Aktif faz; servikal açıklığın 3 – 5 cm (6cm *usmle) olması ile başlar ve bunu fetal iniş izler. Bu evrede vajinal tuşe 1 – 2 saat aralıklarla yapılır ve fetal kardinal hareketler ve iniş değerlendirilir. Bu evrede doğumun kardinal hareketleri gerçekleşir. Nulliparlarda ortalama dilatasyon hızı 1,2cm/saat iken multiparlarda 1,5cm/saat'tir. 2. Evre; fetusun atılma evresidir, serviksin dilatasyonunun tamamlanmasından fetusun doğumuna kadar geçen süreyi tanımlar. Nulliparlarda ortalama 50dk maksimum 2 saat (rejyonel anestezi altında 3 saat)'e kadar sürerken, multiparlarda ortalama 20dk maksimum 1 saat (rejyonel anestezi altında 2 saat) olması beklenir. İkinci fazı etkileyen faktörler: epidural analjezi, nulliparite, uzamış aktif faz, ileri maternal yaş ve aşırı maternal obezitedir. 3. Evre; plasenta'nın atılma evresidir. Genellikle 10 dakikadan az sürer, aşırı kanama yok ise 30 dakikaya kadar normal kabul edilerek beklenir ve traksiyon yapılmaz. Uterotonikler plasenta doğumundan önce veya sonra verilebilir ve bu ikş durum arasında plasenta retansiyonu ve postpartum kanama açısından bir fark gösterilememiştir. Kordonun geç klemlenmesi term fetusta tartışmalı iken preterm bebeklerde kan transfüzyounu, intraventrikğler hemoraji ve NEC insidansıı azaltır. 4. Faz; uterin involisyon fazıdır. Doğumu takiben 1000ml sıvı içerisine 20ü oksitosin 10ml/dk (200mU/dk) hızında iv. olarak verilir ve ilk tercihtir. Metilergonovin 0,5mg im. olarak kullanılabilir ancak kardiyak hastalıklarda, ciddi karaciğer, böbrek hastalıklarında, sepsiste kontraendikedir. Doğumdan sonraki ilk 2 saatte 15 dakikada 1 gebenin tansiyon nabız ve kanama kontrolü yapılmalıdır.

MÜDAHALELİ DOĞUM VE FETAL YARALANMALARIN ÖNLENMESİ

Operatif vajinal doğum operatörün fetüsü vajinadan çıkarmak için, eş zamanlı anne itmesi olsun veya olmasın, forseps, vakum veya başka bir alet kullandığı doğumdur. Burada karar, travay yönetiminde, sezaryenle doğum kararı yanında alternatif prosedürün maternal fetal ve neonatal etkileri ile kar zarar hesabı yapılarak alınır. Operatif prosedürlerin kullanım oranları, klinik uygulama modellerine ve eğitimli klinisyenlerin ve diğer gerekli kaynakların mevcudiyetine bağlı olarak dünya çapında da değişiklik gösterir.

Endikasyonları

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) uygulama bülteni aşağıdaki senaryoları yardımlı vajinal doğum için potansiyel olarak uygun nedenler olarak belirmiştir;

- Anne bitkinliği ve etkili bir şekilde ıkınamama.
- Annenin kalp hastalığı ve doğumun ikinci aşamasında ıkınmaktan kaçınma ihtiyacı gibi annenin tıbbi endikasyonları.
- Doğumun uzamış ikinci aşaması (en sık)
- Ani veya olası fetal distres (kategori 3 NST)

Ayrıca, vajinal doğum yaptırılan makat prezentasyonda Piper Forsepsi ile fetal başın doğum süresini kısaltmak da düşünülebilir.

Kondisyonları

Operatif vajinal doğum için belli kondisyonların sağlanmış olması beklenir. Bunların başında operatörün deneyimli olması gerekmektedir. Ayrıca; baş angaje olmalı, membranlar rüptüre olmalı, servikal açıklık tam olmalı, mesane boş olmalı, başın pozisyonu tam olarak bilinmeli, baş-pelvis uygunsuzluğu olmamalı ve fetal koagülopati veya kemik mineralizasyon bozukluğu olmamalıdır. Ayrıca fetus prezentasyonu verteks olmalıdır. (mentum anterior yüz gelişe forseps takılabilr ama vakum uygulaması kontraendikedir), ayrıca hastanın prosedür ve olası komplikasyonlar hakkında aydınlatılmış onamının olması çok büyük önem taşımaktadır.

Başarısız operatif doğum nedenleri olarak; persistan oksiput posterior geliş, fetal makrozomi ve etkin rejyonel veya genel anestezi yokluğu sayılabilir. Ancak ACOG, makrozomik olduğundan şüphelenilen çoğu fetüs

için, eğer maternal pelvis ve doğum eyleminin ilerlemesi yeterliyse, forseps veya vakum ekstraksiyonunun makul şekilde kullanılmasının kontrendike olmadığını öne sürmektedir. Bununla birlikte, operatör, özellikle doğumun ikinci aşaması uzadığında, omuz distosisi riskinin farkında olmalıdır.

Vakum kullanımı ≥34 gebelik haftası olan doğumlarla sınırlıdır. Nedeni ise daha erken gebelik yaşlarında kullanıldığında intraventriküler kanama riskinin artmasıdır. Tahmini ağırlığı 1000gr – 2000gr arasında olan fetuslara Baby Elliot ve Baby Simpson forsepslerinin kullanımı düşünülebilir. Bu forsepslerin kaşıkları standart forsepslerle aynı büyüklükte olmasına karşın, gövdeleri ve sapları daha küçüktür.

Rutin epizyotomi uygulaması operatif vajinal doğumda önerilmez. (Öneri Derece 1B) Yapılacaksa, belirgin anal sfinkter yaralanmalarının sayısını azaltmak için medyan epizyotomi yerine mediolateral veya lateral epizyotomi önerilmektedir (Öneri Derece 2B).

Operatif vajinal doğumdan önce rutin profilaktik antibiyotik uygulaması önerilmemektedir (Öneri Derece 2C). Bununla birlikte, operatif vajinal doğumdan sonra, mümkün olan en kısa zamanda, plaseboya karşı tek doz iv. amoksilav ile yapılan kontrollü randomize bir çalışmada (ANODE), postpartum 6 haftada gelişen perineal enfeksiyonların %42 oranında azaldığını bulmuştur (13). Dolayısıyla epizyotomi ile gerçekleştirilen operatif vajinal doğum sonrasında geniş spektrumlu antibiyotik başlanması önerilmektedir (Öneri Derece 2C).

Komplike operatif vajinal doğum artmış maternal morbidite ile birliktedir. ACOG mantıklı bir açıklaması yoksa vakum ve forseps'in aynı doğumda kullanılmasını önermemektedir (9). Sezaryen ile doğum genital sistemi forseps veya vakuma göre korusa da venöz tromboemboli, yara yeri enfeksiyonu ve endometrit gelişme riski sezaryen ile doğumda daha yüksektir. Operatif vajinal doğum, sezaryen operasyonu ile uzun dönem komplikasyonlarını karşılaştıran bir kohort çalışmasında üriner inkontinans ve anal inkontinans riskinin benzer oldukları görülmüştür (14,15). Operatif doğum sonrası görülen artan anal inkontinans riskinin, operatif doğum prosedüründen ziyade, esas nedenin geniş epizyotomi uygulamaları olduğu düşünülmektedir.

Bununla birlikte, hiçbir endikasyon mutlak değildir ve sezaryen ile doğum da bir seçenektir.

Prosedür

1. Forseps

Forseps uygulaması, prezente olan kısmın seviye ve rotasyonuna göre belirlenir. Uygulama şekline ve düzeye göre; çıkım, alçak, orta ve yüksek feorsepsler vardır. En sık olarak uygulananlar çıkım forsepsleridir. Çıkım forsepsinde pudendal blok uygulanabilirken, alçak ve orta forsepslerde rejyonel veya genel anestezi uygulanması endikedir.

a. ***Çıkım forsepsleri:*** En sık kullanılan forsepslerdir. Bu forsepsleri kullanırken; labiumları ayırmadan introitus'ta fetal kafa görülmeli, verteks 'pelvik tabana ulaşmış' olmalı, sagittal sütür 'anteroposterior, sağ ya da sol oksiput anterior veya posterior pozisyonda olmalı ve rotasyon 45 dereceyi aşmamalıdır. *Simpson Forsepsi'*nde, İngiliz kilidi, geniş gövdesi ve pencereli kaşıkları vardır. Traksiyonda faydalıdır. *Simpson ve Elliot forseps,* nulliparlarda sık rastlanılan molding olmuş kafalarda kullanılır.

b. ***Alçak forsepsler:*** Başın önde gelen kısmının +2'de ya da daha yukarda olması ve pelvik tabana yerleşmemiş olması gerekmektedir. *Kielland Forsepsleri'*nde sürgülü kilit ve pencereli kaşıklar mevcuttur. *Tucker-McLane Forsepsinde* ise pencere bulunmaz.

c. ***Orta forsepsler***, genellikle kaçınılan forsepslerdir, çünkü distosi endikasyonu ile karşılaştırıldıklarında, daha yüksek perinatal morbidite, mortalite ve maternal travma ile birliktedirler. *Kielland, Tucker McLane Forsepsleri* örnek olarak verilebilir.

d. ***Yüksek forsepsler:*** modern tıpta yeri tartışmalı olan medikal aletlerdir.

Forseps ile doğumun komplikasyonları arasında cilt yaralanmaları ve yırtılmaları, dış oküler travma, kafa içi kanama, subgaleal kanama, retina kanaması, lipoid nekroz, fasiyal sinir hasarı, kafatası kırığı ve nadiren ölüm yer alır.

2. Vakum Uygulaması

Vakum uygulaması, fetusun traksiyon ile doğuma yardımcı olunması işlemidir. Bu işlem esnasında fetal saçlı deride *'caput suksadenum benzeri'* bir yapı oluşur ve *chignon'* olarak adlandırılır. *Silastik çanlar* metal çanlara oranla daha kolay uyguları, daha güvenlidir ancak daha az başarılıdır. Çan sagittal sütür üzerine ve arka fontanelin 3cm önüne yerleştirilirve 0,8kg/cm2'lik ile negatif basınç elde edilene kadar 2 dakikada bir 0,2 kg/cm2 emiş gücü arttırılır. En uygun yüksek negatif basınç 0,6kg/cm2'dir. Vakumun olması gerekenden daha anterior'a takılması, servikal omurganın gerilmesine dolayısıyla kafanın daha büyük bir çapla doğmasına yol açar. Vakumun kaç

kez denenmesi gerektiği, ne kadar süre devam edebileceği ile ilgili net bir veri yoktur. Ancak, tekrarlayan başarısız uygulamalar, artmış maternal 3. Ve 4. derece laserasyon ve postpartum kanama, artmış neonatal subdural hematom ve intrakranial kanama riski ile birliktedir.

Operatif vajinal doğum seçenekleri arasında gestasyonel yaş 34 hafta ve üzerinde ise vakum uygulamaları, forseps uygulamalarına göre komplikasyon riskinin daha az olması göz önünde bulundurularak tercih edilir (Öneri Derece 2C). Vakum uygulamasına ait sık görülen komplikasyonlar: skalp laserasyonu ve sefal hematom iken, özellikle 10 dakikadan uzun süren vakum uygulamasında daha nadir ama yaşamı tehdit eden subgaleal hematom, intrakranial hemoraji, kafatası kırıkları görülebilmektedir. Ayrıca subkonjonktival hemoraji ve retinal hemoraji de diğer kanama ile ilgili komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlara sekonder olarak ortaya çıkan neonatal sarılık diğer bir komplikasyondur. Traksiyon açısına bağlı olarak oluşabilecek omuz distosisi, klavikula kırıkları, kranial sinir paralizileri (özellikle 6. ve 7.), Erb palsi ve fetal ölüm de diğer komplikasyonlardır.

EPİZYOTOMİ

Epizyotomi, doğumun ikinci evresinin son bölümünde vajinanın arka tarafının perineye yapılan bir kesi ile cerrahi olarak genişlemesi olarak tanımlanabilir (18). Önceleri rutin olarak, perineal laserasyonları önlemek için tüm vajinal doğumlarda uygulanan epizyotomi, günümüzde genel görüş olarak seçili vakalarda kullanılması endikedir (Öneri Derecesi 1B). 2018'de Dünya Sağlık Örgütü, spontan vajinal doğum geçiren bireyler için rutin veya liberal epizyotomi kullanımına karşı tavsiyede bulundu ve "kabul edilebilir" bir epizyotomi oranının belirlenmesinin zor olduğunu ve seçici vakalarda epizyotominin rolünün belirlenmesi gerektiğini belirtti (19). Sınırlı epizyotomi kullanımı, ciddi (yani üçüncü ve dördüncü derece) obstetrik yırtılma riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Geçmişte, epizyotominin rutin kullanımının çeşitli faydaları olduğuna inanılıyordu; Ancak son yayınlar bu inançları desteklememektedir; Prematür fetuslarda intraventriküler kanama riskini en aza indirmek için epizyotomi uygulaması savunulsa da bu müdahalenin rutin olarak etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Tarihsel olarak, kontrollü bir cerrahi insizyonun onarılmasının daha kolay olduğu ve bu nedenle uzun vadeli komplikasyonlara neden olma olasılığının daha düşük olduğu iddia edilmiştir. Epizyotomi uzamasının yokluğunda, epizyotomi insizyonunun onarımı, spontan derin ikinci derece laserasyondan daha kolaydır, ancak, epizyotomi ile uzun vadeli sonuçların iyileştirildiğini

gösteren veriler eksiktir. Epizyotomi pelvik taban gücünü korumaz ve spontan yırtılma ile karşılaştırıldığında pelvik taban kaslarının zayıflamasına neden olabilir. Ayrıca anal sfinkter yırtılmasının önlenmesi konusunda, medyan epizyotominin bu amaç için etkili olmadığı ve aksine artan şiddetli perineal yırtılma oranıyla ilişkili olduğu konusunda artan bir fikir birliği vardır. 9700'den fazla omuz distosisi vakasını içeren 14 çalışmanın sistematik derlemesinde, sadece bir çalışmada epizyotominin omuz distosisinin önlenmesi üzerindeki etkisi olumlu şekilde değerlendirildi ve sonuç anlamlı bulunmamıştı.

En yaygın epizyotomi türleri medyan (orta hat) ve mediolateraldir. Diğer daha az yaygın kesiler J tipi ve T şekli kesilerdir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), medyan epizyotomi gibi anal sfinkter yaralanması riskini artırmaması nedeniyle, mediolateral epizyotomi uygulanmasını önermektedir (Öneri Derecesi 2C). Bu rehberde DSÖ, prosedür öncesinde hem hastanın aydınlatılmış onamının alınmasının hem de etkili bir lokal anestezinin öneminin altını çizmiştir.

Anestezi şekli olarak, spinal ya da epidural nöroaksiyal blok, pudendal blok veya kısa veya orta etkili lokal anestezik enjeksiyonu seçilebilir. Epizyotomi zamanlaması açısından, Fetal başın taçlandırmadan önceki epizyotomi insizyonu ile taçlandırma esnasında yapılan epizyotomi ile karşılaştıran prospektif bir kohort çalışmasında, taçlandırmadan önce yapılan epizyotomi, artan vajinal travma, daha uzun ortalama epizyotomi uzunluğu ve daha fazla ortalama tahmini kan kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Medyan epizyotomi için perine, orta hattın 3 mm içinde dikey olarak veya introitustan başlayarak saat 6 konumunda kesilir. Amaç, perineal body tarafından uygulanan herhangi bir kısıtlamayı serbest bırakmaktır. Mediolateral epizyotomi için insizyon vajinal introitusta lateral yönde yapılır. Fetus başı taçlanırken yapılan insizyonda oluşan açı, perinede gerim olmadığı zamanki açı ile farklılık göstereceğinden, ideal olarak insizyon açısı orta çizgiden 60 derece olmalıdır. Teknik olarak fetal başın doğumu sırasında, insizyonun en iç kısmında perine desteği sağlanması, epizyotomi insizyonun uzamamasına yardımcı olabilir. Epizyotominin sık görülen komplikasyonları arasında insizyonun perine veya anal sfinktere uzaması, enfeksiyon, dehisens, ağrı ve disparonidir. Vulvovajinal hematomlar görülebilse de nadirdir.

Epizyotomi tamiri

Temel olarak yapılması gereken ilk şey, herhangi bir yaralanmanın dikilmesinden önce hem kanamanın derecesini hem de perine, vajina ve/veya varsa anorektumdaki yaralanmayı değerlendirmektir. Bu değerlendirme, rutin rektal muayene de dahil olmak üzere hem görsel muayeneyi hem de dijital palpasyonu içermelidir. Kapsamlı bir inceleme için yeterli cerrahi alan inspeksiyonu, aydınlatma ve analjezi gereklidir.

Fetüsün ve plasentanın doğumunu takiben, insizyonun ve onarımı gerektirebilecek diğer yırtılmaları veya uzantıları belirlemek için rektal muayene de dahil olmak üzere perinenin kapsamlı bir muayenesi yapılır. Obstetrik laserasyonların ve epizyotomi insizyonlarının onarımı ayrı ayrı yapılmalıdır.

Epizyotomi onarımı genellikle doğum odasında hasta litotomi pozisyonundayken yapılabilir; Bununla birlikte, üçüncü ve dördüncü derece laserasyonlar, uygun ekipmana ve aydınlatmaya hazır erişim, anestezi desteği ve aseptik koşulların sürdürülmesi için bir ameliyathane şartlarını gerektirebilir. Plasentanın dikişten önce doğurtulması, mümkünse laserasyondan kanama hacmi göz önüne alındığında, plasental doğumla dikişlerin bozulmasını önlemek için tercih edilir.

Mediolateral epizyotomilerin onarımına önce transvers perineal ve bulbocavernosus kaslarına sütüre edilerek yaklaşılır. İnsizyonun lateral tarafında daha büyük dikiş ısırıkları alınmalıdır çünkü iki yüzey eşit değildir ve lateral yönü medialden daha geniş bir alana sahip olduğu unutulmamalıdır.

Epizyotomi onarımı için sütür seçimi geleneksel olarak operatörün kişisel tercihidir, ancak sentetik emilebilir sütür materyalinin katgüt sütüre kıyasla daha az kısa süreli perineal ağrı ve daha az yara açılmasıyla ilişkili olduğunu düşünülmektedir.

Cerrahi teknik olarak, vajinal laserasyon apeksinden başlayarak posterior fourchette seviyesinin üstüne kadar sürekli kitlenerek veya kitlenmeyerek onarılır. Vajina, perineal kaslar ve cildin onarımı için sürekli kilitlenmeyen dikiş tekniklerinin, doğum sonrası perineal ağrının azaltılması açısından geleneksel primer sütürasyon yöntemlerden daha üstün olduğuna dair sağlam kanıtlar vardır. Sürekli teknik daha hızlıdır ve en az miktarda sütür materyali kullanır; aralıklı bir tekniğin tek avantajı, bir sütür kırılırsa onarımı yerinde tutacak diğerlerinin olmasıdır; ancak bu muhtemelen perinede çok

büyük bir aönem arz etmez. Perineal cildin sürekli subkutiküler kapanması, primer transkutanöz sütür tekniğine tercih edilir.

KAYNAKLAR

Ameh CA, Weeks AD. The role of instrumental vaginal delivery in low resource settings. BJOG 2009; 116 Suppl 1:22.

Bahl R, Strachan B, Murphy DJ. Pelvic floor morbidity at 3 years after instrumental delivery and cesarean delivery in the second stage of labor and the impact of a subsequent delivery. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:789.

Bottoms S. Delivery of the premature infant. Clin Obstet Gynecol 1995; 38:780.

Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD000081.

Cheung TH, Chang A. Puerperal haematomas. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1991; 17:119.

de Vogel J, van der Leeuw-van Beek A, Gietelink D, et al. The effect of a mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery on the risk of developing obstetrical anal sphincter injuries. Am J Obstet Gynecol 2012; 206:404.e1.

Delancey JO, Toglia MR, Perucchini D. Internal and external anal sphincter anatomy as it relates to midline obstetric lacerations. Obstet Gynecol 1997; 90:924.

Dennen PC. Dermen's Forceps Deliveries, 3rd ed, FA Davis Co, Philadelphia 1989.

Dupuis O, Silveira R, Dupont C, et al. Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:165.

Ehsanipoor RM, Saccone G, Seligman NS, et al. Intravenous fluid rate for reduction of cesarean delivery rate in nulliparous women: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96:804.

Frigoletto FD Jr, Lieberman E, Lang JM, et al. A clinical trial of active management of labor. N Engl J Med 1995; 333:745.

Handa VL, Blomquist JL, Knoepp LR, et al. Pelvic floor disorders 5-10 years after vaginal or cesarean childbirth. Obstet Gynecol 2011; 118:777.

Harvey MA, Pierce M, Alter JE, et al. Obstetrical Anal Sphincter Injuries (OASIS): Prevention, Recognition, and Repair. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37:1131.

Kettle C, Dowswell T, Ismail KM. Continuous and interrupted suturing techniques for repair of episiotomy or second-degree tears. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:CD000947.

Knight M, Chiocchia V, Partlett C, et al. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2019; 393:2395.

Lagrew DC, Low LK, Brennan R, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Safe Reduction of Primary Cesarean Births-Supporting Intended Vaginal Births. Obstet Gynecol 2018; 131:503.

Locatelli A, Regalia AL, Patregnani C, et al. Prognostic value of change in amniotic fluid color during labor. Fetal Diagn Ther 2005; 20:5.

Maughan RJ, Bethell LR, Leiper JB. Effects of ingested fluids on exercise capacity and on cardiovascular and metabolic responses to prolonged exercise in man. Exp Physiol 1996; 81:847.

Modified from: American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Management of intrapartum fetal heart rate tracings. Obstet Gynecol 2010; 116:1232.

Operative Vaginal Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 219. Obstet Gynecol 2020; 135:e149.

Riegel M, Quist-Nelson J, Saccone G, et al. Dextrose intravenous fluid therapy in labor reduces the length of the first stage of labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 228:284.

Rusavy Z, Karbanova J, Kalis V. Timing of episiotomy and outcome of a non-instrumental vaginal delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95:190.

Sagi-Dain L, Sagi S. The role of episiotomy in prevention and management of shoulder dystocia: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2015; 70:354.

Sartore A, De Seta F, Maso G, et al. The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery. Obstet Gynecol 2004; 103:669.

Schwartz DB, Miodovnik M, Lavin JP Jr. Neonatal outcome among low birth weight infants delivered spontaneously or by low forceps. Obstet Gynecol 1983; 62:283.

Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. N Engl J Med 1999; 341:1709.

World Health Organization. Intrapartum care for a positive childbirth experience. 2017. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/intrapartum-care-guidelines/en/.

HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV) AŞILAMASINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE UYGULAMA STRATEJİLERİ

İbrahim TAŞKUM

- Kurum Bilgisi: Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5260-2087
- Mail: ibrahimtaskum@gmail.com

GİRİŞ: HPV'nin Klinik Önemi

Human Papillomavirus (HPV), hem erkeklerde hem de kadınlarda anogenital ve orofaringeal hastalıklara neden olan cinsel yolla bulaşan bir patojendir. Yüksek riskli HPV genotipleriyle gelişen kalıcı enfeksiyonlar, serviks kanserlerinin neredeyse tamamından sorumludur. Küresel ölçekte, HPV 16 ve 18 genotipleri servikal kanser vakalarının yaklaşık %70'ini oluştururken, 31, 33, 45, 52 ve 58 genotipleri ek olarak %20'sinden sorumludur. Geriye kalan %10'luk kısım ise büyük ölçüde 35, 39, 51, 56, 59 ve 68 gibi aşı kapsamına girmeyen yüksek riskli HPV tipleri tarafından tetiklenmektedir. HPV 16 ve 18 ayrıca anal kanserlerin yaklaşık %90'ına neden olurken, orofaringeal, vulvar, vajinal ve penil kanserlerin önemli bir kısmında da rol oynamaktadır. Öte yandan, HPV 6 ve 11 tipleri anogenital siğillerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır.

Dünya genelinde servikal kanser, kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanser türü olup, her yıl yaklaşık 604.000 yeni invaziv servikal kanser vakası teşhis edilmektedir. Aynı zamanda, bu hastalık nedeniyle yılda yaklaşık 342.000 kadın hayatını kaybetmektedir. Servikal kanser, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde kadın sağlığı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturmaktadır, çünkü bu bölgelerde erken teşhis, düzenli tarama programları ve aşılama oranları genellikle yetersiz kalmaktadır. HPV ile güçlü bir bağlantısı bulunan bu kanser türü, aşı ile önlenebilen maligniteler arasında yer almakta olup, etkili aşılama programları ve düzenli tarama stratejileri ile bu hastalığın küresel yükü önemli ölçüde azaltılabilir (Bruni ve ark., 2024). Servikal kanser vakalarının neredeyse tamamı insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle HPV 16 ve 18 tipleri, bu kanserlerin büyük çoğunluğundan sorumlu olup, yüksek onkojenik potansiyelleri nedeniyle en sık rastlanan suşlar arasında yer almaktadır. Bu iki genotip, dünya genelinde servikal kanser vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. 121 ülkeden yaklaşık 112.000 HPV pozitif servikal kanser vakasını içeren sistematik bir derleme, servikal kansere neden olan 17 farklı HPV alt tipini belirlemiştir. Bu çalışma, HPV'nin servikal kanser gelişimindeki temel etken olduğunu bir kez daha ortaya koyarken, yüksek riskli HPV genotiplerinin hastalığın önlenmesi ve aşılama stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir hedef olduğunu göstermektedir. (Wei ve ark., 2024). Servikal kanser vakalarının büyük çoğunluğu, düzensiz veya yetersiz tarama yaptıran kadınlarda görülmektedir.

HPV 16 ve 18 genotipleri, HPV pozitif vulvar kanser vakalarının %35 ila %77'sinden, HPV pozitif prekanseröz vulvar lezyonların %75 ila %80'inden, ve HPV pozitif vajinal kanser ile prekanseröz vajinal lezyonların %60'ından sorumludur. Bu veriler, HPV 16 ve 18'in yalnızca servikal kanserle değil, aynı zamanda diğer anogenital malignitelerle de güçlü bir bağlantıya sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bu yüksek riskli genotipleri hedef alan HPV aşıları, yalnızca servikal kanserin değil, vulvar ve vajinal kanserlerin önlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır (de Sanjosé ve ark., 2013).

HPV enfeksiyonu, baş ve boyun bölgesinde gelişen skuamöz hücreli karsinomların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Penil ve vulvar kanserlerde olduğu gibi, orofaringeal kanserler de iki ana gruba ayrılmaktadır: HPV ile ilişkili olanlar ve HPV ile ilişkili olmayanlar. HPV ile bağlantılı orofaringeal kanserler çoğunlukla orofarenks, dil kökü ve bademcik bölgesinde görülmektedir. Bu kanser türlerinin görülme sıklığı son yıllarda artış göstermiş olup, özellikle HPV 16'nın orofaringeal malignitelerle güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. HPV'ye bağlı orofaringeal kanserlerin önlenmesi açısından HPV aşılarının potansiyel koruyucu etkisi önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Mork ve ark., 2001). HPV ile ilişkili orofaringeal kanserler, HPV ile bağlantısı olmayan kanserlere kıyasla daha genç yaş grubunda görülmektedir ve gelişiminde cinsel risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Özellikle oral HPV enfeksiyonu, çoklu cinsel partner öyküsü ve oral-genital temas, bu kanser türünün ortaya çıkma riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. HPV 16, HPV ile ilişkili orofaringeal kanserlerde en sık saptanan genotip olup, hastalığın ilerleyişi ve prognozu üzerinde belirleyici bir etkisi bulunmaktadır (Gillison ve ark., 2008).

HPV tespitinin klinik uygulamaları, servikal kanser taraması amacıyla servikal ve vajinal sürüntü testlerini içermektedir (Melnikow ve ark., 2018). HPV DNA veya mRNA testleri, özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin varlığını belirlemek için kullanılmakta olup, servikal kanserin erken teşhisi ve yönetimi açısından önemli bir tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu testler, anormal Pap smear sonuçları olan bireylerde ileri değerlendirme yapılmasını sağlamakta ve servikal kanser tarama programlarında önemli bir yer tutmaktadır.

HPV tespiti, moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sayesinde daha etkin hale gelmiştir. Klinik testlerde ilk kullanılan yöntem, HPV DNA testi olup, günümüzde rutin tarama uygulamalarında yaygın olarak

kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışma, HPV DNA testinin servikal sitolojiye eklenmesinin, servikal kanser öncüllerinin (örneğin servikal intraepitelyal neoplazi 2 ve 3) tespitinde duyarlılığı artırdığını göstermiştir. Ancak, bu yöntemin özgüllüğü daha düşük olabileceğinden, bazı kadınların gereksiz kolposkopiye yönlendirilme olasılığı da artabilmektedir. Günümüzde, çeşitli HPV DNA tespit yöntemleri klinik kullanıma yönelik olarak doğrulanmış ve tarama programlarında onaylanmıştır (Doorbar 2006).

Çoğu HPV enfeksiyonu, kanserojen HPV genotipleri de dahil olmak üzere, genellikle 12 ay içinde bağışıklık sistemi tarafından temizlenir. Düşük dereceli sitolojik anormallikler, HPV'nin servikal enfeksiyonunun üretken olduğu durumlarda tespit edilebilir ancak genellikle geçicidir. Ancak, 12 aydan uzun süren yüksek riskli HPV enfeksiyonları, prekanseröz veya kanseröz lezyonların gelişme olasılığını artırır. Bununla birlikte, her kalıcı enfeksiyon kansere ilerlemez. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre, servikal sitoloji taramalarında tespit edilen prekanseröz lezyonların medyan yaşı, cinsel ilişkiye başlama yaşından yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (Castle ve ark., 2009).

HPV enfeksiyonunun doğal seyri bireyin bağışıklık yanıtına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Çoğu enfeksiyon geçici olup, bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılırken, bazı enfeksiyonlar kalıcı hale gelerek prekanseröz lezyonlara ve nadiren invaziv kansere ilerleyebilir. HPV'nin klinik sonuçlarını belirleyen en önemli faktörlerden biri, enfekte eden virüs tipidir. Farklı HPV genotipleri, enfekte ettiği dokular ve neden olduğu hastalıklar açısından farklılık gösterir. Düşük riskli HPV tipleri genellikle iyi huylu lezyonlara yol açarken, yüksek riskli onkojenik HPV tipleri kanser gelişme riskini artırmaktadır.

HPV enfeksiyonunun yaygınlığı ve hastalık yükü, küresel sağlık sistemlerinde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Servikal kanser başta olmak üzere HPV ile ilişkili maligniteler ve diğer hastalıklar, enfeksiyonun doğal seyriyle yakından bağlantılıdır. HPV'nin bulaşma yolları, enfeksiyonun vücutta ilerleyişi ve bağışıklık sistemi tarafından nasıl kontrol altına alındığı, hastalığın seyrini ve potansiyel komplikasyonlarını anlamak açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, HPV'nin epidemiyolojisini ve enfeksiyonun doğal seyrini daha detaylı incelemek, aşılama ve korunma stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

Bazı HPV tipleri, deri epitelini enfekte etme eğilimindedir ve plantar siğiller, yaygın siğiller, düz siğiller ve kasap siğilleri gibi farklı lezyonlarla

ilişkilidir (Carr ve ark, 2000). HPV 1, 2 ve 4 plantar ve yaygın siğillere neden olurken, HPV 3 ve 10 düz siğillerden sorumludur. Et, kümes hayvanları ve balık işleyicilerinde yaygın olarak görülen kasap siğilleri ise en çok HPV 7 ve 2 ile ilişkilidir (Bonnez ve ark., 2000). Bunun yanı sıra, HPV'nin anogenital bölgedeki keratinize deri ve mukoza zarlarını enfekte eden türleri de mevcuttur. Enfeksiyonun en yaygın görüldüğü bölgeler arasında penis, skrotum, perineum, anal kanal, perianal bölge, vajinal giriş (introitus), vulva ve serviks yer almaktadır.

40'tan fazla mukozal HPV genotipi genital bölgeyi enfekte edebilir ve anogenital hastalıkların türü, enfekte eden HPV tipine göre değişiklik gösterir. HPV tip 6 ve 11, benign anogenital siğillerin en yaygın nedenidir (von Krogh ve ark., 2000). HPV 16, kanser ilerleme riski en yüksek olan tiptir (Franco ve ark., 2001). Kadın genital sisteminde kanserojen HPV enfeksiyonunun gelişmesi için servikal transformasyon bölgesinin varlığı gerekli değildir; bu nedenle, histerektomi geçiren ve geçirmeyen kadınlarda onkojenik HPV alt tiplerinin vajinal yaygınlığı benzerdir (Castle ve ark., 2004).

HPV enfeksiyonlarının geniş doku tropizmi ve onkojenik potansiyeli, hastalığın küresel sağlık üzerindeki etkisini artırmaktadır. Özellikle servikal kanser başta olmak üzere HPV ile ilişkili maligniteler, etkili koruma stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde, HPV enfeksiyonlarını önlemenin en etkili yolu aşılama olup, mevcut HPV aşıları yüksek riskli tiplerden kaynaklanan kanserlerin ve düşük riskli tiplere bağlı genital siğillerin büyük çoğunluğunu önleyebilmektedir. Aşıların etkinliği, hedef yaş grupları, dozaj şemaları ve klinik özellikleri, HPV ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

HPV Aşılarının Türleri ve Klinik Özellikleri

Dünya genelinde klinik olarak geliştirilmiş altı farklı HPV aşısı bulunsa da, bu aşıların tamamı tüm ülkelerde erişilebilir değildir. Mevcut HPV aşıları, hedefledikleri virüs tiplerine göre sınıflandırılmaktadır: Kuadrivalan (Dörtlü) HPV aşısı, HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerine karşı bağışıklık sağlarken, Dokuzvalan (Dokuzlu) HPV aşısı, bunlara ek olarak HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini de hedef alarak daha geniş koruma sunmaktadır; Bivalan (İkili) HPV aşısı ise yalnızca HPV 16 ve 18 tiplerine karşı bağışıklık geliştirmek amacıyla üretilmiştir.

Farklı ülkelerde aşılama politikaları değişiklik gösterdiğinden, sağlık çalışanlarının ve uygulayıcıların bölgesel aşı erişilebilirliğini doğrulamaları

önemlidir. Her ülkenin sağlık otoriteleri, kendi epidemiyolojik verilerine ve sağlık politikalarına göre HPV aşı programlarını şekillendirmektedir. Türkiye'de geçmişte 4-valan (kuadrivalan) HPV aşısı (HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruma sağlayan) bulunmaktayken, günümüzde 9-valan aşısı kullanılmaktadır. Henüz ulusal HPV aşı programı kapsamında zorunlu ve ücretsiz aşılama bulunmasa da bireysel olarak aşıya erişim mümkündür. Tüm bu aşılar profilaktik (koruyucu) olup, HPV enfeksiyonunu ve ilişkili lezyonları önlemek amacıyla tasarlanmıştır. ABD'de kullanılan 9-valan HPV aşısı, kadınlarda HPV kaynaklı rahim ağzı (serviks), vulva, vajina, anüs, orofarenks (boğaz) ve baş-boyun kanserlerinin yanı sıra genital siğillerin ve prekanseröz lezyonların önlenmesi için, erkeklerde ise HPV kaynaklı anal, orofaringeal (boğaz) ve baş-boyun kanserleri ile anal prekanseröz ve displastik lezyonlar ve genital siğillerin önlenmesi için FDA tarafından onaylanmıştır.

HPV Aşılama Stratejileri ve Uygulama Yöntemleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) bağlı Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices-ACIP) tarafından belirlenen kılavuzlara göre, HPV aşısı belirli yaş gruplarında rutin olarak önerilmektedir (Meites ve ark., 2019). Buna göre, rutin HPV aşılaması 11-12 yaş aralığında önerilmekte olup, 9 yaşından itibaren uygulanabilmektedir. Daha önce aşılanmamış veya aşı serisini tamamlamamış 13-26 yaş aralığındaki bireyler için "yakalama aşılaması" tavsiye edilmektedir. Ancak, 27 yaş ve üzeri yetişkinlerde yakalama aşısı rutin olarak önerilmemekte, aşılama kararının bireysel değerlendirme ile verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yaş ilerledikçe HPV'ye maruz kalma olasılığı arttığından, bu yaş grubunda HPV aşısının toplumsal faydası ve maliyet-etkinliği daha düşük olmaktadır (Laprise ve ark., 2020). Bununla birlikte, çoklu cinsel partneri olan bireyler, yeni bir ilişkiye başlamış veya yakın zamanda ayrılmış kişiler ve düzenli servikal kanser taraması yaptırmamış kadınlar gibi belirli gruplar için 27 yaş üstü aşılama düşünülebilir. Ayrıca, HPV'ye mesleki maruziyet riski taşıyan sağlık çalışanlarına, yaşlarına bakılmaksızın HPV aşısı yapılması önerilebilir, ancak bu konuda destekleyici veriler henüz sınırlıdır. ABD'de HPV aşısı 45 yaşına kadar Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmıştır.

HPV aşısının en yüksek etkinliği, bireyin cinsel yaşama başlamadan önce uygulanması durumunda gözlenmektedir (Chambers ve ark., 2023). Yapılan klinik araştırmalar, HPV ile daha önce enfekte olmamış bireylerde aşının koruyuculuğunun en yüksek seviyede olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, rutin aşılama için önerilen yaş aralığı olan 9-14 yaş grubunda uygulama yapılması, ilerleyen dönemlerde HPV ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Mevcut HPV aşıları, önleyici (profilaktik) aşılar olup, halihazırda HPV ile enfekte bireylerde virüsü temizleyici bir etkisi bulunmamaktadır. Ayrıca, mevcut enfeksiyonu hızlandırarak iyileştirme özelliği de yoktur. Bu nedenle, erken yaşta aşılanma, servikal kanser ve diğer HPV ile ilişkili kanserlerin insidansında belirgin bir azalma sağlamaktadır (Lei ve ark., 2020). Aşı, HPV'ye maruziyeti önlemek amacıyla geliştirilmiş olduğundan, en iyi sonuçlar HPV'ye maruz kalmadan önce yapılan aşılamayla elde edilmektedir.Bununla birlikte, cinsel olarak aktif bireylerin de yaş grubuna uygun şekilde HPV aşısı olması önerilmektedir. Anormal Pap smear testi öyküsü, genital siğiller veya daha önce geçirilmiş bir HPV enfeksiyonu, HPV aşısı için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

HPV aşısının zamanlaması, etkinliği ve korunma sağladığı hastalıklar göz önüne alındığında, bireyler ve sağlık otoriteleri için en uygun aşının belirlenmesi önemli bir karar sürecidir. Günümüzde farklı HPV tiplerini hedef alan çeşitli aşılar geliştirilmiş olup, içerdiği genotiplere göre değişkenlik gösteren bu aşıların etkinlik alanları da farklıdır. Bu nedenle, HPV'ye karşı en geniş korumayı sağlamak ve aşılama stratejilerini optimize etmek adına hangi aşının tercih edilmesi gerektiği, bilimsel kanıtlar ve sağlık politikaları doğrultusunda değerlendirilmelidir.

HPV Aşılama Takvimi

ABD'de HPV aşı takvimi, aşıya başlama yaşına bağlı olarak farklı doz programları içermektedir (Murthy ve ark., 2024). 9-14 yaş aralığında aşılanmaya başlayan bireyler için iki dozluk bir aşılama rejimi uygulanmaktadır. İlk doz uygulandıktan sonra, ikinci doz 6 ila 12 ay içerisinde yapılmalıdır. Ancak, ikinci doz ilk dozdan beş aydan daha kısa sürede uygulanmışsa, bağışıklık yanıtının tam oluşabilmesi için ek bir doz yapılması gerekmektedir.

15 yaş ve üzerindeki bireylerde, HPV aşısı üç doz halinde uygulanmaktadır. İlk dozdan sonra ikinci doz genellikle 1 ila 2. ayda, üçüncü

doz ise 6. ayda yapılmalıdır. Dozlar arasındaki minimum bekleme süreleri önem taşımaktadır; ilk ve ikinci doz arasında en az dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasında en az 12 hafta, ilk ve üçüncü doz arasında ise en az beş ay bulunmalıdır. Eğer dozlar önerilen sürelerden daha kısa aralıklarla uygulanmışsa, aşı tekrarlanmalıdır.

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, yaş fark etmeksizin üç dozluk aşılama protokolü önerilmektedir. Özellikle HIV pozitif bireyler veya diğer immünsüpresif hastalıklara sahip kişiler için özel aşılama önerileri bulunmaktadır. Tüm bu bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. HPV Aşılama Yaş ve Doz Tablosu

Yaş Aralığı	Uygulanan Doz Sayısı	Doz Aralıkları	Ek Bilgiler
9-14 Yaş	2 Doz	İlk doz (0. ay), 6-12 ay sonra ikinci doz	Eğer ikinci doz, ilk dozdan 5 aydan kısa sürede yapılmışsa ek doz gerekir
15 Yaş ve Üzeri	3 Doz	İlk doz (0. ay), İkinci doz (1-2. ay), Üçüncü doz (6. ay)	Minimum bekleme süreleri: 4 hafta (1. ve 2. doz), 12 hafta (2. ve 3. doz), 5 ay (1. ve 3. doz)
Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Bireyler	3 Doz	İlk doz (0. ay), İkinci doz (1-2. ay), Üçüncü doz (6. ay)	HIV pozitif bireyler veya immünsüpresif hastalar için özel öneriler bulunur

HPV aşıları, dünya genelinde farklı sağlık politikaları, ekonomik faktörler ve lojistik nedenlerle her ülkede eşit derecede erişilebilir olmayabilir. Bazı ülkeler kendi HPV aşılarını üretirken, diğerleri ithal aşıları kullanmaktadır. Maliyet ve erişilebilirlik kısıtlamaları göz önünde bulundurulmadan en geniş koruma sağlayan 9-valan HPV (9vHPV) aşısının tercih edilmesi önerilmektedir, çünkü bu aşı daha fazla HPV tipine karşı bağışıklık sağlayarak kanser yükünü azaltmada daha etkili bir strateji sunmaktadır.

ABD'de, 2017 yılından itibaren yalnızca 9-valan HPV aşısı kullanılmaktadır. Bu aşının, daha önce yaygın olarak kullanılan dörtlü (4vHPV) ve ikili (2vHPV) aşılara kıyasla daha geniş HPV tiplerini kapsaması, ek servikal kanser vakalarının önlenmesine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda, vulvar, vajinal, anal ve bazı orofaringeal kanser türlerine karşı da ek koruma sağlamaktadır. 9vHPV'nin yaygın olarak kullanılması, HPV'ye

bağlı hastalıkların maliyetini düşürerek sağlık sistemleri üzerindeki ekonomik yükü azaltmada etkili bir rol oynayabilir.

HPV aşılamasının erkeklerde uygulanması, toplum bağışıklığı açısından önem taşımaktadır. Erkeklerde, 9vHPV'nin dörtlü aşıya kıyasla ek koruma sağlayıp sağlamadığı tam olarak net olmamakla birlikte, toplum bağışıklığı yoluyla kadınlarda servikal kanser riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, erkeklerde anogenital siğillerin, anal kanserin ve HPV ile ilişkili diğer malignitelerin önlenmesine de katkı sağlayabilir.

Her ülkenin HPV aşılama programları, sağlık politikaları, ekonomik durumu ve aşıların erişilebilirliği doğrultusunda farklılık gösterebilmektedir.. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO), ülkelerin ekonomik durumlarına bağlı olarak öncelikle 9-14 yaş arasındaki kız çocuklarına aşılama yapılmasını ve kaynaklar yeterli olduğunda erkekleri de kapsayacak şekilde programlarını genişletmelerini önermektedir.

Bu nedenle, HPV'ye bağlı kanserleri önlemede en etkili strateji, aşılama programlarının en geniş kapsama sahip aşılarla uygulanmasıdır. Ancak, her ülkenin sağlık sistemine uygun şekilde aşılama stratejileri belirlenmeli, maliyet ve erişilebilirlik faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Aşılama oranlarının artırılması için sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi, toplum farkındalığının yükseltilmesi ve ulusal aşı programlarının desteklenmesi gerekmektedir.

HPV Aşılarının Güvenliği

HPV aşılarının etkinliği kadar, güvenliği de halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Aşıların güvenli olup olmadığına dair kamuoyundaki endişeler, aşılama oranlarını etkileyebileceğinden, bilimsel kanıtlarla desteklenen kapsamlı güvenlik değerlendirmeleri büyük bir gereklilik haline gelmiştir. HPV aşıları, dünya çapında milyonlarca kişiye uygulanmış olup, yapılan geniş çaplı araştırmalar ve klinik çalışmalar, aşının ciddi yan etkilere yol açmadığını ve genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir.

HPV aşısının güvenliği ile ilgili giderek artan bilimsel kanıtlar doğrultusunda, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) Küresel Aşı Güvenliği Danışma Komitesi, aşının fayda-risk dengesinin olumlu yönde olduğunu vurgulamaktadır. Ulusal düzeyde gerçekleştirilen bir diğer gözlemsel çalışma, 1000'den fazla kadın üzerinde yapılan

incelemelerde, HPV aşısı ile 20-33 yaş aralığındaki kadınlarda bildirilen infertilite riski arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, HPV aşılarının üreme sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığına dair kanıtları güçlendirmekte ve aşıların güvenli olduğunu bir kez daha desteklemektedir (Schmuhl ve ark., 2020). Hem ruhsatlandırma çalışmaları hem de lisans sonrası güvenlik izleme sistemlerinden elde edilen veriler, HPV aşısının güvenli ve iyi tolere edilen bir aşı olduğunu göstermektedir. Aşılama sonrası genellikle hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülse de, ciddi yan etkiler son derece nadirdir. Bununla birlikte, aşılama sonrası senkop (bayılma) vakaları, özellikle ergenlerde gözlemlenmiş ve potansiyel bir yan etki olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu durum yalnızca HPV aşısına özgü değildir; ergenlik döneminde uygulanan diğer aşılardan sonra da benzer şekilde bayılma vakaları rapor edilmiştir. Bu nedenle, aşılama sonrası bireylerin kısa bir süre izlenmesi önerilmektedir (Slade ve ark., 2009). İsveç ve Danimarka'da 10-44 yaş aralığındaki yaklaşık dört milyon kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, dörtlü (kuadrivalan) HPV aşısının demiyelinizan hastalıklarla herhangi bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada, multiple skleroz, optik nevrit, transvers miyelit ve akut yaygın ensefalomiyelit gibi hastalıkların görülme sıklığının, HPV aşısı olan bireyler ile aşılanmamış bireyler arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu bulgular, HPV aşısının merkezi sinir sistemi üzerindeki güvenliğini desteklemekte ve nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmediğini göstermektedir (Scheller ve ark., 2015). Dokuz valan (9-valan) HPV aşısının güvenliği üzerine yapılan yedi klinik çalışmanın analizi, 15.000'den fazla bireyin en az bir doz aşı aldığı verileri içermektedir. Bu analizde, aşının en yaygın yan etkilerinin hafif veya orta şiddette enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olduğu belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar arasında ağrı, eritem (kızarıklık) ve şişlik en sık bildirilen semptomlar olup, genellikle kısa süreli ve kendiliğinden düzelmektedir. Çalışmalar, ciddi yan etkilerin son derece nadir olduğunu ve aşının genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir (Moreira ve ark., 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 9-valan insan papilloma virüsü (HPV) aşısının üreticisi, hamilelik sırasında HPV aşısına maruz kalan bireylerin fetal sonuçlarını izlemek amacıyla bir kayıt sistemi yürütmektedir. Bu sistem, aşının gebelik üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek ve güvenlik profilini daha iyi anlamak için tasarlanmıştır. Şu ana kadar elde edilen veriler, HPV aşısının gebelik sürecinde olumsuz fetal sonuçlarla ilişkili olduğuna dair bir kanıt sunmamaktadır. Bununla birlikte, HPV aşısı rutin olarak hamilelik sırasında önerilmemekte, ancak yanlışlıkla uygulandığında

da herhangi bir özel önlem alınması gerekmemektedir (Petrosky ve ark., 2015).

HPV aşılarının güvenliği, hem ruhsatlandırma öncesi klinik çalışmalar hem de lisans sonrası izleme sistemleri tarafından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Mevcut bilimsel veriler, aşının ciddi yan etkilere yol açmadığını, genellikle hafif veya orta dereceli enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıyla iyi tolere edildiğini göstermektedir. Ayrıca, nörolojik ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olmadığı, infertiliteye neden olmadığı ve hamilelik sürecinde olumsuz fetal sonuçlarla bağlantılı olmadığı kanıtlanmıştır. WHO, CDC ve diğer sağlık otoriteleri, HPV aşılarının fayda-risk dengesinin olumlu olduğunu vurgulamakta ve aşının yaygınlaştırılmasını önermektedir.

KAYNAKLAR

Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingston, Philadelphia 2000. p.1630.

Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report 10 March 2023. https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf (Accessed on June 25, 2024).

Carr, J., & Gyorfi, T. (2000). Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. Clinics in laboratory medicine, 20(2), 235–255.

Castle, P. E., Fetterman, B., Akhtar, I., Husain, M., Gold, M. A., Guido, R., Glass, A. G., & Kinney, W. (2009). Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. Gynecologic oncology, 114(2), 365–369.

Castle, P. E., Schiffman, M., Bratti, M. C., Hildesheim, A., Herrero, R., Hutchinson, M. L., Rodriguez, A. C., Wacholder, S., Sherman, M. E., Kendall, H., Viscidi, R. P., Jeronimo, J., Schussler, J. E., & Burk, R. D. (2004). A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. The Journal of infectious diseases, 190(3), 458–467.

Chambers, C., Deeks, S. L., Sutradhar, R., Cox, J., de Pokomandy, A., Grennan, T., Hart, T. A., Lambert, G., Moore, D. M., Grace, D., Grewal, R., Jollimore, J., Lachowsky, N., Nisenbaum, R., Ogilvie, G., Sauvageau, C., Tan, D. H. S., Coutlée, F., & Burchell, A. N. (2023).

Vaccine Effectiveness Against 12-Month Incident and Persistent Anal Human Papillomavirus Infection Among Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex With Men. The Journal of infectious diseases, 228(1), 89–100.

de Sanjosé, S., Alemany, L., Ordi, J., Tous, S., Alejo, M., Bigby, S. M., Joura, E. A., Maldonado, P., Laco, J., Bravo, I. G., Vidal, A., Guimerà, N., Cross, P., Wain, G. V., Petry, K. U., Mariani, L., Bergeron, C., Mandys, V., Sica, A. R., Félix, A., … HPV VVAP study group (2013). Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 49(16), 3450–3461.

Doorbar J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clinical science (London, England : 1979), 110(5), 525–541. https://doi.org/10.1042/CS20050369

Franco, E. L., Duarte-Franco, E., & Ferenczy, A. (2001). Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 164(7), 1017–1025.

Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. Journal of the National Cancer Institute, 100(6), 407–420. https://doi.org/10.1093/jnci/djn025

Laprise, J. F., Chesson, H. W., Markowitz, L. E., Drolet, M., Martin, D., Bénard, É., & Brisson, M. (2020). Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. Annals of internal medicine, 172(1), 22–29.

Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., Sundström, K., Dillner, J., & Sparén, P. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. The New England journal of medicine, 383(14), 1340–1348.

Meites, E., Szilagyi, P. G., Chesson, H. W., Unger, E. R., Romero, J. R., & Markowitz, L. E. (2019). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 68(32), 698–702.

Melnikow, J., Henderson, J. T., Burda, B. U., Senger, C. A., Durbin, S., & Weyrich, M. S. (2018). Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and

Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA, 320(7), 687–705.

Moreira, E. D., Jr, Block, S. L., Ferris, D., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., Joura, E. A., Kosalaraksa, P., Schilling, A., Van Damme, P., Bornstein, J., Bosch, F. X., Pils, S., Cuzick, J., Garland, S. M., Huh, W., Kjaer, S. K., Qi, H., Hyatt, D., Martin, J., Moeller, E., … Luxembourg, A. (2016). Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. Pediatrics, 138(2), e20154387.

Mork, J., Lie, A. K., Glattre, E., Hallmans, G., Jellum, E., Koskela, P., Møller, B., Pukkala, E., Schiller, J. T., Youngman, L., Lehtinen, M., & Dillner, J. (2001). Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. The New England journal of medicine, 344(15), 1125–1131.

Murthy, N., Wodi, A. P., McNally, V. V., Daley, M. F., & Cineas, S. (2024). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2024. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 73(1), 11–15.

Petrosky, E., Bocchini, J. A., Jr, Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M., Unger, E. R., Markowitz, L. E., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 64(11), 300–304.

Scheller, N. M., Svanström, H., Pasternak, B., Arnheim-Dahlström, L., Sundström, K., Fink, K., & Hviid, A. (2015). Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA, 313(1), 54–61.

Schmuhl, N. B., Mooney, K. E., Zhang, X., Cooney, L. G., Conway, J. H., & LoConte, N. K. (2020). No association between HPV vaccination and infertility in U.S. females 18-33 years old. Vaccine, 38(24), 4038–4043.

Slade, B. A., Leidel, L., Vellozzi, C., Woo, E. J., Hua, W., Sutherland, A., Izurieta, H. S., Ball, R., Miller, N., Braun, M. M., Markowitz, L. E., & Iskander, J. (2009). Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA, 302(7), 750–757.

Wei, F., Georges, D., Man, I., Baussano, I., & Clifford, G. M. (2024). Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. Lancet (London, England), 404(10451), 435–444.

von Krogh, G., Lacey, C. J., Gross, G., Barrasso, R., & Schneider, A. (2000). European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sexually trans*mitted infections*, *76*(3), 162–168.

mRNA AŞILARI Ve TEDAVİ UYGULAMALARI

Aşkın TEKİN

- Kurum Bilgisi: Giresun Üniversitesi, Şebinkarahisar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Giresun/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-0362-9387
- Mail: askin.tekin@giresun.edu.tr

GİRİŞ

Aşı teknolojilerinin gelişimi, bulaşıcı hastalıkların etkili bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlayan yöntemler sunarak halk sağlığı alanında önemli ilerlemeler kaydetmiştir. En dönüştürücü aşı teknolojilerinden biri olarak ortaya çıkan mRNA aşıları, doğrudan bir bağışıklık tepkisini uyarmak için nükleik asit dizilerini kullanmaktadır. Canlı zayıflatılmış veya inaktive edilmiş patojenleri içeren geleneksel aşıların aksine, mRNA aşıları hücrelere antijen üretme talimatı vermek için sentetik mRNA'dan yararlanır. Bu mekanizma güvenli ve hızlı bir aşı geliştirme süreci sağlar. COVID-19 pandemisinin ortaya çıkışından bu yana, mRNA aşıları, özellikle Pfizer-BioNTech'in BNT162b2 ve Moderna'nın mRNA-1273'ü aracılığıyla benzeri görülmemiş bir ilgi görmüştür. Bu derlemenin amacı, mRNA aşılarının moleküler mekanizmalarını, geliştirme süreçlerini, etkinliğini ve daha geniş uygulamalarını keşfetmektir.

mRNA Aşılarının Moleküler Mekanizması

Messenger RNA (mRNA) aşıları, immünolojide çığır açan bir ilerlemeyi temsil etmekte ve hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Bu aşılar, belirli bir antijeni kodlayan ve bağışıklık sistemini patojeni tanımaya ve onunla mücadele etmeye teşvik eden sentetik mRNA'nın vücuda verilmesiyle çalışır. COVID-19 pandemisi sırasında mRNA aşılarının başarısı, sadece bulaşıcı hastalıklar için değil, aynı zamanda kanser immünoterapisi için de potansiyellerini vurgulamıştır. mRNA aşılarının moleküler mekanizmaları, antijen ekspresyonu, immün aktivasyon ve gelişmiş dağıtım sistemlerinin kullanımı dahil olmak üzere birkaç temel süreci içerir.

Antijen Ekspresyonu ve İmmün Aktivasyon

mRNA aşıları, konakçının hücresel mekanizması tarafından proteinlere çevrilen ve daha sonra bir bağışıklık tepkisini tetiklemek için hücre yüzeyinde sunulan antijenleri kodlar. Bu aşılar hem humoral hem de hücresel bağışıklığı uyarır; B hücreleri nötralize edici antikorlar üretir ve CD4+ ve CD8+ T hücreleri enfekte olmuş hücreleri tanımak ve ortadan kaldırmak için aktive olur (Ahamad ve ark., 2024; Zanjabila & Dewi, 2024). Antijen sunan hücreler (APC'ler), majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) yolları aracılığıyla aşı antijenlerini sunarak çok önemli bir rol oynar, böylece T hücresi aktivasyonunu kolaylaştırır ve bağışıklık yanıtına önemli ölçüde katkıda bulunur (Zanjabila & Dewi, 2024).

Yapısal Modifikasyonlar ve İletim Sistemleri

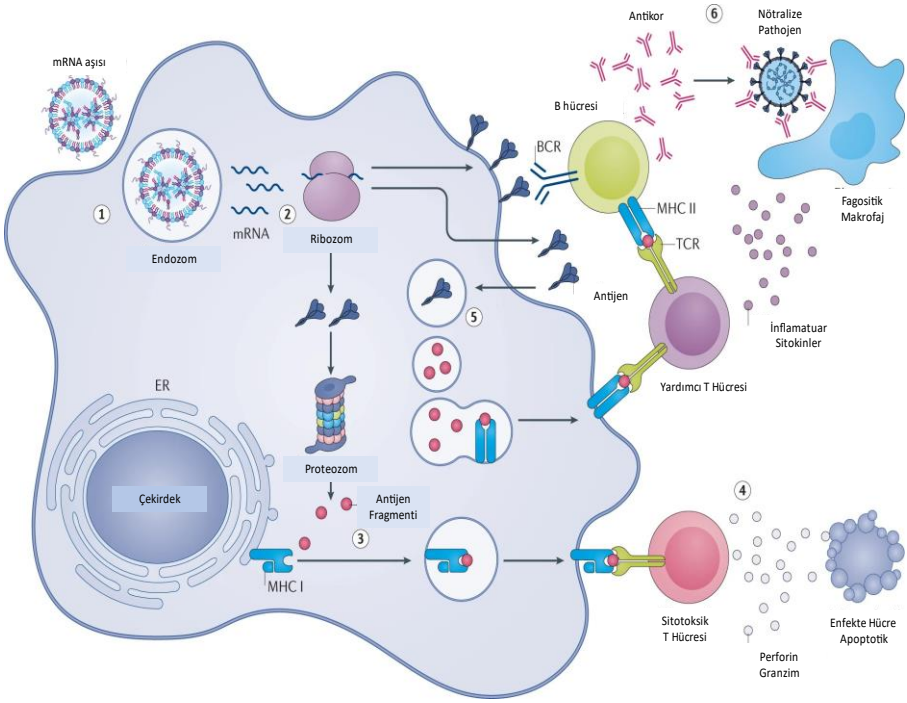
1-metilpseudouridin eklenmesi gibi yapısal modifikasyonlar, mRNA stabilitesini ve çeviri verimliliğini artırırken bağışıklık tespitini azaltır (Zanjabila & Dewi, 2024). Lipid nanopartiküller (LNP'ler), mRNA'yı bozulmaya karşı koruyan ve hücrelere girişini kolaylaştıran dağıtım araçları olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Ramadan ve ark., 2024; Zanjabila & Dewi, 2024). mRNA aşılarının tasarımı genellikle 5′ başlık, 5′ ve 3′ çevrilmemiş bölgeler (UTR'ler) ve stabiliteyi ve çeviriyi artırmak için bir poli(A) kuyruğu gibi unsurları içerir (Oladipo ve ark., 2024).

Bulaşıcı Hastalıklara Karşı mRNA Aşıları: Yenilikler, Avantajlar ve Zorluklar

mRNA aşıları, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde dönüştürücü bir araç olarak ortaya çıkmış ve COVID-19 pandemisi sırasındaki ilk başarının ötesinde potansiyellerini göstermiştir. Bu aşılar, patojen antijenlerini kodlayan sentetik mRNA'yı vücuda sokarak çalışır, bu da bir bağışıklık tepkisi uyandırır ve immünolojik hafıza oluşturarak patojene gelecekteki maruziyetlere karşı hızlı savunma sağlar (Ahamad ve ark., 2024). mRNA aşılarının hızlı gelişimi, yüksek verimliliği ve güvenliği, COVID-19 enfeksiyon oranlarını ve ölüm oranlarını azaltmadaki önemli etkilerinin de gösterdiği gibi, bulaşıcı hastalıkların kontrolünde çok önemli olmuştur (Zhang, 2025). mRNA teknolojisinin uyarlanabilirliği, ortaya çıkan patojenlere yanıt olarak hızlı özelleştirmeye izin vererek onu gelecekteki pandemilerde ön saflarda bir savunma ve kişiselleştirilmiş tıp için güçlü bir araç haline getirmektedir (Mohammad & Sayeh, 2024). mRNA aşıları şu anda influenza, HIV, tüberküloz, sıtma ve dang ve Zika gibi çeşitli sivrisinek kaynaklı virüsler dahil olmak üzere çok çeşitli viral, bakteriyel ve parazitik hastalıklar için geliştirilmektedir (Versteeg & Pollet, 2024; Sun ve ark., 2024; Brandi ve ark., 2024). mRNA aşılarının çok yönlülüğü, aşı etkinliğini, stabilitesini ve uzun vadeli bağışıklık korumasını artırmaya yönelik devam eden çabalarla birlikte, ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkları ve bunların varyasyonlarını ele alma potansiyel uygulamaları ile daha da vurgulanmaktadır (Mishra ve ark., 2025). Avantajlarına rağmen, mRNA aşıları, küresel dağıtım ve alımı engelleyebilecek katı soğuk zincir gereksinimleri ve halkın kabulü sorunları gibi zorluklarla karşı karşıyadır (Banji ve ark., 2024). Bununla birlikte, mRNA tasarımı, dağıtım sistemleri ve üretim ölçeklenebilirliğindeki ilerlemeler, etkinliklerini ve stabilitelerini

artırmaya devam ederek mRNA aşılarını hızlı, uyarlanabilir bağışıklama ve halk sağlığını korumak için çok önemli bir araç olarak konumlandırmaktadır (Khormi ve ark., 2024; Sun ve ark., 2024). Araştırmalar ilerledikçe, mRNA aşıları çeşitli tıbbi alanlarda terapötik stratejilerde devrim yaratmaya hazırlanıyor ve küresel halk sağlığı alanında yeni umut ve fırsatlar sunuyor (Zhang, 2025).

Bulaşıcı hastalıklara yönelik aşılar şu anda mRNA terapötikleri için en gelişmiş uygulamadır. Şu anda klinik öncesi çalışmalarda ve klinik kullanımda olan mRNA aşılarının çoğunluğu deri, kas veya deri altı boşluğuna bolus enjeksiyon şeklinde uygulanmakta, burada bağışıklık veya bağışıklık dışı hücreler tarafından alınmakta ve T ve B hücrelerine gösterilen antijenlere çevrilmektedir (Şekil 1). Hem mRNA hem de taşıyıcı araç mRNA aşılarının immünojenisitesini ve etkinliğini artırmaktadır.



Şekil 1. mRNA Aşılarının Potansiyel Terapötik Stratejisi (1) Enjekte edilen mRNA aşıları antijen sunan hücreler tarafından endositoz edilir. (2) Endozomdan çıkıp sitozole girdikten sonra mRNA, ribozom tarafından proteine çevrilir. Çevrilen antijenik protein bağışıklık sistemini çeşitli şekillerde uyarabilir. (3) Hücre içi antijen proteozom kompleksi tarafından daha küçük parçalara ayrılır ve bu parçalar majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I proteinleri tarafından hücre yüzeyinde sitotoksik T hücrelerine gösterilir. (4) Aktive olmuş sitotoksik T hücreleri perforin ve

granzim gibi sitolitik moleküller salgılayarak enfekte hücreleri öldürür. (5) Ayrıca, salgılanan antijenler hücreler tarafından alınabilir, endozomlar içinde parçalanabilir ve MHC sınıf II proteinleri tarafından hücre yüzeyinde yardımcı T hücrelerine sunulabilir. (6) Yardımcı T hücreleri, nötralize edici antikorlar üretmeleri için B hücrelerini uyararak ve inflamatuar sitokinler aracılığıyla makrofajlar gibi fagositleri aktive ederek dolaşımdaki patojenlerin temizlenmesini kolaylaştırır. BCR, B hücre reseptörü; ER, endoplazmik retikulum; TCR, T hücre reseptörü (Chaudhary ve ark., 2021).

mRNA Aşıları ve Kanser İmmünoterapisi

RNA aşıları, kanser hücrelerini hedef almak için vücudun bağışıklık sisteminden yararlanarak tedaviye kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sunan kanser immünoterapisinde umut verici bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Bu aşılar, kanser hücrelerine karşı hedeflenmiş bir bağışıklık tepkisini uyaran tümöre özgü antijenleri (TSA'lar) ve tümörle ilişkili antijenleri (TAA'lar) kodlayarak çalışır (Essuah ve ark., 2024; Huang ve ark., 2024) mRNA aşılarının uyarlanabilirliği ve hızlı üretim kabiliyetleri, onları kişiselleştirilmiş kanser tedavileri için özellikle uygun hale getirerek, bireysel hastaların tümör profillerine göre uyarlanmış aşıların tasarlanmasına olanak tanır (Huang ve ark., 2024; Wei, 2024). Biyoinformatik ve yapay zeka alanındaki son gelişmeler, mRNA aşılarının tasarımını ve optimizasyonunu önemli ölçüde geliştirmiş, neoantijenleri etkili bir şekilde tahmin etme ve hedefleme yeteneklerini artırmıştır (İmani ve ark., 2025). Klinik çalışmalar, mRNA aşılarının güvenliğini ve etkinliğini göstermiştir; yan etkilerin çoğu hafif ve geçicidir (Wei, 2024). Bu aşılar, özellikle melanom ve pankreas kanseri gibi zorlu kanser türlerinde (Liao & Liu, 2025) terapötik etkilerini artırabilen immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler) gibi diğer tedavilerle birleştirildiğinde özellikle umut vaat etmektedir (Shariati ve ark., 2024). Potansiyellerine rağmen, mRNA stabilitesi, iletim verimliliği ve bağışıklık tepkilerinin çeşitliliği ile ilgili sorunlar da dahil olmak üzere zorluklar devam etmektedir (Essuah ve ark., 2024; Wei, 2024). Lipid nanopartiküller gibi dağıtım sistemlerindeki yenilikler ve mRNA stabilitesini artırmaya yönelik yapısal modifikasyonlar bu zorlukların üstesinden gelmek için çözüm sunmaktadır (Shariati ve ark., 2024; Essuah ve ark., 2024). Ek olarak, patojen antijenlerini kodlayan mRNA aşılarının kullanımı, kanser hücrelerini hedef almak için patojenlere karşı önceden var olan bağışıklığı harekete geçirmek için yeni bir strateji olarak araştırılmış ve kanser tedavisine benzersiz bir yaklaşım sunmuştur (Li ve ark., 2025). Genel olarak, mRNA aşıları kanser immünoterapisinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir ve devam eden araştırmalar mevcut sınırlamaların üstesinden gelmeye ve klinik

uygulamalarını optimize etmeye odaklanmıştır (Floudas ve ark., 2025; Fu ve ark., 2025; Mey ve ark., 2024).

Otoimmün ve Genetik Bozukluklar: CRISPR-mRNA Entegrasyonu ve mRNA Tabanlı Protein Replasman Tedavisi

CRISPR-mRNA entegrasyonu ve mRNA tabanlı protein replasman tedavisi, genetik ve terapötik araştırmalarda her biri farklı mekanizmalara ve uygulamalara sahip iki yenilikçi yaklaşımı temsil etmektedir. Homolojiden bağımsız hedefli entegrasyon (HITI) kullananlar gibi CRISPR tabanlı entegrasyon yöntemleri, özellikle çok çekirdekli yapıları ve azaltılmış yan etki potansiyelleri nedeniyle avantajlı olan iskelet kası gibi dokularda uzun vadeli transgen yerleştirme için umut verici yollar sunmaktadır. Bu yaklaşım, CRISPR-Cas9'un terapötik genleri entegre etmek için kullanıldığı fare miyoblastlarında ve iskelet kası dokusunda, yüksek seviyeli ekspresyon için endojen promotörlerden yararlanılarak gösterilmiştir (Padmaswari ve ark., 2024). Öte yandan, mRNA tabanlı tedaviler, DNA entegrasyonuyla ilişkili risklerden kaçınarak entegre olmayan bir alternatif sunar. mRNA teknolojisi, özellikle SARS-CoV-2 salgını sırasında hızlı bir şekilde kullanılmasıyla önemini kanıtlamış ve in vivo protein üretimi için büyük bir potansiyel sunduğunu göstermiştir. Bu teknoloji, protein replasman tedavisinde de önemli bir rol oynamaktadır. (Vavilis ve ark., 2023). mRNA kararsızlığı ve iletimi gibi zorluklara rağmen, nanolipid taşıyıcılar ve in vitro transkripsiyondaki gelişmeler terapötik uygulanabilirliğini artırmıştır (Vavilis ve ark., 2023; He ve ark., 2024). Ayrıca, SpCas9 ve adenin baz düzenleyicileri gibi CRISPR araçlarının mRNA aracılı iletimi, insan kas kök hücrelerinin genom düzenlemesinde yüksek verimlilik göstermiştir ve kapsamlı ex vivo manipülasyonlar olmadan kas distrofilerini tedavi etmek için umut verici bir strateji sunmaktadır (Stadelmann ve ark., 2022). Ayrıca, PASTE ve REDRAW gibi yeni CRISPR teknolojileri, büyük ölçekli RNA düzenlemesine ve DNA bölünmesi olmadan hassas sekans değişimine olanak tanıyarak genom düzenleme yeteneklerini genişletmekte ve böylece tedavi edilebilir genetik bozuklukların kapsamını genişletmektedir (Ioannidi ve ark., 2021; Kim ve ark., 2022). Bu gelişmeler, bir dizi genetik hastalık için çok yönlü ve etkili terapötik stratejiler geliştirmek üzere CRISPR ve mRNA teknolojilerini entegre etme potansiyelinin altını çizmektedir.

Evrensel Grip Aşısı Geliştirme: Geniş Spektrumlu Bir İnfluenza mRNA Aşısına Yönelik Araştırmalar

Geniş spektrumlu bir influenza mRNA aşısı geliştirmeye yönelik çabalar, geleneksel aşıların influenza virüslerinin hızlı mutasyonunu ve antijenik değişkenliğini ele almadaki sınırlamaları nedeniyle ivme kazanmaktadır. mRNA teknolojisi, hızlı tasarım ve üretim, gelişmiş immünojenite ve gelişen suşlara karşı toplu olarak geniş koruyucu yanıtlara katkıda bulunan birden fazla antijeni kodlayarak umut verici bir çözüm sunmaktadır (Cheng ve ark., 2024). Çeşitli çalışmalar, mRNA bazlı aşıların çeşitli influenza virüslerine karşı koruyucu bağışıklığı ortaya çıkarmadaki etkinliğini göstermiştir. Örneğin, kendi kendine monte edilen nanopartikül bazlı çok epitoplu bir mRNA aşısı, farelerde H1N1 ve B influenza virüslerine karşı önemli koruyucu etkiler göstermiş, akciğer hasarını ve viral yükleri azaltırken hem humoral hem de hücresel bağışıklık tepkilerini artırmıştır (Di ve ark., 2024). Bir başka çalışma, korunmuş antijenleri kodlayan bir mRNA aşısının, çeşitli influenza A virüsü alt tiplerine karşı çapraz koruma sağlayarak güçlü humoral ve hücresel yanıtları indükleme potansiyelini vurgulamıştır (Xiong ve ark., 2023). Ayrıca, influenza ve COVID-19 antijenlerinin kimerik bir mRNA aşısında birleştirilmesi gibi yenilikçi yaklaşımlar, birden fazla suşa karşı güçlü immünojenisite ve koruma göstererek, mRNA platformlarının aynı anda birden fazla solunum patojenini ele almadaki çok yönlülüğünü ortaya koymuştur (Hao ve ark., 2024). Aşı yanıtlarını iyileştirme çabaları, üretimi basitleştiren ve bağışıklık korumasının genişliğini artıran tek bir mRNA'dan çoklu viral glikoproteinleri ifade etmeyi içerir (Leonard ve ark., 2024). Evrensel influenza mRNA aşıları da hayvan modellerinde geniş koruma sağlamak için mRNA-lipid nanopartikül teknolojisinden yararlanarak, tanımlanmış 20 influenza soyunun tümüne karşı koruma sağlamak üzere geliştirilmektedir (Kelvin & Falzarano, 2022). Ayrıca, korunmuş iç proteinleri hedefleyen mRNA aşıları, enfekte hücrelerin temizlenmesi ve zoonotik influenza virüslerine karşı geniş koruma sağlanması için çok önemli olan T hücresi yanıtlarını artırma konusunda umut vaat (Ven ve ark., 2022). İnsanlarda, mRNA bazlı influenza aşılarının B hücre yanıtlarının genişliğini artırdığı, antikor titrelerini artıran ve serolojik repertuarı genişleten güçlü germinal merkez reaksiyonlarını indüklediği bulunmuştur (Matz ve ark., 2024). Bu çabalar toplu olarak, mRNA teknolojisinin geniş spektrumlu koruma sunarak ve influenza virüslerinde

antijenik kayma ve değişimin yarattığı zorlukları ele alarak influenza aşılamasında devrim yaratma potansiyelinin altını çizmektedir.

mRNA Aşılarının Etkinliği ve Güvenilirliği Hakkındaki Güncel Tartışmalar

mRNA aşılarının etkinliği ve güvenliği ile ilgili mevcut tartışmalar çok yönlü olup, hem dönüştürücü potansiyellerini hem de beraberinde getirdikleri zorlukları içermektedir. mRNA aşıları, özellikle COVID-19 bağlamında yüksek etkinlik göstermiş olup, klinik deneylerde hastalığı önlemede %94-95 oranında etkinlik sağladığı belirlenmiştir (Kutikuppala ve ark., 2024). Hızlı gelişimleri ve uyarlanabilirlikleri, onları çeşitli bulaşıcı hastalıklarla ve hatta kanserle mücadele için umut verici bir platform haline getirmektedir, çünkü yeni viral suşları ele almak için hızla değiştirilebilirler (Ahamad ve ark., 2024; Brandi ve ark., 2024). Bununla birlikte, öncelikle teknolojinin yeniliği ve pandemi sırasında dağıtımlarının hızlı olması nedeniyle güvenliklerine ilişkin endişeler devam etmektedir. Bildirilen yan etkilerin çoğu geçici iltihaplanma gibi hafif ila orta dereceli olsa da, özellikle genç erkeklerde miyoperikardit gibi daha ciddi reaksiyonlar görülmüştür (Wu, 2024; Brandi ve ark., 2024). Lipit nanopartikül (LNP) taşıma sistemi, mRNA stabilitesi ve hücresel giriş için kritik öneme sahip olup, bazı toksisite riskleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, taşıma mekanizmalarını optimize etmek ve potansiyel yan etkileri azaltmak için daha fazla araştırma gerekmektedir. (Wu, 2024). Ayrıca, mRNA aşılarının uzun vadeli güvenlik profili hala incelenmekte olup, inflamatuar potansiyelleri ve uzun vadeli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmalar yapılması yönünde çağrılar bulunmaktadır. (Wu, 2024). Bu endişelere rağmen, mRNA aşılarının genel güvenlik profilinin tatmin edici olduğu ve ciddi hastalıkları önlemedeki faydalarının risklerden daha ağır bastığı düşünülmektedir (Yahya Jamous & Alhomoud, 2023). İnfluenza ve HIV gibi diğer hastalıklar için mRNA aşılarının devam eden gelişimi, aşı biliminde devrim yaratma potansiyellerinin altını çizmektedir, ancak yanlış anlamaları gidermek için sağlam güvenlik değerlendirmeleri ve halk eğitimi ihtiyacı kritik olmaya devam etmektedir (Park ve ark., 2024; Aleem ve ark., 2024). Araştırmalar devam ederken, mRNA stabilitesini artırmaya, dağıtım sistemlerini iyileştirmeye ve etkinlik ve güvenliği en üst düzeye çıkarmak için kombinasyon tedavilerini keşfetmeye odaklanılmaktadır (Toniolo ve ark., 2024; Wei, 2024).

SONUÇ ve GELECEK PERSPEKTİFLERİ

mRNA aşıları, tıbbi teknolojide çok önemli bir ilerlemeye işaret ederek, yalnızca COVID-19 ile mücadele etme yeteneklerini değil, aynı zamanda aşı geliştirme ve terapötik uygulamalarda yeni ufuklar açma yeteneklerini de göstermiştir. Küresel dağıtım ve düzenleyici engeller açısından zorluklar olsa da gelecekteki mRNA uygulamaları için yol haritası güçlü ve umut verici olmaya devam etmektedir. Bu engellerin aşılması ve mRNA temelli müdahalelerin sağlık alanlarındaki potansiyelinin en üst düzeye çıkarılması için disiplinler arası iş birliğinin sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Ahamad SK, Laxmi RV, Kumar A, Kumar MN, Chakala V, Tadikonda RR. (2024). mRNA Vaccines: Transforming Disease Prevention for the Modern Era. International Journal of Health Sciences and Research, 14(10), 505-515. https://doi.org/10.52403/ijhsr.20241055

Aleem AT, Munir F, Shakoor A. (2024). mRNA vaccines against infectious diseases and future direction. International Immunopharmacology, 135, 112320-112320. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112320

Banji AF, Adekola AD, Dada S. (2024). mRNA-based vaccines for rapid response to emerging infectious disease outbreaks. International Journal of Frontiers in Medicine and Surgery Research, 6(2), 097-105. https://doi.org/10.53294/ijfmsr.2024.6.2.0049

Brandi R, Paganelli A, D'Amelio R ve ark. (2024). mRNA Vaccines Against COVID-19 as Trailblazers for Other Human Infectious Diseases. Vaccines, 12(12), 1418-1418. https://doi.org/10.3390/vaccines12121418

Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. (2021). mRNA vaccines for infectious diseases: Principles, delivery and clinical translation. Nature Reviews Drug Discovery, 20(11), 817-838. https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5

Cheng Z, Ma J, Zhao C. (2024). Advantages of Broad-Spectrum Influenza mRNA Vaccines and Their Impact on Pulmonary Influenza. Vaccines, 12(12), 1382-1382. https://doi.org/10.3390/vaccines12121382

Di Y, Zhang C, Ren Z ve ark. (2024). The self-assembled nanoparticle-based multi-epitope influenza mRNA vaccine elicits protective immunity against H1N1 and B influenza viruses in mice. Frontiers in Immunology, 15. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1483720

Essuah M, Mbamalu BE, Akanmu RA ve ark. (2024). Innovations in mRNA-

based cancer immunotherapy: Challenges and future directions. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences, 20(2), 702-724. https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.20.2.0911

Floudas CS, Sarkizova S, Ceccarelli M, Zheng W. (2025). Leveraging mRNA technology for antigen based immuno-oncology therapies. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 13(1), e010569-e010569. https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010569

Fu Q, Zhao X, Hu J, Jiao Y, Yan Y, Pan X, Wang X, Jiao F. (2025). mRNA vaccines in the context of cancer treatment: From concept to application. Journal of Translational Medicine, 23(1). https://doi.org/10.1186/s12967-024-06033-6

Hao T, Li Y, Liu P ve ark. (2024). A chimeric mRNA vaccine of S-RBD with HA conferring broad protection against influenza and COVID-19 variants. PLOS Pathogens, 20(9), e1012508-e1012508. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012508

He Y, Johnston APR, Pouton CW. (2024). Therapeutic applications of cell engineering using mRNA technology. Trends in Biotechnology. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2024.07.012

Huang S, Que H, Wang M, Wei X. (2024). mRNA vaccines as cancer therapies. Chinese Medical Journal. https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003455

Ioannidi EI, Yarnall MTN, Schmitt-Ulms C ve ark. (2021). Drag-and-drop genome insertion without DNA cleavage with CRISPR-directed integrases. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2021.11.01.466786

İmani S, Li X, Chen K ve ark. (2025). Computational biology and artificial intelligence in mRNA vaccine design for cancer immunotherapy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 14. https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1501010

Jamous YF, Alhomoud DA. (2023). The Safety and Effectiveness of mRNA Vaccines Against SARS-CoV-2. Cureus. https://doi.org/10.7759/cureus.45602

Kelvin AA, Falzarano D. (2022). The influenza universe in an mRNA vaccine. Science, 378(6622), 827-828. https://doi.org/10.1126/science.adf0900

Khormi AHI, Qohal RMM, Masrai AYA ve ark. (2024). Emerging Trends in mRNA Vaccine Technology: Beyond Infectious Diseases. Egyptian Journal of Chemistry, 67(13), 1567-1574.

Kim YB, Pierce EB, Brown M ve ark. (2022). A novel mechanistic framework for precise sequence replacement using reverse transcriptase and diverse CRISPR-Cas systems. bioRxiv.

Kutikuppala LVS, Kourampi I, Kanagala RSD, Bhattacharjee P, Boppana SH. (2024). Prospects and Challenges in Developing mRNA Vaccines for Infectious Diseases and Oncogenic Viruses. Medical science. https://doi.org/10.3390/medsci12020028

Leonard RA, Burke KN, Spreng RL ve ark. (2024). Improved influenza vaccine responses after expression of multiple viral glycoproteins from a single mRNA. Nature Communications, 15(1).

Li R, Hu J, Li R ve ark. (2025). The guided fire from within: İntratumoral administration of mRNA-based vaccines to mobilize memory immunity and direct immune responses against pathogen to target solid tumors. Cell discovery, 10(1).

Liao HC, Liu SJ. (2025). Advances in nucleic acid-based cancer vaccines. Journal of Biomedical Science, 32(1). https://doi.org/10.1186/s12929-024-01102-w

Matz HC, Yu TG, Zhou YQ ve ark. (2024). mRNA-based influenza vaccine expands breadth of B cell response in humans. https://doi.org/10.1101/2024.10.10.617255

Mey W, Autaers D, Bertazzon G ve ark. (2024). Cancer Vaccines Based on mRNA: Hype or Hope? 337-400.

Min Wu. (2024). It is time to thoroughly evaluate the risks of mRNA drug and vaccine toxicity. https://doi.org/10.1002/mba2.78

Mishra G, Rathee S, Garg M, Patil UK. (2025). mRNA Vaccines: Unlocking Potential, Exploring Applications, and Envisioning Future Horizons. Current Drug Delivery, 22.

Mohammad WT, Al Sayeh AM. (2024). mRNA Vaccines Beyond COVID-19: Emerging Therapeutic Frontiers. Trends in pharmaceutical biotechnology, 2(2), 30-37.

Oladipo EK, Oyelakin OD, Aiyelabegan AO ve ark. (2024). Exploring computational approaches to design mRNA Vaccine against vaccinia and Mpox viruses. Immunity, Inflammation and Disease, 12(8), e1360.

Padmaswari MH, Bulliard GN, Agrawal S ve ark. (2024). Precision and efficacy of RNA-guided DNA integration in high-expressing muscle loci. Molecular therapy. Nucleic acids, 35(4), 102320-102320.

Park JK, Lee EB, Winthrop K. (2024). What rheumatologists need to know about mRNA vaccines: Current status and future of mRNA vaccines in autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases, ard-225492.

Ramadan E, Ahmed A, Naguib YW. (2024). Advances in mRNA LNP-Based Cancer Vaccines: Mechanisms, Formulation Aspects, Challenges, and

Future Directions. Journal of Personalized Medicine, 14(11), Article 11. https://doi.org/10.3390/jpm14111092

Shariati A, Khani P, Nasri F ve ark. (2024). mRNA cancer vaccines from bench to bedside: A new era in cancer immunotherapy. Biomarker research, 12(1). https://doi.org/10.1186/s40364-024-00692-9

Sun N, Su Z, Xiao-yan Z. (2024). Research progress of mosquito-borne virus mRNA vaccines. Molecular therapy. Methods & clinical development, 33(1), 101398-101398. https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.101398

Stadelmann C, Francescantonio SD, Marg A, Müthel S, Spuler S, Escobar H. (2022). mRNA-mediated delivery of gene editing tools to human primary muscle stem cells. Molecular therapy. Nucleic acids, 28, 47-57. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.02.016

Toniolo A, Maccari G, Camussi G. (2024). mRNA Technology and Mucosal Immunization. Vaccines, 12(6), 670-670.

Vavilis T, Stamoula E, Ainatzoglou A ve ark. (2023). mRNA in the Context of Protein Replacement Therapy. Pharmaceutics, 15(1), 166-166.

Ven K, Lanfermeijer J, Dijken H ve ark. (2022). A universal influenza mRNA vaccine candidate boosts T cell responses and reduces zoonotic influenza virus disease in ferrets. bioRxiv, 8. https://doi.org/10.1101/2022.08.02.502529

Versteeg L, Pollet J. (2024). mRNA Vaccines for Malaria and Other Parasitic Pathogens. 303-323. https://doi.org/10.1002/9783527838394.ch11

Wei Z. (2024). mRNA cancer vaccines: Revolutionizing personalized immunotherapy: Progress, challenges, and future directions. Theoretical and natural science, 74(1), 86-92.

Xiong F, Zhang C, Shang BY ve ark. (2023). An mRNA-based broad-spectrum vaccine candidate confers cross-protection against heterosubtypic influenza A viruses. Emerging microbes & infections, 12(2). https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2256422

Zanjabila S, Dewi BE. (2024). Mechanism of modified mRNA structure in COVID-19 vaccines for inducing neutralizing antibodies. Acta Biochimica Indonesiana, 7(2), Article 2.

Zhang Y. (2025). Application and Prospect of Bio-antibiotics and mRNA Vaccines in the Prevention and Treatment of Bacterial Infections and Infectious Diseases. Theoretical and natural science, 69(1), 93-102.

İŞTAH REGÜLASYONUNDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Gülşah ALYAR

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

GİRİŞ

Dünya çapında tüm yaş gruplarında ciddi oranlarda artış gösteren obezite sağlık için önemli bir tehdit unsurudur (Oussaada ve ark., 2019). Multifaktöriyel etiyoloji ile kompleks gelişim gösteren obezite esasen enerji homeostazının kronik olarak pozitif yönde olmasından kaynaklanır. Enerji homeostazı, merkezi sinir sistemi ve periferik organlar aracılığıyla davranışsal, endokrin ve otonomik cevapların entegre edilmesi ile sağlanır (Nimptsch ve ark., 2019). Fakat özellikle insanlarda beslenme ihtiyacının ötesinde aşırı yemeye yönlendiren fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu doğrultuda araştırmalar iştah ve gıda alımının regülasyonunda etkili olan moleküllere odaklanmıştır. (Parker JA & Bloom, 2012). Bu bölümde iştah regülasyonunda etkili olan biyomoleküler hakkında bilgiler verilecektir.

Merkezi Sistem

Besin elde etmek amacıyla motivasyonel dürtü olarak gelişen iştah biyosinyaller tarafından kontrol edilir. İştahın homeostatik düzenlenmesinde önemli rol oynayan hipotalamus, bu işlevini periferik organlara iletilen biyosinyallerin otonomik, endokrin ve davranışsal yanıtların koordinasyonu ile sağlar. Hipotalamus iştah ve enerji dengesini kontrol eden birbiriyle bağlantılı paraventriküler çekirdek (PVN), lateral hipotalamik alan (LHA), arkuat çekirdek (ARC), ventromedial çekirdek (VMN) ve dorsomedial çekirdekten (DMN) oluşur (Chapelot ve Charlot, 2019). Bu alanlardan en dikkat çekicisi kan beyin bariyeri sınırlamasının olmadığı ARC'dir. Hipotalamusun ön kısmında bulunan ARC'ye dolaşımdaki hormonlar ve besinler kan beyin bariyerini geçmeden ulaşabilir. Bu anatomik özellikler sayesinde, ARC öncelikle periferik metabolik biyosinyalleri koordine ederek iştah kontrolü yapar (Hopkins ve Blundell, 2016). ARC'de hem oraksijenik hem de anoraksijenik nöronlar bulunur. Anoreksijenik nöronlar gıda alımı sonrasında stimule olarak iştahı azaltarak tokluğu indükleyen sinirsel impulslar üretir. Bu nöronlar etkilerini kokain ve amfetamin ile düzenlenmiş transkript (CART) ve Pro-opiomelanokortin (POMC) nöropeptidler aracılığıyla gerçekleştirir (Miller, 2019). POMC proteininin türevlerinden α-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH), ARC'de Melanocortin 4 reseptörüne (MC4R) bağlanarak hipofaji, termogenez ve kilo kaybını tetiklerken, MC4R antagonistleri hiperfaji ve kilo artışına neden olur. MC4R mutasyonları yaygın görülen monojenik obezite nedenidir. ARC'deki oreksijenik nöronlar olarak işlev gören Nöropeptit-Y (NPY) ve Agouti-ilişkili protein (AgRP) açlığı

artırırken, AgRP ayrıca MC4R'yi inhibe ederek de iştahı artırır (Andermann ve Lowell, 2017). PVN bölge nöropeptidleri karaciğer ve yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonu ve lipolizi artıran katabolik etkiye sahiptir. VMN bölgesinde yer alan nöronlar glikoz ve leptini algılayarak doygunluk ve glikoz homeostazını sağlar. Anoreksijenik nöropeptit olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) VMN'de üretilir. LHA, hipokretin ve melanin konsantre edici hormon (MCH) olarak da isimlendirilen oreksijenik nöropeptitler üretir. ARC nöronlarından gelen NPY/AgRP ve α-MSH immünoreaktif terminalleri, MCH ve oreksin ifade eden nöronlarla temas halindedir. Oreksin üreten nöronlar ayrıca glikoz algılama ve uyku-uyanıklık döngülerinin düzenlenmesinde rol oynar (Augustine, Gokce ve Oka, 2018).

Periferik Organlar

Periferik sistemde yer alan gastrointestinal sistem, adipoz, karaciğer, pankreas gibi dokular herhangi bir öğünden sonra iştah sinyallerini eksprese eder. Biyosinyaller beyne doğrudan veya vagal afferent nöronlar aracılığıyla etki ederek kısa ve uzun süreli besin alımının düzenlenmesine yardımcı olur. (Miller, 2019).

Adipoz Doku

Temel fonksiyonu enerji depolama olan adipoz doku pek çok fizyolojik ve patolojik süreçlerde aktif rol oynayan adipositokinlerin sentezlendiği dinamik bir organdır (Kershaw ve Flie, 2004). Adipositokin salınımındaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler enerji metabolizmasını etkileyerek başta obezite olmak üzere metabolik hastalıkların gelişimini tetikleyebilir (Czech, 2020).

Leptin

Leptin, adipoz dokudan sentezlenen 167 aminoasit içeren molekül ağırlığı 16 kDA olan adipositokindir. Obez fenotipi (ob) geninin bir ürünü olan leptin Yunanca ince anlamına gelen leptós kelimesinden türetilmiştir (Marques-Oliveira ve ark., 2018). Hormonun vücuttaki başlıca rolü, besin alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişimini önlemektir. Uzun vadeli enerji mevcudiyetinin bir sinyali olarak hareket eden hormon greline zıt bir şekilde etki gösterir. Leptin reseptörleri tüm hücre tiplerinde bulunmakla birlikte yoğun olarak hipotalamusun arkuat çekirdeğinde eksprese edilir. Bu bölgede leptin reseptörü NPY/AgRP nöronlarını baskılarken, POMC/CART nöronlarını stimule ederek iştah ve enerji harcamasını kontrol eder. Bu reseptörler aynı zamanda insülin salgılanması ve yağ asitlerinin

mobilize edilmesini sağlar (Morgan ve Considine, 2018). Düşük oranlarda gastrointestinal sistem, karaciğer, kemik iliği, iskelet kası ve plasentadan da sentezlenen hormon immün ve nöroendokrin sistem arasında iletişim sağlayan pleiotropik protein olarak da işlev görür (Monteiro ve ark. 2019). Plazmada serbest veya proteine bağlı olarak bulunan leptin düzeyleri vücut yağ kitlesi ile pozitif korelasyon gösterir. Bu nedenle hormon, obezitenin biyobelirteci olarak kullanılabilir (Yang ve ark., 2004).

Pankreas Doku

Enerji homeostazı başta gastrointestinal sistem olmak üzere pankreas ve adipoz dokudan alınan biyosinyallerin merkezi sistemde koordine edilmesi ile sürdürülür (Chapelot ve Charlot, 2019).

İnsülin

Pankreas β-hücrelerinden salgılanan insülin, plazma glukoz seviyelerini düzenleyen anabolik bir hormondur. Besin alımının ardından salınan hormon glikozun hücrelere alınmasını ve enerji olarak kullanılmasını veya depolanmasını sağlayarak açlık hissini azaltır (Czech, 2017). Adipozitlerde yağ asitlerinin depolanmasını artırır ve kaslarda glikoz alımını teşvik eder. Bu metabolik etkiler, enerji dengesini koruyarak iştahı dolaylı olarak etkiler (Qiu ve ark., 2018). Merkezi sistemde kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamusa ulaşan insülin ARC nöronlarındaki insülin reseptörlerine bağlanarak POMC nöronlarını aktive ederken, insülin reseptörü substratı (IRS)-2, fosfatidil inositol-3-kinaz (PI3K)-Akt-FoxO1 sinyal yolu aracılığıyla NPY/AgRP nöronlarını baskılar. Bu etkiler beyne anoreksijenik bir sinyal olarak iletilerek iştahın uzun süreli regülasyonunu sağlar (Oomura ve Kita, 1981). Leptin hormonu ile sinerjik olarak çalışan hormon leptin sinyalizasyonunu güçlendirerek iştahı baskılar. İnsülin, dopamin ve serotonin gibi iştahı etkileyen nörotransmitterlerin salınımını düzenleyerek merkezi sinir sisteminde tokluk hissini artırır. Vücut yağ oranı ile orantılı olan insülin seviyeleri artan yağ miktarına bağlı olarak insülin hassasiyeti ve insülin direncine yol açar (Hadji ve ark., 2014). İnsülin direncinde, hücreler insüline karşı duyarsız hale gelir ve hem periferik hem de merkezi iştah regülasyonu bozulur (Hill ve ark., 2010).

Glukagon

Glukagon, pankreasın alfa hücreleri tarafından sentezlenen 29 amino asitten oluşan peptit yapılı bir hormondur. Preproglukagon pankreasta glukagona işlenir. G-protein kenetli reseptör (GPCR) ailesinin üyesinden olan

glukagon reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptör karaciğer, yağ dokusu, böbrekler ve beyin gibi çeşitli dokularda bulunur (Czech, 2017). Hormon salınımının en güçlü uyarıcısı hipoglisemidir. İştah üzerinde anoreksijenik bir etki gösteren hormon glukagon benzeri peptid (GLP-1) ile benzer etkilere sahiptir. Bu etkisini merkezi sinir sistemi üzerinden kan-beyin bariyerini geçerek gösterir. Ayrıca karaciğerde glikojenolizi ve glukoneogenezi uyararak kan glukoz düzeyi ve enerji kullanımını artırır (Galicia-Garcia ve ark., 2020).

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem sindirim ve emilimin yanı sıra enerji homeostazı ve iştahın kısa süreli regülasyonunda etkili hormonların sentezlendiği yerdir. Sistem boyunca dağılmış halde bulunan enteroendokrin hücreler vücuda alınan besinlerle ilk temastan sonra, lümenindeki besin içeriğini algılayarak bir dizi bağırsak hormonu salgılar. Bu hormonlar otokrin, parakrin ve endokrin düzenleyicileri olarak hareket ederek hipotalamus aracılığıyla iştah ve enerji regülasyonu gibi fizyolojik süreçlerde etkili rol oynar (Drucker, 2021). Gastrointestinal sistemin önemli hormonlarından bazıları kolesistokinin (CCK), GLP-1, oksimodilin, leptin, grelin ve peptid tirozin tirozin (PYY) Bu hormonların her biri, etkilerini bireysel veya sinerjik olarak gösterir (D'Agostino ve Luckman, 2022).

Kolesistokinin

Kolesistokinin anoreksijenik etkiye sahip olduğu gösterilen ilk bağırsak hormonudur. CCK peptit yapılı bir hormon olup, farklı uzunluklarda aktif formlara sahiptir (Beglinger ve Degen, 2004). En yaygın formu olan CCK-8, sülfatlanmış tirozin kalıntısı içeren bir sekiz amino asitlik peptittir. Hormon özellikle lipitler ve proteinlere yanıt olarak enteroendokrin I ve L hücreleri, pankreas ve belirli merkezi nöronlardan dolaşıma salınır (Buchan ve ark., 1978). CCK pankreas enzimleri ve safra tuzlarının duodenuma salınımını artırarak besin maddelerinin sindirimi ve emilimi sağlar. Ayrıca mide içeriğinin boşalmasını yavaşlatma ve safra kesesi kasılmasını uyarma ile yiyecek alımını engeller ve öğün boyutunu azaltır (Cawthon ve Claire, 2021). Bununla birlikte hormon hipotalamustaki oreksijenik nöronları baskılar ve anoreksijenik nöronları uyarır. Ek olarak beyin sapındaki nükleus tractus solitarius (NTS) bölgesini etkileyerek tokluk sinyallerini güçlendirir Bu bölge, vagus sinirinden gelen periferik sinyalleri entegre eder ve iştahı düzenler (Noble ve ark., 1999). Hormon dopamin, serotonin ve GABA gibi nörotransmitter sistemleri ile etkileşime girerek iştahı ve yeme davranışını

modüle eder (D'Agostino ve Luckman, 2022). CCK, leptin hormonu ile birlikte paralel çalışarak tokluk sinyallerini güçlendirir. Leptin uzun süreli enerji dengesini düzenlerken, CCK kısa süreli tokluk sinyallerini sağlar. Bununla birlikte ghrelin hormonuna tam tersi etki ederek iştahı baskılar.

Grelin

Hipotalamik sinir devrelerinin aktivasyonu aracılığıyla gıda alımını uyaran periferik sistemin bilinen tek oreksijenik hormonudur. 28 amino asitli hormon yoğun olarak midenin fundus bölgesinde bulunan X/A hücreleri tarafından salgılanır (Nunez-Salces ve ark., 2021). Açlık hormonu olan grelin, vagal afferent yol ve nucleus tractus solitaris üzerinden NPY ve AgRP nöronlarını aktive eder ve arkuat bölgedeki POMC nöronlarını baskılayarak iştahı uyarır. Gastrik vagal afferent sinyallerini inhibe etmek ve NPY nöron aktivasyonunu bloke etmek grelin kaynaklı beslenmeyi hafifletir (Kirsz ve Zieba, 2011). Ayrıca grelin, hipofizden büyüme hormonu sentezlenmesini uyarıp enerji harcamasını azaltarak vücut ağırlığının düzenlenmesine katkıda bulunur. Kan dolaşımda iki formda bulunan grelinin %90'ı deaçil grelin (DAG) %10 açilgrelin (AG) dir. AG trigliserit oranının yüksek olması kan-beyin bariyerini aktif taşıma yoluyla çift taraflı geçmesini ve direkt hipotalamus üzerinden etki etmesini sağlar (Müller ve ark., 2015). Sentezlenmesinin ardından 15-20 dakika yarılanma ömrü bulunan grelin seviyeleri açlıkta en yüksek seviyeye ulaşırken, postprandiyal seviyeleri besin öğesinin kompozisyonu ve kalori miktarına bağlı olarak azalır (Lv ve ark., 2018). Grelin düzeyleri vücut ağırlığı, adipozite ve insülin direnci ile ters orantılı iken egzersiz, düşük kalorili diyet ile orantılıdır (Alyar ve Umudum, 2024)

GLP-1

Doygunluk hormonu GLP-1 37 aminoasitli inkretin hormon ailesinin bir üyesidir. Hormon enteroendokrin L hücrelerinden ağırlıklı olarak karbonhidrata yanıt olarak PYY ile birlikte salınır (Flint ve ark., 1997). Dolaşımda GLP-1(7–36)amid ve GLP-1(7–37)amid olarak bilinen iki formda bulunur ve yoğun olarak GLP-1(7–36) formdadır (Algon ve ark., 2020). GLP-1 plazma konsantrasyonları açlık durumunda düşükken gıda alımı sonrasında dakikalar içinde artarak 30. dakikada zirveye ulaşır. GLP-1, DPP-4 tarafından hızla inaktive edildiği sistemik dolaşıma salgılanır. Bu nedenle, plazma GLP-1'in yarı ömrü yaklaşık 1 ila 2 dakikadır (Van Bloemendaal ve ark., 2014). GLP-1 reseptörü G proteine bağlı reseptörlerin bir üyesi olan GLP-1R hipotalamus, karaciğer, iskelet ve kaslar dahil olmak üzere merkezi ve

çevresel organlar ve dokularda yaygın olarak dağılmıştır (Zhang ve ark., 2016). Hormon GLP-1 reseptörüne bağlanması ile merkezi sistemde yanıt olarak gastrik asit sekresyonunu inhibe eder ve gastrik boşalma hızını yavaşlatarak besin alımını azaltır (de Fonseca ve ark., 2000). Bunun yanı sıra GLP-1 pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarmakla birlikte bağırsak epitelinden emilen glukozun periferik dokulara alınmasını sağlar. GLP-1'in insülin salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisi, plazma glukoz konsantrasyonlarına bağlı olan "inkretin etkisi" olarak bilinir. İnkretin etkisine ek olarak GLP-1, pankreas alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu inhibe etmekte ve glisemiyi azaltmaktadır. Ayrıca pankreas β hücre oluşumu ve proliferasyonunu uyarmaktadır (Schirra ve ark., 2006). Hormon son yıllarda obezite ve diyabet için etkili ve yenilikçi terapötik ajanların geliştirilmesinde öne çıkmaktadır. Obeziteli bireylerde, normal kilolu bireylere kıyasla besinle uyarılan GLP-1 dolaşım seviyeleri zayıflamıştır (Alyar ve ark., 2024)

Peptit tirozin tirozin (PYY)

Pankreatik polipeptit ailesinden olan PYY 36 amino asitli bir anoreksijenik peptittir. N-terminali ve C-terminalinde bulunan tirozin kalıntıları sebebiyle bu şekilde adlandırılır (Batterham ve Bloom, 2003). Besin alımını takiben yoğun olarak Postprandial olarak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanan hormon dolaşımda PYY 1-36 ve PYY 3-36 olmak üzere iki formda bulunur (Spreckley ve Murphy 2015). Dolaşımdaki dipeptidil peptidaz (DPP)-4 aracılığıyla aktif dolaşım formu PYY 3-36 metabolize edilir (Sloth ve ark., 2007). Dolaşımdaki PYY 3-36, hipotalamik NPY/AGRP nöronlarının presinaptik terminallerindeki Y2 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak NPY/AgRP üreten nöronlarını inhibe eder. Hormon merkezi sistem aracılığıyla anorektik etkisini iştah baskılayıp mide boşalmasını geciktirerek gösterir (De Silva ve ark., 2011). GLP-1 hormonu ile sinerjik etki gösteren hormon "ileal fren" mekanizmasını indükleyerek bağırsak mobilitesini azaltır. Obeziteli bireylerde, normal kilolu bireylere kıyasla postprandial PYY düzeyleri azalır. PYY düzeyi genellikle obezlerde daha düşük olması, bu durumun hastalığın patofizyolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir (Lambeir ve ark., 2013).

Oksintomodulin

Oksintomodulin (OXM), 37 amino asitten oluşan peptit yapılı bir hormondur. GLP-1 ile birlikte gıda alımına yanıt olarak bağırsak L hücrelerinden glukagon ile aynı öncül molekül olan preproglukagondan türetilir. OXM, glukagonun genişletilmiş bir formu gibidir (Behary ve

ark.,2019). Glukagonun 29 amino asitlik dizilimine ek olarak, C-terminalinde 8 amino asitlik bir ek içerir. Hormon hem glukagon reseptörü hem de GLP-1 reseptörü üzerinden etki göstererek hipotalamustaki iştah merkezlerini etkileyerek tokluk hissini artırarak besin alımını azaltır. Ayrıca mide boşalmasını yavaşlatır ve sindirim sürecini düzenler. OXM, glukagon reseptörü üzerinden kan şekeri seviyelerini artırırken, GLP-1 reseptörü üzerinden insülin salgısını uyarır (Tan ve ark., 2017). Hormon iştahı baskılayıcı ve enerji dengesini düzenleyici etkileri nedeniyle obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak araştırılmaktadır (Chapelot ve Charlot, 2019).

Glikoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit

Glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), sindirim sistemi tarafından salgılanan ve insülin salgısını düzenleyen önemli bir inkretin hormondur. 42 amino asitten oluşan peptit yapılı hormon özellikle duodenum ve jejunum bulunan K hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır (Edholm, 2010). GIP, önce preproGIP olarak sentezlenir ve bu büyük öncül molekül, daha sonra işlenerek aktif GIP formuna dönüştürülür. GIP salınımı, özellikle karbonhidrat ve yağların intestinal sisteme ulaşması ile uyarılır (D'Agostino ve Luckman, 2022). GIP, GPCR ailesinden olan GIP reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptör, pankreas beta hücreleri, yağ dokusu, kemik ve beyin gibi çeşitli dokularda bulunur. GIP, pankreastaki beta hücrelerini uyararak glikoz bağımlı insülin salgısını artırır. Bu etki, özellikle yemek sonrası kan şekerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Adipoz dokuda yağ asitlerinin depolanmasını teşvik eder ve lipolizi baskılar (Augustine ve ark., 2018). Obezitede GIP, yağ depolanmasını artırarak obeziteye katkıda bulunabilir. Bu nedenle, GIP sinyalizasyonunu hedefleyen tedaviler obezite için araştırılmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında, GIP'in insülin salgılatıcı etkisi azalmıştır. Bu durum, inkretin etkisinin kaybı olarak bilinir ve diyabetin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. GIP reseptör agonistleri veya GIP/GLP-1 çift agonistleri, tip 2 diyabet tedavisinde umut vaat eden terapötik seçeneklerdir (Nimptsch ve ark., 2019).

SONUÇ

İştah regülasyonunda etkili olan biyomoleküllerin incelenmesi vücut ağırlığını düzenleyen mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Bu sayede obezite olmak üzere yaygın görülen metabolik bozuklukları erken tanılama ve hastalık durumunda etkili tedavi stratejileri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

Algon AAA, Almulla A, Najm AH, Keshwan RA.(2020). Role of Glucagon-Like Peptide-1 in Appetite Regulation in Patients with Morbid Obesity and Leptin Resistance. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 26.1: 579-583.

Alyar G, Umudum FZ. (2024). Differences in the levels of the appetite peptides ghrelin, peptide tyrosine tyrosine, and glucagon-like peptide-1 between obesity classes and lean controls. Laboratory Medicine, 55(5), 553-558.

Alyar G, Umudum FZ, Akbaş N. (2024). Changes in ghrelin, GLP-1, and PYY levels after diet and exercise in obese individuals. Revista da Associação Médica Brasileira, 70, e20230263.

Andermann ML, Lowell BB. (2017). Toward a wiring diagram understanding of appetite control. Neuron, 95.4: 757-778.

Augustine V, Gokce SK, Oka Y. (2018). Peripheral and central nutrient sensing underlying appetite regulation. Trends in neurosciences, 41.8: 526-539.

Batterham RL, Bloom SR. (2003). The gut hormone peptide YY regulates appetite. Annals of the New York Academy of Sciences, 994.1: 162-168.

Beglinger C, Degen L. Fat in the intestine as a regulator of appetite—role of CCK. Physiology & behavior, 2004, 83.4: 617-621.

Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, Johnson N, Wewer Albrechtsen NJ, Kenkre J, Tan TM. (2019). Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. Diabetes care, 42.8: 1446-1453.

Buchan AM, Polak JM, Solcia E, Capella C, Hudson D, Pearse AG. Electron immunohistochemical evidence for the human intestinal I cell as the source of CCK. Gut, 1978, 19.5: 403-407.

Cawthon CR, Claire B. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. Peptides, 2021, 138: 170492.

Chapelot D, Charlot K. (2019). Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucoadipostatic loop. Metabolism, 92: 11-25.

Czech, M. P. (2020). Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. Molecular Metabolism, 34, 27-42. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014

Czech MP. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature Medicine, 23(7), 804-814. https://doi.org/10.1038/nm.4350

D'Agostino G, Luckman SM. (2022). Brainstem peptides and peptidergic neurons in the regulation of appetite. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research, 24: 100339.

de Fonseca FR, Navarro M, Alvarez E, Roncero I, Chowen JA, Maestre O, Blázquez E. Peripheral versus central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on satiety and body weight loss in Zucker obese rats. Metabolism-Clinical and Experimental, 2000, 49.6: 709-717.

De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, Dhillo WS. (2011). The gut hormones PYY3-36 and GLP-17-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. Cell metabolism, 14.5: 700-706.

Drucker DJ. (2021). GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Molecular Metabolism, 101351.

Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson, H, Hellström PM. (2010). Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. Neurogastroenterology & Motility, 22.11: 1191-e315.

Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. (1998). Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. The Journal of clinical investigation, 101.3: 515-520.

Hopkins M, Blundell JE. (2016). Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. Clinical Science, 130.18:1615-1628.

Hadji L, Berger E, Soula H, Vidal H, Geloen A. (2014). White adipose tissue resilience to insulin deprivation and replacement. Plos One, 9(8), e106214. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106214

Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, Lauzon D. (2010). Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. Cell metabolism, 11.4: 286-297.

Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 21(17), 6275. https://doi.org/10.3390/ijms21176275

Kershaw EE, Flier JS. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89.6:2548-2556.

Kirsz K, Zieba DA. (2011). Grelin-mediated appetite regulation in the central nervous system. Peptides, 32.11: 2256-2264.

Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. (2013). Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 40.3: 209-294.

Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Grelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. Bioscience reports, 2018, 38: 5

Marques-Oliveira GH, Silva TM, Lima WG, Valadares HMS, Chaves VE. (2018). Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue. Peptides, 106: 49-58.

Miller GD. (2019). Appetite regulation: hormones, peptides, and neurotransmitters and their role in obesity. American journal of lifestyle medicine, 13.6:586-601.

Monteiro L, Pereira JADS, Palhinha L, Moraes-Vieira PMM. (2019). Leptin in the regulation of the immunometabolism of adipose tissue-macrophages. Journal of leukocyte biology, 106.3: 703-716.

Morgan RC, Considine RV. (2018). Leptin.

Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Casanueva FF. (2015). Ghrelin. Molecular metabolism, 4.6: 437-460.

Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. (2019). Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. Metabolism, 92: 61-70.

Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP. (1999). International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. Pharmacological reviews, 51.4: 745-781.

Oomura Y, Kita H. (1981). Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. Diabetologia, 20: 290-298.

Qiu J, Wagner EJ, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. (2018). Insulin and leptin excite anorexigenic pro-opiomelanocortin neurons via activation of TRPC 5 channels. Journal of neuroendocrinology, 30.2: e1250

Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ. van Haelst MM, ter Horst KW, Serlie MJ. (2019). The pathogenesis of obesity. Metabolism, 92: 26-36.

Parker JA & Bloom SR. (2012). Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. Neuropharmacology, 63(1), 18-30.

Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. (2006). Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. Gut, 55.2: 243-251.

Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A. (2007). Effects of PYY1–36 and PYY3–36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 292.4: E1062-E1068.

Spreckley E, Murphy KG. (2015). The L-cell in nutritional sensing and the regulation of appetite. Frontiers in nutrition, 2: 23.

Yang G, Ge H, Boucher A, Yu X, Li C. (2004). Modulation of direct leptin signaling by soluble leptin receptor. Molecular Endocrinology, 18.6: 1354-1362.

Nunez-Salces M, Li H, Feinle-Bisset C, Young RL, Page AJ. (2021). The regulation of gastric grelin secretion. Acta Physiologica, 231.3: e13588.

Tan T, Behary P, Tharakan G, Minnion J, Al-Najim W, Albrechtsen NJW, Bloom SR. The effect of a subcutaneous infusion of GLP-1, OXM, and PYY on energy intake and expenditure in obese volunteers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, 102.7: 2364-2372.

Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. (2014). Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. J Endocrinol, 221.1: T1-16.

Zhang J, Gu S, Sun X, Li W, Tang Y, Liu G. (2016). Computational insight into conformational states of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) and its binding mode with GLP-1. Rsc Advances 6.16: 13490-13497.

ENDOPLAZMİK RETİKULUM-ARACILI YIKIM YOLAĞINI HEDEFLEYEN AJANLAR

Yalçın ERZURUMLU

- Kurum Bilgisi: Biyokimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6835-4436
- Mail: yalcinerzurumlu@sdu.edu.tr

Yağmur DOĞANLAR

- Kurum Bilgisi: Biyokimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8513-0821
- Mail: yagmurdoganlar@sdu.edu.tr

1. Endoplazmik Retikulum ve Endoplazmik Retikulum-Aracılı Yıkım

Endoplazmik retikulum (ER) nükleer membrandan sitoplazmaya uzanan belirli görevleri yerine getirmek üzere özelleşmiş multi-fonksiyonel bir organeldir. ER zarla çevrili ve birbiriyle bağlantılı tübüller ve keseciklerden oluşan ağsı ve kompleks bir organizasyona sahip olmakla birlikte hücre çekirdeği ve mitokondri gibi diğer hücresel kompartmanlarla da etkileşim halindedir (Cooper, 2000). ER fizyolojik açıdan kritik öneme sahip çok sayıdaki metabolik sürece ev sahipliği yapmaktadır. Bunlar arasında proteinlerin sentezi ve işlenmesi, lipid sentezi, karbonhidrat metabolizması ile ilişkili biyokimyasal süreçler, membran biyogenezi, ksenobiyotik detoksifikasyonu ve hücresel Ca^{+2} depolaması yer almaktadır (Fu ve ark., 2011).

ER çoğu salgı ve zar proteininin biyogenezinden sorumlu bir merkez olarak görev yapmaktadır. Proteinler özgül biyolojik fonksiyonlarına ulaşabilmeleri için bir seri değişime uğramaları gerektiği bilinmektedir. Bu süreçte yeni sentezlenen polipeptit zincirler moleküler şaperon proteinlerinin rehberliğinde ileri katlanmalara uğramakla birlikte, disülfit bağlarının kurulması, glikofosfatidilinositol (GPI) kancalama ve N-glikozilasyon gibi ko- ve post-translasyonel modifikasyonlar da bu sürece eşlik etmektedir. Çok sayıdaki protein kompleksinin yer aldığı tüm bu süreç sonrasında, polipeptit zincirler olgunlaştırılarak üç boyutlu özgül biyokimyasal konfigürasyonlarına ulaştırılır. Bu yol ile eşsiz biyolojik kimliğe sahip çok sayıdaki protein nihai görevlerini yerine getirmek üzere sentezlenmiş olur ve ilgili hücresel kompartmanlara doğru yol alır (Cooper, 2000, Fu ve ark., 2011, Araki & Nagata, 2011; Ruggiano ve ark., 2014).

Protein katlanması doğası gereği hataya açık bir süreçtir ve yeni sentezlenen polipeptitlerin bir alt popülasyonu özgül konformasyonlarına ulaşamamaktadır. Bununla birlikte olgun formundaki proteinler de hücre içerisinde maruz kaldıkları oksidatif ortam nedeniyle katlanma konfigürasyonlarında bozulmalar meydana gelebilmektedir. Bir grup protein ise doğal olarak katlanma döngüsünü henüz tamamlamadan doğrudan yıkıma yönlendirilebilmektedir. Tüm bu proteinler ER lümeninde birikerek hücrelerde proteotoksisiteye neden olmaktadır. Bu nedenle bu grup proteinlerin hızlı bir şekilde etkisizleştirilmeleri gerekmektedir (Araki & Nagata, 2011; Ruggiano ve ark., 2014).

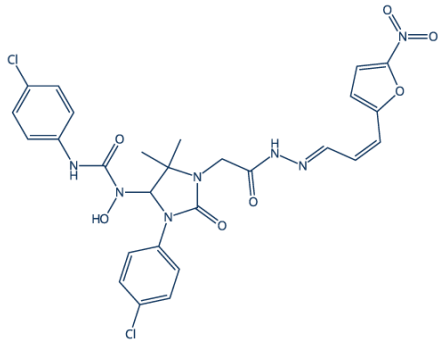
Hatalı katlanmış, katlanmamış veya doğru şekilde oligomerize edilmemiş proteinlerin hücrelerde birikimi ER homeostazisinde bozulmalara yol açmaktadır. Günümüzde değişmiş bağışıklık tepkisi rahatsızlıkları, insülin direnci gelişimi, nörodejeneratif hastalıklar ve karsinogenez gibi çok sayıdaki rahatsızlık bozulan ER homeostazisi ile ilişkilendirilmiştir. Memeli hücrelerindeki istenmeyen ve çeşitli patolojilere yol açan bu tip proteinlerle baş edebilmenin başlıca yollarından birisi de ER-aracılı yıkım (*ERAD, ER-associated degradation*) mekanizmasıdır (Araki & Nagata, 2011; Ruggiano ve ark., 2014).

Temelde ERAD mekanizmasının işleyişi substrat moleküllerinin tanınması ve hedeflenmesi, ubikitinasyon ve ER'den sitoplazmaya retrotranslokasyon, proteozoma taşınma ve proteozom aracılı degradasyon olmak üzere 5 ana basamakta sınıflandırılmıştır. ERAD'ın her bir basamağında çok sayıdaki protein ve protein alt üniteleri hedeflenen substrata bağlı olarak farklı organizasyonlarda bir araya gelerek hareket etmektedir. Bu nedenle ERAD birden çok proteinin kalite kontrol sürecine geniş bir ölçekte ve özgül olarak cevap verebilmektedir (Christianson & Ye, 2014). Bu sofistike mekanizma transkripsiyon, protein işleme dahil olmak üzere epigenetik düzeydeki yönlere de etki etmektedir. Yürütülen çalışmalarda ERAD'ın kistik fibrozis, diyabet, Alzheimer, Huntington ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların patofizyolojisinde önemli rolleri bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte ERAD fizyolojik öneme sahip bir çok proteinin de yarılanma ömrünü belirleyerek homeostatik açıdan hücrelerde önemli roller üstlenmiştir (Christianson & Ye, 2014; Qi ve ark., 2017). Bu proteinler arasında en iyi bilinenlerinden birisi kolesterol metabolizmasının temel enzimi olan HMG-CoA redüktaz (HMGR)'dır (Song ve ark., 2005). Tiroid hormon aktivasyonu için önemli bir enzim olan tip II iyodotironin deiyodinaz, apolipoprotein B, hepatik ksenobiyotik metabolizması için kilit enzim sitokrom P450 enzimi 3A4 (CYP3A4), ikincil haberci inositol 1,4,5-trifosfata (IP_3) bağlanarak Ca^{+2} salınımına izin veren ER-lokalize IP_3 reseptörü ve tümör metastaz baskılayıcı Kangai-1 (KAI1)/CD82 gibi diğer önemli proteinlerde ERAD'ın hedefleri arasında yer almaktadır (Bhattacharya & Qi, 2019; Printsev ve ark., 2017; Tsai ve ark., 2007; H. Zhang ve ark., 2000). Bu bağlamda ERAD'ı hedef alan güçlü ve özgül ajanların keşfi birçok patolojiye karşı geliştirilecek tedavi protokollerinde kullanılmak üzere önemli bir potansiyele sahip olacaktır (Bhattacharya & Qi, 2019).

Hazırlanan bu kitap bölümü kapsamında bugüne kadar tanımlanmış olan henüz araştırma aşamasında olan ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ERAD mekanizmasını hedefleyen çok sayıdaki molekülün yapıları ve ERAD üzerindeki etki mekanizmaları hakkında bilgiler sunulacaktır.

2. ERAD Mekanizmasını Hedefleyen Ajanlar

2.1. Eeyarestatin I



Şekil 1. Eeyarestatin

IUPAC Adı: 2-[3-(4-klorofenil)-4-[(4-klorofenil) karbamoil-hidroksiamino]-5,5-dimetil-2-oksoimidazolidin-1-il]-N-[3-(5-nitrofuran-2-il) prop-2-enilidenamino]asetamid

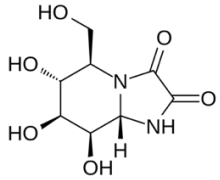
Moleküler Ağırlık: 630,4 gr/mol

Moleküler Formül: $C_{27}H_{25}C\ l_2N_7O_7$

Eeyarestatin I (EerI), ERAD yolundaki translokasyon adımını inhibe eden hücre membranından geçebilen güçlü bir ERAD inhibitör ajanıdır. EerI nitrofuran içeren bölümü ile ERAD'ın retrotranslokasyon sürecinde görevli olan AAA ATPaz p97/VCP proteini ile etkileşerek ERAD'ın inhibisyonuna neden olmaktadır. Ancak p97/VCP'nin ATPaz aktivitesini inhibe etmemektedir (Fiebiger ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda EerI'in bir hücresel metabolitinin yeni sentezlenen polipeptid zincirinin ER membranındaki sec61 translokon kompleksi aracılı transferinin inhibisyonuna neden olduğu önerilmiştir (Cross ve ark., 2009). Ayrıca mekanistik veriler hücrelere 8-10 µM konsantrasyonundaki EerI uygulamasına bağlı olarak deubikitine edici bir enzim olan ataxin-3'ün de içerisinde yer aldığı p97/VCP kompleksine etki ederek substrat moleküllerinin ataxin-3 ile ilişkili deubikitinasyonunu geri dönüşümlü olarak bloke ettiği görülmüştür. Bunun bir sonucu olarak da poliubikitine olan proteinlerin hücrelerde birikiminin gerçekleştiği belirlenmiştir (Q. Wang ve ark., 2008; Q. Wang ve ark., 2010).

Ayrıca EerI'in proteinlerin retrograde ve anti-retrograde olarak taşınımını engellediği rapor edilmiştir. Bununla birlikte ER Ca^{+2} transportasyonu üzerinde de etkileri olduğu görülmüştür (Aletrari ve ark., 2011; Q. Wang ve ark., 2008, 2010). EerI uygulamasına bağlı olarak hücrelerde proapoptotik protein NOXA aracılığıyla hücre ölümünün indüklendiği bu yol ile EerI'in antikanser etkiler sergilediği rapor edilmiştir (Q. Wang ve ark., 2009). Ayrıca EerI'in membrana bağlı p97/VCP'yi inhibe ederek ER homeostazisini bozduğu ve tümör hücrelerinin ölümünü indüklediği gösterilmiştir (Q. Wang ve ark., 2010).

2.2. Kifunensin

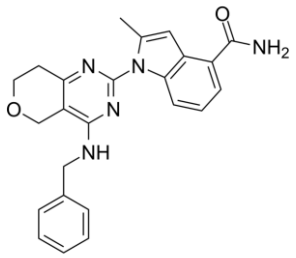


Şekil 2. Kifunensin
IUPAC Adı: (5 *R* ,6 *R* ,7 *S* ,8 *R* ,8 *a S*)-6,7,8-trihidroksi-5-(hidroksimetil)-1,5,6,7,8,8 *a* -hekzahidroimidazo[1,2-a]piridin-2,3-dion
Moleküler Ağırlık: 232,19 gr/mol
Moleküler Formül: $C_8H_{12}N_2O_6$

Aktinobakteri *Kitasatosporia kifunense*'den izole edilen ve bir alkaloit olan kifunensin molekülü sınıf I α-mannozidaz enzimlerinin selektif ve güçlü bir inhibitörüdür. Nötr yapıda ve kararlı formda bir yapıya sahiptir (Elbein ve ark., 1990). Kifunensin α-mannozidaz I enziminin karbonhidratlarla konjuge haldeki glikoproteinlerdeki mannoz kalıntılarının trimlenmesini inhibe etmektedir. Bu nedenle glikoprotein biyosentezinin inhibisyonunda oldukça önemlidir (Elbein ve ark., 1990). Ayrıca kifunensin insan ER α-1,2-mannozidaz I'i hem de sınıf I mannozidazların Golgi alt ailesinin üyeleri olan Golgi α-mannozidaz IA, IB ve IC'yi inhibe edebilme özelliğindedir (Hering ve ark., 2005). Ancak yapılan çalışmalarda mannozidaz II ve ER α-mannozidaz'ın üzerinde bir etkinliğe sahip olmadığı gösterilmiştir (Hering ve ark., 2005). Kifunensin'in ER'ye bağlı kalite kontrol sürecinin bir parçası olan mannoz çekirdeklerinin işlenmesi süreci üzerindeki etkilerinden dolayı ERAD mekanizmasını da inhibe etmektedir (Bartoli ve ark., 2008; Kayakiri ve ark., 1989; Soheili ve ark., 2012; Fan Wang ve ark., 2011; Xiong ve ark., 2018; Q. Zhou ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda kifunensin'in kendisiyle benzer bir yapıya sahip olan alkaloit deoksimannojirimisin'den 50 ile 100 kat daha güç bir aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Shah ve ark., 2003) Hücre kültürü

çalışmalarında 5 ile 20 μM konsantrasyonundaki kifunensin uygulamasının mannozidaz I aktivitesini güçlü şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Choi ve ark., 2018).

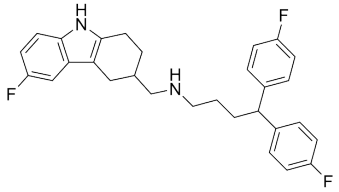
2.3. CB-5083



Şekil 3. CB-5083
IUPAC Adı: 1-[4-(benzilamino)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metilindol-4-karboksamid
Moleküler Ağırlık: 413.5 g/mol
Moleküler Formül: $C_{24}H_{23}N_5O_2$

CB-5083, AAA ATPaz p97/VCP'nin sınıfının ilk inhibitörüdür. CB-5083 güçlü, selektif ve oral olarak biyoyararlanıma sahip özelliklerinden dolayı oldukça önemlidir. Mekanistik olarak CB-5083, 11 nM'lik IC_{50} konsantrasyonunda p97/VCP'nin D2 bölgesi üzerinde etki sergileyerek p97/VCP'yi seçici olarak inhibe etmektedir (H.-J. Zhou ve ark., 2015). Bu yol ile CB-5083 poliubikitinlenmiş proteinlerin hücrelerde birikimine yol açarak, ERAD substratlarının tutulumuna neden olarak ve hücrelerde katlanmamış protein cevabı (*UPR, Unfolded Protein Response*) sinyalinin indüklenmesine neden olarak apoptotik hücre ölümünün indüksiyonuna neden olmaktadır (Anderson ve ark., 2015; H.-J. Zhou ve ark., 2015). CB-5083 geniş bir antikanser ve antitümör aktiviteye sahiptir ve yapılan çalışmalarda *in vivo* da tümör büyümesini engellediği belirlenmiştir (Anderson ve ark., 2015; H.-J. Zhou ve ark., 2015). Kolorektal kanser, akciğer kanseri, multipli miyeloma, osteosarkoma, hematolojik ve solid tümörler üzerinde güçlü etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Anderson ve ark., 2015; Le Moigne ve ark., 2017; H.-J. Zhou ve ark., 2015).

2.4. MSC1094308

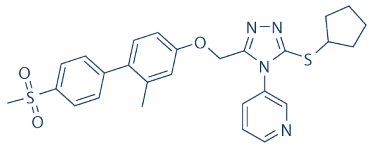


Şekil 4. MSC1094308

IUPAC Adı: 4,4-bis(4-florofenil)-N-[(6-floro-2,3,4,9-tetrahidro-1H - karbazol-3-il)metil]bütan-1-amin
Moleküler Ağırlık: 462,5 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{29}H_{29}F_3N_2$

MSC1094308 p97/VCP (IC_{50}: 7,2 μM) ve intrasellüler organal membranlarının yeniden şekillenmesinde görevli olan ATPaz aktivitesine sahip VPS4B'yi (IC_{50}: 0,71 μM) hedef alan geri dönüşümlü ATP'ye yönelik kompetetif olmayan ve allosterik olarak etki sergileyen tip I/II AAA ATPaz inhbitör ajanıdır. Mekanistik olarak MSC1094308 p97/VCP'nin D2 domainindeki ATPaz aktivitesini inhibe ederek etkisini sergilemektedir (Magnaghi ve ark., 2013; Pöhler ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda MSC1094308'nin hücrelerde poliubikitine olan proteinlerin birikimine neden olduğu ve UPR sinyal yolunu uyardığı gözlenmiştir (Magnaghi ve ark., 2013; Pöhler ve ark., 2018).

2.5. NMS-873

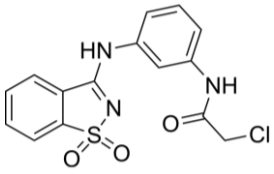


Şekil 5. NMS-873
IUPAC Adı: 3-[3-siklopentilsülfanil-5-[[3-metil-4-(4-metilsülfonilfenil)fenoksi]metil]-1,2,4-triazol-4-il]piridin
Moleküler Ağırlık: 520,7 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{27}H_{28}N_4O_3S_2$

NMS-873 p97/VCP'yi allosterik olarak inhibe eden güçlü ve selektif bir ajandır (IC_{50}: 30 nM). Hücrelerde poliubikitine olan proteinlerin birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Chou & Deshaies, 2011; Magnaghi ve ark., 2013). Son yapılan çalışmalarda çift rollü bir inhibitör ajan olarak ifade edilen NMS-873'ün solunum zincirinin en büyük çok üniteli kompleksi olan

mitokondriyal kompleks I ve ATP sentaz üzerinde de inhibitör etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Bouwer ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda NMS-873'ün otofaji üzerinde de inhibitör etkiye sahip olduğu ve UPR sinyal yolunu uyardığı belirlenmiştir (Chou & Deshaies, 2011; Magnaghi ve ark., 2013). NMS-873 'ün insan kolon kanseri hücre hattı HCT116 (IC_{50}: 0,4 μM) ve insan serviks kanseri hücre hattı HeLa (IC_{50}: 0,7 μM) üzerinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca hücre bölünmesinin G2 fazında tutuklanmaya neden olduğu ve siklin E'nin stabilizasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (Chou & Deshaies, 2011; Magnaghi ve ark., 2013).

2.6. NMS-859

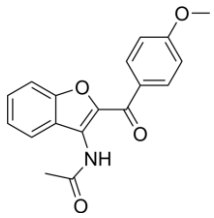


Şekil 6. NMS-859

IUPAC Adı: 2-kloro- *N*- [3-[(1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-il)amino]fenil]asetamid
Moleküler Ağırlık: 349,8 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{15}H_{12}ClN_3O_3S$

NMS-859 güçlü bir kovalent p97/VCP inhibitörüdür ve ubikitin proteozom sistemi üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Ayrıca hücrelerde UPR sinyal yolunun uyarılmasına neden olmaktadır (Magnaghi ve ark., 2013). NMS-859'un insan kolon kanseri hücre hattı HCT116 (IC_{50}: 3,5 μM) ve insan serviks kanseri hücre hattı HeLa (IC_{50}: 3,0 μM) üzerinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte NMS-859'un hücre bölünmesinin G2 evresinde tutuklanmaya neden olduğu belirlenmiştir (Magnaghi ve ark., 2013).

2.7. NPD8733

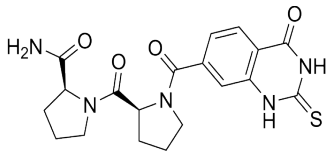


Şekil 7. NPD8733

IUPAC Adı: *N*-[2-(4-metoksibenzoil)-1-benzofuran-3-il]asetamid
Moleküler Ağırlık: 309,3 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{18}H_{15}NO_4$

NPD8733'ün, p97/VCP'nin D1 alanına bağlanarak aktivitesini inhibe etmektedir (Suvarna ve ark., 2019). Her ne kadar NPD8733'ü ERAD ve hücrelerdeki poliubikitinlenmiş protein düzeylerini arttırdığına dair literatürde bilgi olmasa da ERAD'ın önemli bileşenlerinden birisi olan p97/VCP ile bağlanması gelecekte NPD8733'ün ERAD üzerinde de düzenleyici aktiviteleri olabileceğini düşündürmektedir. İnsan meme kanseri hücreleri ile yapılan bir çalışmada NPD8733'ün kanser hücresi tarafından artırılan fibroblast göçünü inhibe ettiği rapor edilmiştir (Suvarna ve ark., 2019).

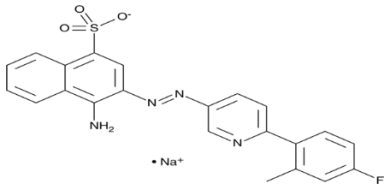
2.8. NW 1028



Şekil 8. NW1028
IUPAC Adı: (2 *S*)-1-[(2 *S*)-1-(4-okso-2-sülfaniliden-1 *H* -kinazolin-7-karbonil)pirolidin-2-karbonil]pirolidin-2-karboksamid
Moleküler Ağırlık: 415,5 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{19}H_{21}N_5O_4S$

NW 1028 seçici olarak p97/VCP'nin N-terminal ve D1-ATPaz alanlarını hedef alan güçlü bir inhibitör ajandır. NW 1028 p97/VCP'ye bağlı protein degradasyonunu engellemektedir. Sergilemiş olduğu bu biyokimyasal etki nedeniyle hücrelerde hücre ölümünü uyardığı belirlenmiştir (Figuerola-Conchas ve ark., 2020). Ayrıca NW 1028 p97/VCP'nin hücre bölünmesi üzerindeki rolü nedeniyle mitotik iğ ipliklerinin düzenlemesi üzerinde de etkiler sergilemektedir (Figuerola-Conchas ve ark., 2020).

2.9. KUS121

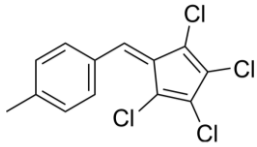


Şekil 9 KUS121
IUPAC Adı: sodyum;4-amino-3-[[6-(4-floro-2-metilfenil)piridin-3-il]diazenil]naftalin-1-sülfonat
Moleküler Ağırlık: 458,4 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{22}H_{16}FN_4NaO_3S$

Kyoto Üniversitesi Madde 121 (KUS121), diğer hücresel işlevlerini etkilemeden p97/VCP'nin ATPaz aktivitesini (IC_{50}: 330 nM) *in vitro* da seçici

olarak inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda KUS121'in bir ER stresi indükleyici ajan olan tunikamisin ile indüklenen ER stresine bağlı olarak gerçekleşen ATP yoksunluğu ve bir proapoptotik protein olan C/EBP-homologous protein (CHOP)'un artan ifade düzeylerini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Ikeda ve ark., 2014). KUS121'in ER stresinin baskılanması yolu ile iskemik retinal hücre ölümünü baskıladığı, retinal hücrelerin dejenerasyonunu bu yol ile modüle ederek nöroprotektif etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Ikeda ve ark., 2020, 2014; Kinoshita ve ark., 2019). Bununla birlikte KUS121'in *in vitro* serebral iskemi modelinde sıçan primer kortikal nöronlarında oksijen-glikoz yoksunluğu ile indüklenen ATP tükenmesini ve hücre ölümünü baskıladığı gösterilmiştir (Kinoshita ve ark., 2019). Ayrıca kalp yetmezliği üzerinde de olumlu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Tsuji ve ark., 2024).

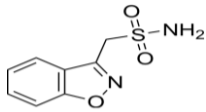
2.10. CP26



Şekil 10. CP26
IUPAC Adı: 1-metil-4-[(2,3,4,5-tetraklorosiklopenta-2,4-dien-1-iliden)metil]benzen
Moleküler Ağırlık: 306 g/mol
Moleküler Formül: $C_{13}H_8Cl_4$

Küçük bir molekül olan CP26 ER lümeninden sitozole protein dislokasyonunu inhibe etmektedir. Mekanistik olarak CP26'in substrat proteinlerin ubikitinasyonunundan sorumlu bir E3 ligaz enzimi olan Hrd1/SYVN1 kompleksini hedef alarak ERAD'ı inhibe ettiği ve bu yolla hücrelerde ER stresini uyardığı belirlenmiştir. CP26'nin bu aktivitesi hatalı katlanmış ER proteinlerinin ubikitinasyonunu ve degradasyonunu inhibe etmektedir (Ruan ve ark., 2019).

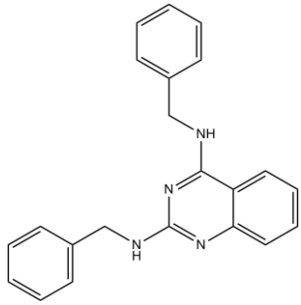
2.11. Zonisamid



Şekil 11. Zonisamid
IUPAC Adı: 1,2-benzoksazol-3-ilmetansülfonamit
Moleküler Ağırlık: 212,23 gr/mol
Moleküler Formül: $C_8H_8N_2O_3S$

Zonisamid (AD 810) oral kullanımı olan bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Sülfonamid türevi antikonvülsan olan zonisamid kısmi başlangıçlı nöbetleri olan yetişkinlerde ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Zonisamid'in anti-apoptotik etkilere sahip olduğu ve Mangan bağımlı süperoksit dismutaz düzeylerini arttırarak nöroprotektif etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Kawajiri ve ark., 2010). Antiepileptik bir ilaç olan zonisamid'in E3 ligaz enzimi Hrd1 ifade düzeyini artırarak ve ER stresinin baskılanmasına yol açarak Parkinson hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ER stresi ile indüklenen hücre ölümünü ve kaspaz-3 aktivasyonunu baskıladığı belirlenmiştir. Zonisamid'in sıçan kalp dokusunda Hrd1 protein düzeylerini arttırdığı ve hatalı katlanan proteinlerin yıkımını hızlandırdığı bu yol ile de kalp hipertrofisinin hafifletilmesi üzerinde etkileri olduğu rapor edilmiştir (Wu ve ark., 2021).

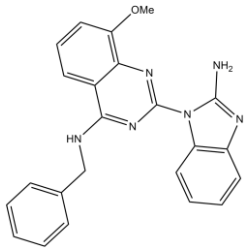
2.12. DBeQ



Şekil 12 DBeQ
IUPAC Adı: N2, N4-Dibenzilkinazolin-2,4-diamin
Moleküler Ağırlık: 340,4 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{22}H_{20}N_4$

DBeQ p97/VCP'nin güçlü, seçici, geri dönüşümlü ve ATP kompetetif bir inhibitörüdür (IC_{50}: 1.5 μM). Mekanistik olarak, DBeQ p97/VCP'nin D1 ve D2 alanı ile etkileşerek ATPaz inhibisyona neden olmaktadır (Chou ve ark., 2011; Cubedo ve ark., 2006; Y. Zhang ve ark., 2016). Özellikle DBeQ'in ERAD mekanizmasını inhibe ettiği bu yol ile ubikitinlenmiş proteinlerin birikimine yol açarak hücrelerde ER stresine neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte otofajik işlevi de bozduğu gösterilmiştir (Auner ve ark., 2013; Chou ve ark., 2011). Kanser hücreleri üzerinde antikanser etkilere sahip olan DBeQ'in kanser hücrelerinde kaspaz-3 ve kaspaz-7 aktivasyonunu uyararak programlanmış hücre ölümünü uyardığı rapor edilmiştir (Chou ve ark., 2011).

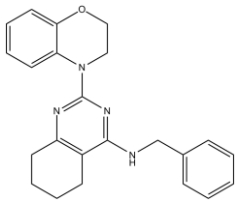
2.13. ML-240



Şekil 13. ML-240
IUPAC Adı: 2-(2-aminobenzimidazol-1-il)-*N*-benzil-8-metoksikinazolin-4-amine
Moleküler Ağırlık: 396,4 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{23}H_{20}N_6O$

ML-240 p97/VCP'nin D2 alanına ATP kompetetif olarak bağlanan güçlü bir AAA ATPaz p97/VCP inhibitörüdür (IC_{50}: 0,11 μM) (Chou ve ark., 2014; Chou ve ark., 2013). ML-240 ERAD ve otofaji üzerinde inhibitör etkiler sergilemektedir ve bu yol ile hücrelerde ubikitine proteinlerin birikimine yol açtığı belirlenmiştir (Chou ve ark., 2013). Kanser hücreleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda ML-240'ın kolon kanseri hücrelerinde proliferasyonu baskıladığı ve kaspaz-8 ve kaspaz-9'dan bağımsız olarak kaspaz-3 ve kaspaz-7 aktivasyonuna neden olarak hücre ölümünü uyardığı rapor edilmiştir (Chou ve ark., 2013, 2010).

2.14. ML-241

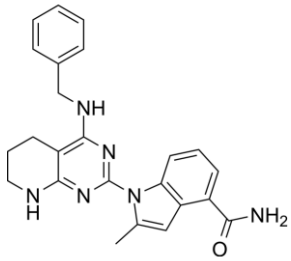


Şekil 14. ML-241
IUPAC Adı: *N* -benzil-2-(2,3-dihidro-1,4-benzoksazin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidrokinazolin-4-amin
Moleküler Ağırlık: 372,5 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{23}H_{24}N_4O$

ML-241 selektif, güçlü ve kompetetif bir p97/VCP inhibitör ajanıdır. Mekanistik olarak ML-240'a benzer şekilde ML-241'de p97/VCP'nin D2 alanına ATP kompetetif olarak bağlanarak etki sergilemektedir (IC_{50}: 100 nM) (Chou ve ark., 2014, 2013). Bu yol ile ML-241 p97/VCP'ye bağlı olarak gerçekleşen ubikitinlenmiş proteinlerin degradasyon yolunu inhibe etmektedir ve ERAD yolunu bozmaktadır (Fang ve ark., 2015). ML-240'dan farklı olarak

ML-241'in hücreler üzerinde otofaji ve apoptotik hücre ölümünü uyarmadığı belirlenmiştir (Chou ve ark., 2014, 2013).

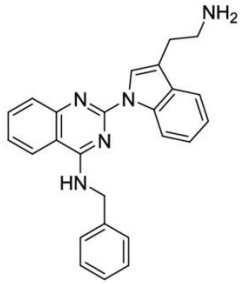
2.15. CB-5339



Şekil 15. CB-5339
IUPAC Adı: 1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-2-metilindol-4-karboksamid
Moleküler Ağırlık: 412,5 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{24}H_{24}N_6O$

CB-5339 oral biyoyararlanıma sahip olan ikinci jenerasyon bir p97/VCP inhibitörüdür (IC_{50} < 30 nM). Potansiyel olarak antineoplastik etkilere sahiptir. CB-5339'ün hücrelerde poliubikitine proteinlerin birikimine yol açtığı, ERAD yolunu bloke ettiği ve UPR sinyal yolunu uyardığı belirlenmiştir. Kanser hücrelerde proliferasyonun baskılanması ve apoptotik hücre ölümünün indüklenmesi gibi etkilere sahiptir (Anderson ve ark., 2015; Gareau ve ark., 2018; Gugliotta ve ark., 2017; Roux ve ark., 2021; World Intellectual Property Organization Patent WO2015109285A1, 2015). CB-5339'ün akut miyeloid löseminin tedavisine yönelik kullanımının umut verici olduğu görülmüştür (Roux ve ark., 2021).

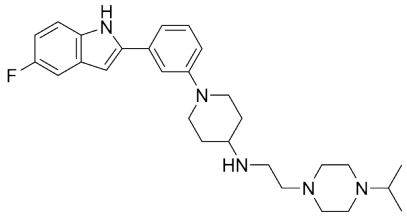
2.16. FQ393



Şekil 16. FQ393
IUPAC Adı: 2-[3-(2-aminoetil)-1 *H* -indol-1-il]- *N* -benzilkinazolin-4-amin
Moleküler Ağırlık: 431.54 g/mol
Moleküler Formül: $C_{28}H_{25}N_5$

FQ393 molekülü Feng ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri taramalarda keşfedilmiştir. FQ393'ün ATP kompetitif olarak p97/VCP'nin ATPaz aktivitesini bloke eden bir p97/VCP inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Gerçekleştirilen *in vitro* denemelerde bir çok kanser hücresinin proliferatif kapasitesini sınırlandırdığı ve apoptotik hücre ölümünü uyarıcı etkileri olduğu belirlenmiştir (Feng ve ark., 2020).

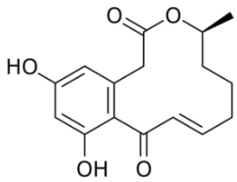
2.17. UPCDC30245



Şekil 17. UPCD30245
IUPAC Adı: 1-[3-(5-floro-1 *H* -indol-2-il)fenil]-N - [2-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)etil]piperidin-4-amin
Moleküler Ağırlık: 463,6 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{28}H_{38}FN_5$

UPCDC30245 p97/VCP'nin D1 ve D2 alanı arasındaki bağlayıcı bölüme bağlanan ve proteinin konformasyonel değişimini sınırlandıran allosterik bir p97/VCP inhibitörüdür (IC_{50}: 27 nM) (Banerjee ve ark., 2016; Feng Wang ve ark., 2020; Feng ve ark, 2022). Yapılan çalışmalarda UPCDC30245'in bir çok kanser hücresinin proliferasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (Feng ve ark., 2020). Bunula birlikte UPCDC30245'in endolizozomal degradasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Feng ve ark., 2022).

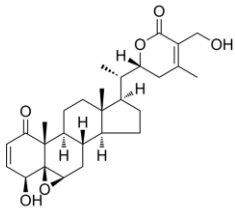
2. 18. Dehidrokurvularin



Şekil 18. Dehidrokurvularin
IUPAC Adı: (5 *S* ,9 *E*)-13,15-dihidroksi-5-metil-4-oksabisiklo[10.4.0]heksadeka-1(12),9,13,15-tetraen-3,11-dion
Moleküler Ağırlık: 290,31 gr/mol
Moleküler Formül: $C_{16}H_{18}O_5$

Dehydrokurvularin kovalent olarak p97/VCP'nin D2 alanındaki ATPaz bölümüne bağlanarak p97/VCP'yi inhibe eden bir moleküldür. Yapılan çalışmalarda hücrelerde ubikitin proteozom sistemi üzerinde baskılayıcı, UPR sinyalini ve apoptotik hücre ölümünü indükleyici etkileri olduğu belirlenmiştir (Tillotson ve ark., 2016)

2. 19. Withaferin A



Şekil 19. Withaferin A

IUPAC Adı: (1 *S* ,2 *R* ,6 *S* ,7 *R* ,9 *R* , 11 *S* ,12 *S* ,15 *R* ,16 *S*)-6-hidroksi-15-[(1 *S*)-1-[(2 *R*)-5-(hidroksimetil)-4-metil-6-okso-2,3-dihidropiran-2-il]etil]-2,16-dimetil-8-oksapentasiklo[9.7.0.0 ^{2,7} .0 ^{7,9} .0 ^{12,16}]oktadek-4-en-3-on

Moleküler Ağırlık: 470,6 gr/mol

Moleküler Formül: $C_{28}H_{38}O_6$

Withanolidler, Solanaceae veya patlıcangiller familyasındaki çeşitli bitkilerde bulunan büyük bir steroid lakton sınıfıdır. Bu ailenin ilk tanımlanan üyesi olan Withaferin A *Withania somnifera*'dan elde edilmiştir (Villagomez ve ark., 2022). Yapılan çalışmalarda Withaferin A'nın p97/VCP'nin ATPaz aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Ancak tam olarak etki modu bilinmemesine karşı etkisinin doğrudan p97/VCP için özgül olmadığı proteozom üzerinde de baskılayıcı etkileri olduğu rapor edilmiştir. Aynı zamanda Withaferin A'nın hücreler üzerinde apoptozisi indükleyici etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Tao ve ark., 2015).

2. 20. PPA (N-(1-(tert-butyl)-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)acrylamide)

PPA p97/VCP'nin ATPaz aktivitesini seçici ve kovalent olarak inhibe eden bir p97/VCP inhibitörü olarak tanımlanmıştır (IC_{50}: 0,3 μM) (G. Zhang ve ark., 2021). PPA'nın birçok kanser hücre hattında hücre proliferasyonunu etkili şekilde baskıladığı belirlenmiştir. Kolorektal kanser hücrelerinde bir diğer p97/VCP inhibitörleri olan CB-5083 ve NMS-873'e karşı gelişen direncin aşılmasında unut verici olduğu rapor edilmiştir (G. Zhang ve ark., 2021).

KAYNAKLAR

Aletrari, M.-O., McKibbin, C., Williams, H., Pawar, V., Pietroni, P., Lord, J. M., … Spooner, R. A. (2011). Eeyarestatin 1 interferes with both retrograde and anterograde intracellular trafficking pathways. PloS One, 6(7), e22713. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022713

Anderson, D. J., Le Moigne, R., Djakovic, S., Kumar, B., Rice, J., Wong, S., … Rolfe, M. (2015). Targeting the AAA ATPase p97 as an approach to treat cancer through disruption of protein homeostasis. Cancer cell, 28(5), 653-665. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.10.002

Araki, K., & Nagata, K. (2011). Protein Folding and Quality Control in the ER. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 3(11), a007526.

Auner, H. W., Moody, A. M., Ward, T. H., Kraus, M., Milan, E., May, P., … Dillon, N. (2013). Combined Inhibition of p97 and the Proteasome Causes Lethal Disruption of the Secretory Apparatus in Multiple Myeloma Cells. PLoS ONE, 8(9), e74415.

Banerjee, S., Bartesaghi, A., Merk, A., Rao, P., Bulfer, S. L., Yan, Y., … Subramaniam, S. (2016). 2.3 Å resolution cryo-EM structure of human p97 and mechanism of allosteric inhibition. Science (New York, N.Y.), 351(6275), 871-875.

Bartoli, M., Gicquel, E., Barrault, L., Soheili, T., Malissen, M., Malissen, B., … Richard, I. (2008). Mannosidase I inhibition rescues the human α-sarcoglycan R77C recurrent mutation. Human Molecular Genetics, 17(9), 1214-1221. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn029

Bhattacharya, A., & Qi, L. (2019). ER-associated degradation in health and disease – from substrate to organism. Journal of Cell Science, 132(23), jcs232850. https://doi.org/10.1242/jcs.232850

Bouwer, M. F., Hamilton, K. E., Jonker, P. B., Kuiper, S. R., Louters, L. L., & Looyenga, B. D. (2021). NMS-873 Functions as a Dual Inhibitor of Mitochondrial Oxidative Phosphorylation. Biochimie, 185, 33-42.

Choi, H.-Y., Park, H., Hong, J. K., Kim, S.-D., Kwon, J.-Y., You, S., … Kim, D.-I. (2018). N-glycan Remodeling Using Mannosidase Inhibitors to Increase High-mannose Glycans on Acid α-Glucosidase in Transgenic Rice Cell Cultures. Scientific Reports, 8, 16130.

Chou, T.-F., Brown, S. J., Minond, D., Nordin, B. E., Li, K., Jones, A. C., … Deshaies, R. J. (2011). Reversible inhibitor of p97, DBeQ, impairs both ubiquitin-dependent and autophagic protein clearance pathways. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(12), 4834-4839.

Chou, T.-F., Bulfer, S. L., Weihl, C. C., Li, K., Lis, L. G., Walters, M. A., … Arkin, M. R. (2014). Specific inhibition of p97/VCP ATPase and kinetic analysis demonstrate interaction between D1 and D2 ATPase domains. Journal of Molecular Biology, 426(15), 2886-2899.

Chou, T.-F., & Deshaies, R. J. (2011). Development of p97 AAA ATPase inhibitors. Autophagy, 7(9), 1091-1092.

Chou, T.-F., Li, K., Frankowski, K. J., Schoenen, F. J., & Deshaies, R. J. (2013). Structure-activity relationship study reveals ML240 and ML241 as potent and selective inhibitors of p97 ATPase. ChemMedChem, 8(2), 297-312.

Chou, T.-F., Li, K., Nordin, B. E., Porubsky, P., Frankowski, K., Patricelli, M. P., … Deshaies, R. (2010). Selective, reversible inhibitors of the AAA ATPase p97. Içinde Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Geliş tarihi gönderen http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133422/

Christianson, J. C., & Ye, Y. (2014). Cleaning up in the endoplasmic reticulum: Ubiquitin in charge. Nature Structural & Molecular Biology, 21(4), 325-335.

Cooper, G. M. (2000). The Endoplasmic Reticulum. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sinauer Associates. Geliş tarihi gönderen https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9889/

Cross, B. C. S., McKibbin, C., Callan, A. C., Roboti, P., Piacenti, M., Rabu, C., … Swanton, E. (2009). Eeyarestatin I inhibits Sec61-mediated protein translocation at the endoplasmic reticulum. Journal of Cell Science, 122(Pt 23), 4393-4400. https://doi.org/10.1242/jcs.054494

Cubedo, E., Cordeu, L., Bandres, E., Rebollo, A., Malumbres, R., Sanmartin, C., … Gacía-Foncillas, J. (2006). New symmetrical quinazoline derivatives selectively induce apoptosis in human cancer cells. Cancer Biology & Therapy, 5(7), 850-859.

Elbein, A. D., Tropea, J. E., Mitchell, M., & Kaushal, G. P. (1990). Kifunensine, a potent inhibitor of the glycoprotein processing mannosidase I. The Journal of Biological Chemistry, 265(26), 15599-15605.

Fang, C.-J., Gui, L., Zhang, X., Moen, D. R., Li, K., Frankowski, K. J., … Chou, T.-F. (2015). Evaluating p97 inhibitor analogues for their domain selectivity and potency against the p97-p47 complex. ChemMedChem, 10(1), 52-56.

Feng, Q., Zheng, J., Zhang, J., & Zhao, M. (2020). Synthesis and In Vitro Evaluation of 2-[3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-1-yl]-N-

benzylquinazolin-4-amine as a Novel p97/VCP Inhibitor Lead Capable of Inducing Apoptosis in Cancer Cells. ACS Omega, 5(49), 31784-31791. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04478

Fiebiger, E., Hirsch, C., Vyas, J. M., Gordon, E., Ploegh, H. L., & Tortorella, D. (2004). Dissection of the Dislocation Pathway for Type I Membrane Proteins with a New Small Molecule Inhibitor, Eeyarestatin. Molecular Biology of the Cell, 15(4), 1635-1646.

Figuerola-Conchas, A., Saarbach, J., Daguer, J.-P., Cieren, A., Barluenga, S., Winssinger, N., & Gotta, M. (2020). Small-Molecule Modulators of the ATPase VCP/p97 Affect Specific p97 Cellular Functions. ACS Chemical Biology, 15(1), 243-253.

Fu, S., Yang, L., Li, P., Hofmann, O., Dicker, L., Hide, W., … Hotamisligil, G. S. (2011). Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. Nature, 473(7348), 528-531. https://doi.org/10.1038/nature09968

Gareau, A., Rico, C., Boerboom, D., & Nadeau, M.-E. (2018). In vitro efficacy of a first-generation valosin-containing protein inhibitor (CB-5083) against canine lymphoma. Veterinary and Comparative Oncology, 16(3), 311-317. https://doi.org/10.1111/vco.12380

Gugliotta, G., Sudo, M., Cao, Q., Lin, D.-C., Sun, H., Takao, S., … Koeffler, H. P. (2017). Valosin-Containing Protein/p97 as a Novel Therapeutic Target in Acute Lymphoblastic Leukemia. Neoplasia (New York, N.Y.), 19(10), 750-761. https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.08.001

Hering, K. W., Karaveg, K., Moremen, K. W., & Pearson, W. H. (2005). A practical synthesis of kifunensine analogues as inhibitors of endoplasmic reticulum alpha-mannosidase I. The Journal of Organic Chemistry, 70(24), 9892-9904. https://doi.org/10.1021/jo0516382

Ikeda, H. O., Muraoka, Y., Hata, M., Sumi, E., Ikeda, T., Nakagawa, T., … Tsujikawa, A. (2020). Safety and effectiveness of a novel neuroprotectant, KUS121, in patients with non-arteritic central retinal artery occlusion: An open-label, non-randomized, first-in-humans, phase 1/2 trial. PloS One, 15(2), e0229068.

Ikeda, H. O., Sasaoka, N., Koike, M., Nakano, N., Muraoka, Y., Toda, Y., … Kakizuka, A. (2014). Novel VCP modulators mitigate major pathologies of rd10, a mouse model of retinitis pigmentosa. Scientific Reports, 4(1), 5970. https://doi.org/10.1038/srep05970

Kawajiri, S., Machida, Y., Saiki, S., Sato, S., Hattori, N. (2010). Zonisamide reduces cell death in SH-SY5Y cells via an anti-apoptotic effect and by upregulating MnSOD. Neuroscience Letters, 481(2), 88-91.

Kayakiri, H., Takase, S., Shibata, T., Okamoto, M., Terano, H., Hashimoto, M., … Koda, S. (1989). Structure of kifunensine, a new immunomodulator isolated from an actinomycete. The Journal of Organic Chemistry, 54(17), 4015-4016.

Kinoshita, H., Maki, T., Yasuda, K., Kishida, N., Sasaoka, N., Takagi, Y., … Takahashi, R. (2019). KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion. Scientific Reports, 9(1), 11519.

Le Moigne, R., Aftab, B. T., Djakovic, S., Dhimolea, E., Valle, E., Murnane, M., … Rolfe, M. (2017). The p97 Inhibitor CB-5083 Is a Unique Disrupter of Protein Homeostasis in Models of Multiple Myeloma. Molecular Cancer Therapeutics, 16(11), 2375-2386.

Magnaghi, P., D'Alessio, R., Valsasina, B., Avanzi, N., Rizzi, S., Asa, D., … Isacchi, A. (2013). Covalent and allosteric inhibitors of the ATPase VCP/p97 induce cancer cell death. Nature Chemical Biology, 9(9), 548-556. https://doi.org/10.1038/nchembio.1313

Pöhler, R., Krahn, J. H., van den Boom, J., Dobrynin, G., Kaschani, F., Eggenweiler, H., … Meyer, H. (2018). A Non-Competitive Inhibitor of VCP/p97 and VPS4 Reveals Conserved Allosteric Circuits in Type I and II AAA ATPases. Angewandte Chemie, 130(6), 1592-1596. https://doi.org/10.1002/ange.201711429

Printsev, I., Curiel, D., & Carraway, K. L. (2017). Membrane Protein Quantity Control at the Endoplasmic Reticulum. The Journal of Membrane Biology, 250(4), 379-392. https://doi.org/10.1007/s00232-016-9931-0

Qi, L., Tsai, B., & Arvan, P. (2017). New Insights into the Physiological Role of Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation. Trends in Cell Biology, 27(6), 430-440. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.12.002

Roux, B., Vaganay, C., Vargas, J. D., Alexe, G., Benaksas, C., Pardieu, B., … Benajiba, L. (2021). Targeting acute myeloid leukemia dependency on VCP-mediated DNA repair through a selective second-generation small molecule inhibitor. Science translational medicine, 13(587), eabg1168. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abg1168

Ruan, J., Rothan, H. A., Zhong, Y., Yan, W., Henderson, M. J., Chen, F., & Fang, S. (2019). A small molecule inhibitor of ER-to-cytosol protein dislocation exhibits anti-dengue and anti-Zika virus activity. Scientific Reports, 9(1), 10901. https://doi.org/10.1038/s41598-019-47532-7

Ruggiano, A., Foresti, O., & Carvalho, P. (2014). ER-associated degradation: Protein quality control and beyond. Journal of Cell Biology, 204(6), 869-879. https://doi.org/10.1083/jcb.201312042

Shah, N., Kuntz, D. A., & Rose, D. R. (2003). Comparison of Kifunensine and 1-Deoxymannojirimycin Binding to Class I and II α-Mannosidases Demonstrates Different Saccharide Distortions in Inverting and Retaining Catalytic Mechanisms'. Biochemistry, 42(47), 13812-13816. https://doi.org/10.1021/bi034742r

Soheili, T., Gicquel, E., Poupiot, J., N'Guyen, L., Le Roy, F., Bartoli, M., & Richard, I. (2012). Rescue of sarcoglycan mutations by inhibition of endoplasmic reticulum quality control is associated with minimal structural modifications. Human Mutation, 33(2), 429-439. https://doi.org/10.1002/humu.21659

Song, B.-L., Sever, N., & DeBose-Boyd, R. A. (2005). Gp78, a Membrane-Anchored Ubiquitin Ligase, Associates with Insig-1 and Couples Sterol-Regulated Ubiquitination to Degradation of HMG CoA Reductase. Molecular Cell, 19(6), 829-840. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.08.009

Suvarna, K., Honda, K., Muroi, M., Kondoh, Y., Osada, H., & Watanabe, N. (2019). A small-molecule ligand of valosin-containing protein/p97 inhibits cancer cell-accelerated fibroblast migration. The Journal of Biological Chemistry, 294(9), 2988-2996. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004741

Tao, S., Tillotson, J., Wijeratne, E. M. K., Xu, Y., Kang, M., Wu, T., … Chapman, E. (2015). Withaferin A Analogs That Target the AAA+ Chaperone p97. ACS Chemical Biology, 10(8), 1916-1924. https://doi.org/10.1021/acschembio.5b00367

Tillotson, J., Bashyal, B. P., Kang, M., Shi, T., Cruz, F. D. L., Gunatilaka, A. A. L., & Chapman, E. (2016). Selective inhibition of p97 by chlorinated analogues of dehydrocurvularin. Organic & Biomolecular Chemistry, 14(25), 5918-5921. https://doi.org/10.1039/C6OB00560H

Tsai, Y. C., Mendoza, A., Mariano, J. M., Zhou, M., Kostova, Z., Chen, B., … Weissman, A. M. (2007). The ubiquitin ligase gp78 promotes sarcoma metastasis by targeting KAI1 for degradation. Nature Medicine, 13(12), 1504-1509. https://doi.org/10.1038/nm1686

Tsuji, S., Otani, C., Horie, T., Watanabe, S., Baba, O., Sowa, N., … Ono, K. (2024). KUS121, a VCP modulator, has an ameliorating effect on acute and chronic heart failure without calcium loading via maintenance of intracellular ATP levels. Biomedicine & Pharmacotherapy, 170, 115850. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115850

Villagomez, R., Vila, J. L., Bravo, J. A., Villagomez, R., Vila, J. L., & Bravo, J. A. (2022). Pictorial mechanistic views on the chemical history of Withaferin a: The structural determination of the side chain, the organic chemistry notebook series, a didactical approach, Nº 16. Revista Boliviana de Química, 39(4), 46-61.

Wang, Fan, Song, W., Brancati, G., & Segatori, L. (2011). Inhibition of Endoplasmic Reticulum-associated Degradation Rescues Native Folding in Loss of Function Protein Misfolding Diseases. Journal of Biological Chemistry, 286(50), 43454-43464.

Wang, Feng, Li, S., Cheng, K.-W., Rosencrans, W. M., & Chou, T.-F. (2022). The p97 Inhibitor UPCDC-30245 Blocks Endo-Lysosomal Degradation. Pharmaceuticals, 15(2), 204.

Wang, Feng, Li, S., Gan, T., Stott, G. M., Flint, A., & Chou, T.-F. (2020). Allosteric p97 Inhibitors Can Overcome Resistance to ATP-Competitive p97 Inhibitors for Potential Anticancer Therapy. ChemMedChem, 15(8), 685-694.

Wang, Feng, Li, S., Houerbi, N., & Chou, T.-F. (2022). Temporal proteomics reveal specific cell cycle oncoprotein downregulation by p97/VCP inhibition. Cell Chemical Biology, 29(3), 517-529.e5.

Wang, Q., Li, L., & Ye, Y. (2008). Inhibition of p97-dependent Protein Degradation by Eeyarestatin I. The Journal of Biological Chemistry, 283(12), 7445-7454. https://doi.org/10.1074/jbc.M708347200

Wang, Q., Mora-Jensen, H., Weniger, M. A., Perez-Galan, P., Wolford, C., Hai, T., … Ye, Y. (2009). ERAD inhibitors integrate ER stress with an epigenetic mechanism to activate BH3-only protein NOXA in cancer cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(7), 2200-2205. https://doi.org/10.1073/pnas.0807611106

Wang, Q., Shinkre, B. A., Lee, J., Weniger, M. A., Liu, Y., Chen, W., … Ye, Y. (2010). The ERAD inhibitor Eeyarestatin I is a bifunctional compound with a membrane-binding domain and a p97/VCP inhibitory group. PloS One, 5(11), e15479.

Wu, Q., Tian, J., He, Y., Huang, Y., Huang, Y., Zhang, G., Liu, Y. (2021). Zonisamide alleviates cardiac hypertrophy in rats by increasing Hrd1 expression and inhibiting endoplasmic reticulum stress. Acta Pharmacologica Sinica, 42(10), 1587-1597.

Wustrow, D., & Zhou, H.-J. (2015). World Intellectual Property Organization Patent Sy WO2015109285A1. Geliş tarihi gönderen https://patents.google.com/patent/WO2015109285A1/en

Xiong, Y., Li, Q., Kailemia, M. J., Lebrilla, C. B., Nandi, S., & McDonald, K. A. (2018). Glycoform Modification of Secreted Recombinant

Glycoproteins through Kifunensine Addition during Transient Vacuum Agroinfiltration. International Journal of Molecular Sciences, 19(3), 890. https://doi.org/10.3390/ijms19030890

Zhang, G., Li, S., Wang, F., Jones, A. C., Goldberg, A. F. G., Lin, B., … Chou, T.-F. (2021). A covalent p97/VCP ATPase inhibitor can overcome resistance to CB-5083 and NMS-873 in colorectal cancer cells. European Journal of Medicinal Chemistry, 213, 113148. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113148

Zhang, H., Hoff, H., & Sell, C. (2000). Insulin-like Growth Factor I-mediated Degradation of Insulin Receptor Substrate-1 Is Inhibited by Epidermal Growth Factor in Prostate Epithelial Cells. Journal of Biological Chemistry, 275(29), 22558-22562.

Zhang, Y., Li, W., Chu, M., Chen, H., Yu, H., Fang, C., … Yang, D. (2016). The AAA ATPase Vps4 Plays Important Roles in Candida albicans Hyphal Formation and is Inhibited by DBeQ. Mycopathologia, 181(5-6), 329-339. https://doi.org/10.1007/s11046-015-9979-x

Zhou, H.-J., Wang, J., Yao, B., Wong, S., Djakovic, S., Kumar, B., … Wustrow, D. (2015). Discovery of a First-in-Class, Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of the p97 AAA ATPase (CB-5083). Journal of Medicinal Chemistry, 58(24), 9480-9497. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01346

Zhou, Q., Shankara, S., Roy, A., Qiu, H., Estes, S., McVie-Wylie, A., … Edmunds, T. (2008). Development of a simple and rapid method for producing non-fucosylated oligomannose containing antibodies with increased effector function. Biotechnology and Bioengineering, 99(3), 652-665. https://doi.org/10.1002/bit.21598

CERRAHİDE HEMOSTATİK AJANLAR VE GÜNCEL UYGULAMALAR

Mustafa Afşin AYAZOĞLU

- Kurum Bilgisi: Şebinkarahisar Devlet Hastanesi GİRESUN/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-1786-4529
- Mail: dr.mustafaayazoglu@gmail.com

GİRİŞ

Cerrahi uygulamalarda hemostatik ajanlar ve bu konudaki güncel uygulamalar; her hekimin güncel ve etkili bilgiye sahip olmasını gerektiren bir alandır. Bu bölümde öncelikle hemostazın tanımı, primer ve sekonder hemostaz süreçlerinden bahsederek vücuttaki normal fizyolojik denge, hemostatik dengenin korunması ve cerrahideki önemi,sistemik hemostatik ajanlar ve etki mekanizmaları ve son olarak lokal hemostatik ajanlar ve etki mekanizmarından bahsedeceğiz.

1. Hemostaz Nedir?

Hemostaz, vasküler bütünlüğün korunmasını amaçlayan, kanamayı durduran ve damar içi pıhtılaşmayı önleyen fizyolojik bir süreçtir (Hoffman & Monroe, 2001). Hemostaz üç ana aşamada gerçekleşir:

1.1. Primer Hemostaz: Damarsal hasar sonrasında vazokonstriksiyon ve trombosit tıkaç oluşumu gerçekleşir. Endotel hasarı, trombositlerin von Willebrand faktörü (vWF) aracılığıyla subendotelyal dokuya bağlanmasını sağlar (Ruggeri, 2007).

1.2. Sekonder Hemostaz: Koagülasyon kaskadı aktifleşir ve fibrin pıhtısı meydana gelir. İntrensek ve ekstrensek yollar birleşerek trombin üretir ve fibrinojeni fibrine çevirerek stabil bir pıhtı oluşturur (Mackman et al, 2007).

1.3. Fibrinoliz: Pıhtılaşma tamamlandıktan sonra plazmin, fibrin pıhtısını parçalayarak kan damarlarının açıklığını tekrar sağlar (Colman et al, 2006).

Bu süreçte, trombositler, koagülasyon faktörleri ve endotel hücreleri kritik rol oynar. Hem primer hem de sekonder hemostazın etkin çalışması, vücutta kanama ve tromboz dengesinin korunmasını sağlar (Hoffman & Monroe, 2001).

2. Vücuttaki Normal Fizyolojik Hemostatik Denge

Normal hemostatik denge, pıhtılaşma eğilimi ile fibrinoliz arasındaki hassas dengenin korunmasına dayanır. Endotel hücreleri, antikoagülan ve prokoagülan özelliklere sahip olup, bu dengenin düzenlenmesinde merkezi rol oynar (Esmon, 2003).

2.1. Endotel Hücrelerinin Rolü: Sağlıklı endotelyum, trombomodulin, prostasiklin (PGI_2) ve nitrik oksit (NO) gibi antikoagülan moleküller salgılayarak trombosit aktivasyonunu önler (Levi et al, 2010). Ancak endotel hasarı durumunda vWF, doku faktörü (TF) ve P-selektin salgılanarak trombositlerin adezyonu ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu sağlanır (Ruggeri, 2007).

2.2. Koagülasyon Kaskadı ve Plazma Proteinleri: Fizyolojik koşullarda, faktör VIIa-tissue factor kompleksi ekstrensek yoldan koagülasyonu başlatırken, faktör XII intrinsik yolu aktive eder. Her iki yol faktör X'un aktivasyonu ile birleşerek trombin üretimini artırır (Hoffman & Monroe, 2001).

2.3. Fibrinoliz ve Pıhtı Stabilizasyonu: Pıhtılaşma tamamlandıktan sonra plazmin fibrini degrade eder, ancak α2-antiplazmin ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) fibrinolizi kontrol altında tutar (Colman et al, 2006). Bu denge, tromboz ve kanama riskini en aza indirgeyerek homeostazın devamlılığını sağlar. Dengenin bozulması durumunda kanama bozuklukları (hemofili, von Willebrand hastalığı) veya hiperkoagülabilite (derin ven trombozu, pulmoner emboli) gibi durumlar ortaya çıkabilir (Tuddenham, 2001).

3. Hemostatik Dengenin Korunması ve Cerrahide Önemi

Cerrahi girişimlerde hemostatik dengenin korunması, hastaların güvenliği ve operasyon başarısı için kritik öneme sahiptir (Keklik Karadağ & Demir, 2020). Hemostazın bozulması, ciddi kanamalara veya trombotik komplikasyonlara yol açabilir, bu da morbidite ve mortalite riskini artırır (Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2019). Bu nedenle, cerrahi öncesi, sırası ve sonrasında hemostatik dengenin titizlikle izlenmesi ve yönetilmesi esastır (Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2019). Ayrıca, hastanın bireysel risk faktörlerinin değerlendirilmesi, uygun hemostatik stratejilerin belirlenmesine yardımcı olur (Keklik Karadağ & Demir, 2020).

3.1. Kanamanın Yönetimi: Minimal İnvaziv Teknikler ve Cerrahi Hemostaz

Minimal invaziv cerrahi teknikler, daha küçük insizyonlar kullanarak doku hasarını azaltır ve böylece kanama riskini minimize eder (Aygin & Gül, 2021). Bu yaklaşımlar, hastaların iyileşme sürelerini kısaltırken, perioperatif

kan transfüzyonu ihtiyacını da azaltır (Agin & Gül, 2021). Ayrıca, cerrahi hemostazı sağlamak için lokal hemostatik ajanlar kullanılabilir; bu ajanlar, kanama bölgesine doğrudan uygulanarak etkin bir şekilde kanamayı kontrol eder (Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2019). Örneğin, selüloz veya kollajen içeren ajanlar, cerrahi sahada kanamanın durdurulmasında etkilidir (Aygin & Gül, 2021). Bunun yanı sıra, kitosan, ankaferd veya zeolit gibi daha yeni ajanlar da hemostazda kullanılmaktadır; ancak, bu ajanların etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2019).

3.2. Perioperatif Kanama Kontrolü ve Komplikasyonların Önlenmesi

Perioperatif dönemde kanama kontrolü, hasta kan yönetimi programlarının önemli bir bileşenidir (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, 2013). Bu programlar, kan ürünlerinin kullanımını azaltarak, postoperatif sonuçları iyileştirmeyi hedefler (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, 2013). Özellikle obstetrik cerrahi sırasında, kanamanın yakın takibi ve yönetimi, maternal morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritik rol oynar (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, 2013). Ayrıca, transfüzyon ihtiyacının azaltılması için anestezi yöntemlerinin optimize edilmesi ve hasta ile birlikte değerlendirilerek bilgilendirilmiş onam alınması önerilir (Aygin & Gül, 2021).

3.3. Hemofili ve Koagülopati Hastalarında Cerrahi Yönetim

Hemofili A, faktör VIII eksikliği ile karakterizedir ve kanama eğilimini artırır(Türk Hematoloji Derneği, 2021). Hemofili B, faktör IX eksikliği nedeniyle benzer klinik özellikler gösterir (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Hemofili C, faktör XI eksikliği ile karakterize edilen nadir bir kanama bozukluğudur ve genellikle hafif derecede spontan kanama eğilimi gösterir, ancak cerrahi veya travma sonrası ciddi kanama riski artabilir (Shima et al, 2016).

Genel Yönetim: Hemofili hastalarında cerrahi veya invaziv girişimler öncesi, eksik olan pıhtılaşma faktörünün replasmanı esastır (Türk Hematoloji Derneği, 2021. Faktör düzeyinin yeterli seviyeye getirilmesi, cerrahi işlemlerin güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Ayrıca, bu hastaların cerrahi işlemleri, hemofili tedavi merkezlerinde, multidisipliner bir ekip tarafından planlanmalı ve yönetilmelidir (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

Danışılması Gereken Branşlar: Hematoloji, anesteziyoloji, cerrahi ve gerektiğinde ortopedi, bu hastaların yönetiminde birlikte çalışmalıdır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Bu multidisipliner yaklaşım, komplikasyon riskini azaltır ve hasta sonuçlarını iyileştirir (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

Koagülopati Hastalarında Genel Yaklaşım:

Cerrahi planlanan hastalarda, plazma faktör seviyelerinin değerlendirilmesi büyük önem taşır (Keklik Karadağ & Demir, 2020). Hafif kanama bozukluğu olan hastalarda bile, ameliyat esnasında ve sonrasında hemostaz süreçlerini desteklemek ve kanama komplikasyonlarını önlemek amacıyla, ameliyat öncesinde tedavi planlanmalıdır (Keklik Karadağ & Demir, 2020). Bu yaklaşım, cerrahi işlemlerin güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesine katkı sağlar (Keklik Karadağ & Demir, 2020).

4. Sistemik Hemostatik Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

Sistemik hemostatik ajanlar, vücudun genel dolaşımına etki ederek kanamayı kontrol altına alan ilaçlardır (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

4.1. Antifibrinolitikler (Traneksamik Asit, Epsilon-aminokaproik Asit)

Traneksamik Asit (TXA), plazminojenin plazmine dönüşümünü engelleyerek fibrinolizi inhibe eden sentetik bir antifibrinolitik ajandır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Klinik olarak, cerrahi prosedürler sırasında ve sonrasında kan kaybını azaltmak için yaygın olarak kullanılır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Örneğin, ortopedik cerrahilerde, kardiyovasküler cerrahilerde ve obstetrik kanamalarda etkilidir (Türkiye Klinikleri, 2020). TXA'nın standart dozu, cerrahi sırasında genellikle 10-15 mg/kg intravenöz (IV) olarak uygulanır, ardından her 8 saatte bir 10 mg/kg IV dozlarıyla devam edilir (Yök Tez Merkezi, 2019). Dental işlemler gibi lokalize kanamalarda topikal olarak da kullanılabilir (Türkiye Klinikleri, 2020). Bununla birlikte, tromboembolik olay riski yüksek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Türkiye Klinikleri, 2020). Yan etkileri arasında bulantı, kusma ve ishal bulunabilir (Türkiye Klinikleri, 2020).

Epsilon-aminokaproik Asit (EACA), plazminojenin fibrine bağlanmasını engelleyerek fibrinolizi inhibe eden bir antifibrinolitik ajandır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Klinik kullanımı, özellikle mukozal kanamalarda ve dental işlemler sırasında kanamayı azaltmak için tercih edilir(Türk Hematoloji Derneği, 2021). Ayrıca, hemorajik sistit ve

subaraknoid kanamalarda da kullanımı bulunmaktadır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Standart dozu, genellikle 75-100 mg/kg IV yükleme dozunu takiben, saatte 1 gram IV infüzyon şeklindedir (YÖK Tez Merkezi, 2019). EACA'nın yan etkileri arasında hipotansiyon, miyopati ve nadiren rabdomiyoliz bulunabilir (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Ayrıca, tromboemboli riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

4.2. Koagülasyon Faktör Replasmanları (Faktör VIIa, Faktör VIII, Protrombin Kompleksi Konsantreleri)

Rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa), özellikle hemofili A veya B hastalarında inhibitör geliştiğinde kullanılır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Ayrıca, yaşamı tehdit eden kanamalarda ve cerrahi prosedürlerde de kullanımı vardır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Standart dozu, genellikle 90 µg/kg'dır ve gerektiğinde tekrarlanabilir (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Ancak, tromboembolik olay riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

Faktör VIII Konsantreleri, hemofili A hastalarında eksik olan faktör VIII'i yerine koymak için kullanılır(Türk Hematoloji Derneği, 2021). Dozaj, hastanın kilosu ve hedeflenen faktör VIII düzeyine göre ayarlanır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Örneğin, 1 kg başına 1 ünite faktör VIII, plazma düzeyini yaklaşık %2 artırır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Profilaktik tedavide, genellikle haftada üç kez 20-40 ünite/kg dozunda uygulanır (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

Protrombin Kompleksi Konsantreleri (PCC), faktör II, VII, IX ve X'u içerir ve özellikle K vitamini antagonistlerine bağlı kanamalarda kullanılır (GKDA , 2021) . Dozaj, hastanın kilosu ve INR seviyesine göre belirlenir (GKDA , 2021). Örneğin, INR 2-4 arasında ise 25 ünite/kg, INR 4-6 arasında ise 35 ünite/kg ve INR >6 ise 50 ünite/kg dozunda uygulanır (GKDA , 2021). PCC'nin hızlı etkisi sayesinde, acil durumlarda etkin bir tedavi seçeneğidir (GKDA , 2021). Ancak, tromboembolik komplikasyon riski nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır (GKDA , 2021).

4.3. Desmopressin (DDAVP) ve Trombosit Fonksiyonları Üzerindeki Etkisi

Desmopressin (DDAVP), sentetik bir vasopressin analoğudur ve von Willebrand faktörü (vWF) ile faktör VIII'in endotel hücrelerinden salınımını artırır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Klinik olarak, hafif hemofili A ve

von Willebrand hastalığında kullanılır (Türk Hematoloji Derneği, 2021). Standart dozu, 0.3 µg/kg IV infüzyon şeklindedir ve genellikle 12-24 saat arayla tekrarlanabilir (Türk Hematoloji Derneği, 2021). DDAVP'nin yan etkileri arasında hiponatremi ve su retansiyonu bulunabilir, bu nedenle sıvı alımı kısıtlanmalıdır (Türk Hematoloji Derneği, 2021).

4.4. Vitamin K ve Diğer Koagülasyon Destekleyici Ajanlar

Vitamin K, özellikle K vitamini antagonistleri (örneğin, varfarin) kullanımına bağlı koagülopati durumlarında kullanılır (GKDA, 2021). Ayrıca, yenidoğanlarda hemorajik hastalığın önlenmesinde de etkilidir (GKDA, 2021). Standart dozu, oral veya IV yolla 2.5-10 mg arasında değişir (GKDA, 2021). IV uygulamada anafilaktik reaksiyon riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (GKDA, 2021).

5. Lokal (Topikal) Hemostatik Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

Lokal (topikal) hemostatik ajanlar, doğrudan kanama bölgesine uygulanarak hemostazı sağlayan maddelerdir (Dergipark, 2020). Bu ajanlar, vazokonstriksiyon yaparak veya trombosit agregasyonunu artırarak kanamayı durdururlar (Journal Agent, 2019).

5.1. Fibrin Yapıştırıcıları (Fibrin Sealantlar)

Fibrin yapıştırıcıları, insan veya hayvan kaynaklı fibrinojen ve trombin kombinasyonundan oluşan biyolojik hemostatik ajanlardır (Spotnitz, 2014). Bu ajanlar, kanama bölgesine uygulandığında fibrinojeni fibrine çevirerek hızlı bir pıhtı oluşturur ve hemostaz sağlar (Sierra, 2012). Kardiyovasküler cerrahiler, ortopedik operasyonlar, hepatik rezeksiyonlar ve plastik cerrahi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılırlar (Holcomb et al, 2016). Fibrin yapıştırıcıları aynı zamanda sızıntıyı önlemek ve doku onarımını desteklemek amacıyla da uygulanabilir (Sierra, 2012). Ancak, viral kontaminasyon riski nedeniyle insan plazmasından üretilen fibrin yapıştırıcıları dikkatli kullanılmalıdır (Shander et al). Fibrin yapıştırıcılarının etkinliği, pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonuna ve uygulama tekniğine bağlı olarak değişebilir (Spotnitz, 2014).

5.2. Kollajen, Jelatin, Okside Selüloz Bazlı Ajanlar

Kollajen bazlı ajanlar, genellikle sığır veya domuz kaynaklı kollajenden üretilir ve trombosit agregasyonunu destekleyerek pıhtı oluşumunu hızlandırır (Tomizawa, 2005). Jelatin bazlı ajanlar, özellikle cerrahi sahada şişerek

kanamanın mekanik olarak durmasını sağlar (Gibbs et al, 2018)). Okside selüloz bazlı ajanlar, kanama bölgesine uygulandığında asidik bir ortam oluşturarak hemostazı kolaylaştırır (Sierra, 2012). Bu ajanlar, biyolojik olarak parçalanabilir ve genellikle cerrahi işlem sonrası vücutta 4 ila 6 hafta içinde tamamen emilir (Tomizawa, 2005). Kollajen, jelatin ve okside selüloz bazlı ajanların kullanımı kanama süresini azaltarak ameliyat sürecini kısaltabilir (Gibbs et al, 2018). Ancak, aşırı şişme, yabancı cisim reaksiyonları ve enfeksiyon riski gibi olası komplikasyonlar nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Holcomb et al, 2016).

5.3. Trombin ve Trombin İçeren Ajanlar

Trombin, fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtılaşma sürecini hızlandıran aktif bir hemostatik ajandır (Shander et al, 2020). Cerrahi operasyonlarda tek başına kullanılabileceği gibi, genellikle kollajen veya jelatin bazlı hemostatik ajanlarla kombine edilerek de uygulanabilir (Spotnitz, 2014). Trombin içeren ajanlar, vasküler cerrahi, ortopedik cerrahi ve nöroşirürji gibi alanlarda sıklıkla tercih edilir (Sierra, 2012). Trombin uygulandığında hızlı bir hemostaz sağlar ve cerrahi işlemin süresini kısaltarak transfüzyon ihtiyacını azaltabilir (Holcomb et al, 2016). Ancak, hayvansal kökenli trombinlerin immünolojik reaksiyonlara ve alerjik yan etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır (Tomizawa, 2005).

5.4. Polimer Bazlı ve Biyouyumlu Yeni Nesil Hemostatik Ajanlar

Polimer bazlı hemostatik ajanlar, biyouyumluluk ve biyobozunurluk özellikleri ile cerrahi hemostazda yenilikçi bir çözüm sunmaktadır (Gibbs et al, 2018). Kitosan bazlı ajanlar, doğal bir polimer olup antimikrobiyal özellikleri sayesinde enfeksiyon riskini azaltırken, biyobozunabilir yapısıyla vücutta kalıcı bir kalıntı bırakmaz (Shander et al, 2020). Zeolit bazlı ajanlar, yüksek emme kapasiteleri sayesinde cerrahi sahada kanı hızla çekerek hemostazı hızlandırır (Holcomb et al, 2016). Polimer bazlı ajanların etkinliği, geleneksel hemostatik ajanlara kıyasla daha uzun süreli bir hemostaz sağlama potansiyeline sahiptir (Spotnitz, 2014). Ancak, bu ajanların klinik kullanımıyla ilgili daha fazla çalışma gereklidir (Sierra, 2012).

KAYNAKLAR

Aygin, D., & Gül, A. (2021). Geçmişten Günümüze Cerrahi ve Cerrahi Hemşireliğinin Yeri. Retrieved from DergiPark

Colman, R. W., Clowes, A. W., Goldhaber, S. Z., Marder, V. J., & Loscalzo, J. (2006). Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins.

Dergipark. (2020). Lokal Hemostatik Ajanlar ve Kullanım Alanları. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/942080

Esmon, C. T. (2003). The protein C pathway. Chest, 124(3 Suppl), 26S-32S.

Gibbs, S. L., Holcomb, J. B., & Pusateri, A. E. (2018). New Hemostatic Agents in Trauma Care: Advances and Challenges. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 85(3), 567-578.

GKDA (Göğüs Kalp Damar Anestezi Derneği) (2021). Koagülasyon Faktörleri ve Tedavi Rehberi. Retrieved from www.gkda.org.tr

Hoffman, M., & Monroe, D. M. (2001). A cell-based model of hemostasis. Thrombosis and Haemostasis, 85(6), 958-965.

Holcomb, J. B., McManus, J. G., & Kerr, S. T. (2016). Advanced Hemostatic Agents: Applications in Trauma Surgery. Trauma Surgery & Acute Care Open, 1(2), 78-90.

JournalAgent. (2019). Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Dergisi: Hemostatik Ajanların Etki Mekanizmaları. Erişim adresi: https://jag.journalagent.com/gkdaybd/pdfs/GKDAYBD_20_1_1_6.pdf

Keklik Karadağ, F., & Demir, S. (2020). Preoperatif ve Postoperatif Kanama Hastasına Yaklaşım. Retrieved from ResearchGate

Levi, M., Keller, T. T., van Gorp, E., & ten Cate, H. (2010). Infection and inflammation and the coagulation system. Cardiovascular Research, 60(1), 26-39.

Mackman, N., Tilley, R. E., & Key, N. S. (2007). Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 27(8), 1687-1693.

Mannucci, P. M., & Tuddenham, E. G. (2001). The hemophilias—from royal genes to gene therapy. New England Journal of Medicine, 344(23), 1773-1779.

Ruggeri, Z. M. (2007). Structure and function of von Willebrand factor. Thrombosis and Haemostasis, 99(2), 306-319.

Shander, A., Javidroozi, M., & Ozawa, S. (2020). Hemostatic Agents in Surgical Hemorrhage Control: A Review. Anesthesia & Analgesia, 131(4), 1234-1248.

Shima, M., Fujimura, Y., & Taki, M. (2016). Hemophilia C: Current Concepts and Future Directions. Haemophilia, 22(5), 3-9. Retrieved from PubMed

Sierra, D. H. (2012). Fibrin Sealant in Surgery: Current Uses and Future Perspectives. Journal of Surgical Research, 164(1), 68-77.

Spotnitz, W. D. (2014). Hemostats, Sealants, and Adhesives: A Practical Guide for the Surgeon. American Journal of Surgery, 207(6), 950-958.

Tomizawa, Y. (2005). Hemostatic Agents in Surgery and Trauma Management. BioMed Central Surgery, 15(3), 22-30.

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. (2019). Ciddi Perioperatif Kanama Yönetimi Kılavuzu. Retrieved from TARD

Türk Hematoloji Derneği. (2021). Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Retrieved from Türk Hematoloji Derneği

Türk Hematoloji Derneği (2021). Hemostatik Ajanlar Rehberi. Retrieved from www.thd.org.tr

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. (2013). Doğum Sonu Kanama Yönetimi. Retrieved from TJOD

Türkiye Klinikleri (2020). Antifibrinolitik Ajanlar. Retrieved from www.turkiyeklinikleri.com

YÖK Tez Merkezi (2019). Fibrinolitik Ajanların Kullanımı. Retrieved from tez.yok.gov.tr

KİŞİYE ÖZEL İLAÇ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Fadime CANBOLAT

- Eczane Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6759-7735
  fadime.canbolat@comu.edu.tr

GİRİŞ

Bu bölüm, bireyselleştirilmiş tıbbın temel prensiplerini ve uygulama alanlarını incelemeyi amaçlamaktadır. Kişiye özel ilaç tedavi (KİT) yöntemlerinin içeriği, genotipleme (farmakogenetik çalışmalar), terapötik ilaç monitörizasyonu (TİM) ve fenotipleme analizlerinin yer aldığı önemli konular etrafında şekillenmektedir. Genotipleme ve farmakogenetik çalışmalar, genetik farklılıkların ilaç yanıtlarını nasıl etkilediğini ortaya koyarken, TİM bireye özgü tedavi süreçlerinin daha güvenli ve etkili bir şekilde yönetilmesinde rol alarak uygun ilaç dozu ayarlamasına olanak sağlamaktadır. Fenotipleme, bireylerin genetik ve çevresel özelliklerine dayalı olarak daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilmesine katkı sağlarken, belli enzim yoluyla biyotransformasyona uğrayan prob ilaçlar ile enzim aktivitesinin belirlenmesi bu süreci daha ileriye taşıyan yenilikçi bir yaklaşımdır. Bu bölümde, bu konulara dair temel kavramlar ve uygulamalar derinlemesine ele alınarak, KİT yöntemlerinin sağlık hizmetlerinde nasıl dönüştürücü bir etki yaratabileceği tartışılmaktadır.

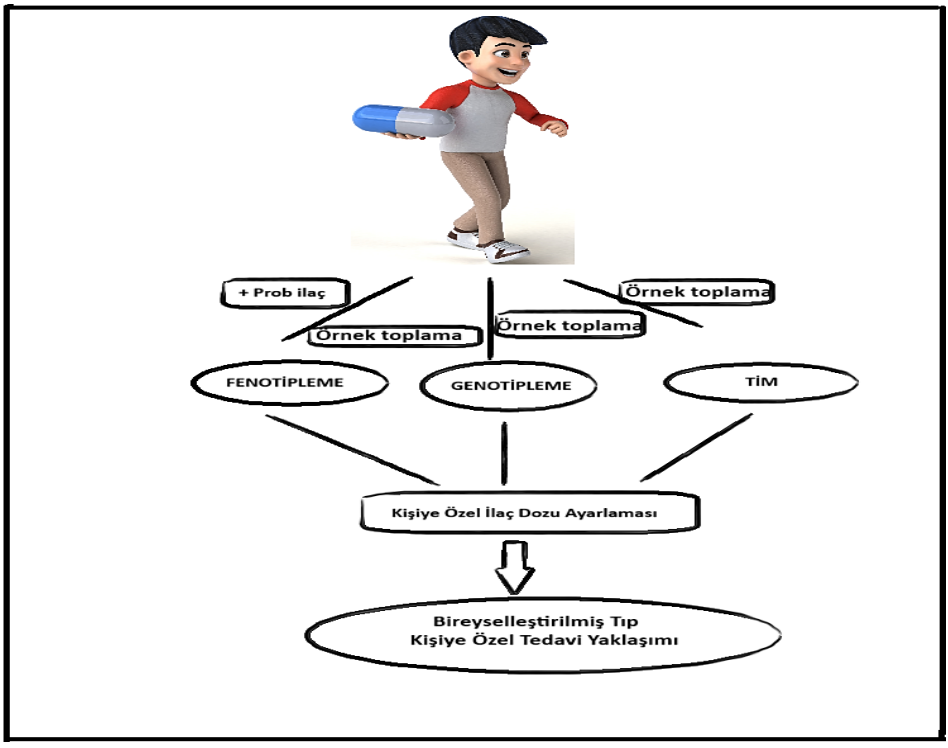
Kişiye Özel İlaç Tedavi (KİT) Yöntemleri

Tıbbi müdahaleleri kişinin yararına olacak şekilde en üst düzeye çıkarmak ve ilaç yan etkilerini en aza indirmek KİT yöntemlerinin temel amacıdır. Hekimler ilaç tedavisi sürecinde terapötik etkiyi görmek adına doğru ilacı doğru dozda reçete etmeyi öncelikleyerek, tedaviyi kişinin yararına olacak şekilde uygulamaya çalışmaktadırlar. Doğru ilaç kavramı, belirli bir hastalığı olan hasta alt grubuna özel olarak ilaç reçete edilmesiyle örneklendirilebilir. Doğru doz fikri ise her bir birey için ilaç tedavisinde istenilen yanıtın sağlanabileceği tanımlanmış bir terapötik aralıkta plazma ilaç konsantrasyonlarına ulaşmaya neden olan ilaç dozu olarak düşünülebilir (Lesko & Schmidt, 2012).

Geçmişten günümüze hastalar için yazılan reçetelerin çoğu "herkese uyan tek tip" dozaja sahip ilaçlar içindir. Bundan dolayı hekimler ilaç dozunu ayarlayabilmek için çoğunlukla deneme yanılma yolunu kullanarak hastanın ilaca verdiği yanıta göre doz ayarlamasına gitmektedir. İlaç tedavisi esnasında yararla birlikte doğru dozun kısa süre içinde belirlenememesinden kaynaklı olarak ilaç yan etkileri sıklıkla görülebilmektedir. Bu bulgular, bireye özgü doğru ilaç ve doğru doz seçiminin gerçekleştirilebilmesi için KİT yaklaşımının benimsenmesini hızlandırmıştır. KİT yaklaşımının ortaya çıkmasıyla birlikte bu sınırlılıklar mümkün olduğu kadar azaltılarak bireyin ilaç tedavisinden alacağı yanıta kısa sürede ulaşılıp, uygunsuz dozdan

kaynaklanan yan etkiler en aza indirilebilmektedir. KİT yaklaşımı, tanı teknolojileriyle sağlanan bir uygulama modelidir ve tıbbi müdahaleler, genetik imzalar, demografik özellikler, klinik bilgiler ve çevresel faktörler temelinde hastalar için özelleştirilmektedir ((Lesko & Schmidt, 2012; Yamamoto ve ark., 2022)

İlaçlardan beklenen etkiyi görebilmek için ilaçların vücut içinde geçirdiği farmakokinetik süreç bireysel farklılıklardan etkilenebilmektedir. İlaçların emilim, dağılım, biyotransformasyon, atılım ve toksisitesinde (ADMET) rol alan her bir faktör bireye özgü değişkenlik gösterebilmektedir. Bununla birlikte bir ilacın vücut üzerindeki etkilerini inceleyen, ilaç etkinliğinde vücudun ilaca verdiği yanıt olarak bilinen farmakodinamik süreçte rol alan faktörler de bireye özgü değişkenlik gösterebilmektedir. Bu farklılıklar; bireylerin genetik yapısından, çevresel faktörlerden, yaş, cinsiyet, alışkanlıklar gibi değişkenlerden oluşabilmektedir. Tüm bu değişkenlerin ilaç tedavisi üzerindeki etkisini aydınlatabilmek ve doğru tedaviyi haritalandırabilmek için KİT yöntemleri üç saç ayağı üzerinde kurulmaktadır. (Şekil 1).



Şekil 1. Kişiye Özel Tedavi Yöntemleri. TİM; Terapötik İlaç Monitorizasyonu

İlki, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçte etkili olan faktörlerin genetik değerlendirilmesinin gerçekleştirilebilmesi için genotipleme analizidir. İkincisi, uygun ilaç dozunun belirlenmesinde kan/plazma veya diğer biyolojik sıvılarda TİM analizlerinin yapılmasıdır. Son olarak ilaç kullanımı esnasında çevresel faktörlerin, kullanılan diğer ilaçların, diyet ve alışkanlıkların ilacın farmakokinetik özelliklerine etkisini belirlemede yardımcı olan fenotipleme analizleridir (Şekil 1).

Genotipleme

Bir popülasyonun üyeleri arasındaki popülasyon değişikliğinin neden olduğu ilaç tepkisi varyasyonunun, aynı kişide farklı zamanlarda görünen ilaç tepkisine göre daha büyük olması, kalıtımın ilaç tepkisinin önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (Daly, 2017; Verbelen ve ark., 2017). İlaç tedavisinde bireysel değişkenliğe genetik katkıyı özel olarak ele almak için farmakogenetik çalışmalar KİT yaklaşımı için de teşvik edilmektedir. İnsan genom dizisi, popülasyonlar ve bireyler arasında değişen insan genom kaydını sağlamaktadır. İlaç hedef proteinlerindeki, ilaç metabolize eden enzimlerdeki ve ilaç taşıyıcılarındaki dizi varyasyonları, ilaç etkinliğini, ilaç yan etkilerini veya her ikisini de değiştirerek bireysel hastalarda değişken ilaç tepkilerine neden olabilmektedir (Ma & Lu, 2011). Genotipleme analizleri, bireyin genetik yapısına bağlı olarak ilaç rejimi seçimini ve en az yan etkiye sahip en etkili ilacın doğru dozda uygulanmasını sağlamaktadır. İnsan genetik varyasyonunun anatomisinde tek nükleotit polimorfizm (SNP), yapısal varyantlar ve kodlamayan, eşanlamlı varyantlar, tekrar bölgeleri ve psödogenler yer almaktadır. Bir hastanın tam genetik bilgisine dayalı kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi ile insan genetik çeşitliliğinin altında yatan varyantlarla ilgili büyük ölçekli çalışmalar başlatılmıştır.

SNP'ler DNA sekansında tek bir nükleotidin farklı olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Tek bir bölgede oluşan SNP'ler, dizileme çabaları başladığından beri incelenen varyantların ana sınıfı olmuştur. İnsan genomunda, en az %1'lik gözlenen majör alel frekanslarına sahip yaklaşık 11 milyon SNP vardır. Bu varyantlar, büyük ölçüde ilişkili bir şekilde ortaya çıkar ve birlikte kalıtılması muhtemel ve popülasyon ataları arasında büyük ölçüde değişen SNP'lerin bağlantı dengesizliği (LD) bloklarını oluşturur. Bu LD bloklarının varlığı, genomun geniş bölgeleri için etiket varyantları olarak hizmet edebilen azaltılmış bir SNP kümesinin seçilmesine olanak tanır. LD blokları, genotip-fenotip ilişkilerini belirlemek için yaygın olarak kullanılan genetik profil olan haplotip yapısının temelidir (Cordero & Ashley, 2012). İlaçların

farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde farmakogenetik faktörlerin klinik önemi giderek daha fazla kabul görmektedir. Genetik polimorfizme göre ilaç metabolizma hızının değişmesinde SNP'lerin etkisi büyüktür. İlaçları metabolize eden enzimler, özellikle sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri, genetik değişkenlik göstermektedir. Alellerdeki bir sapmanın sıklığı nüfusun en az %1'i olduğunda, bu bir genetik polimorfizm olarak kabul edilir. Bir gendeki aktif alel sayısı, enzimin ne kadarının ifade edildiğini belirlemektedir. Zayıf metabolizörler (PM) işlevsel alellerden yoksundur. Ara metabolizörler (IM) genetik olarak heterozigottur. Aktif ve inaktif bir alel (veya azaltılmış aktiviteye sahip bir alel) taşır ya da azaltılmış aktiviteye sahip 2 alel taşır. Normal metabolizörler (EM) 2 aktif alel taşırlar. Ultra hızlı metabolizörler (UM) fonksiyonel alellerin amplifikasyonuna sahiptir (Hiemke ve ark., 2011). Popülasyon içinde EM olan bireyler standart ilaç dozu ile istenilen etkiye çoğunlukla ulaşabilmektedir. PM olan bireylerde ise ilaç vücutta yeterli düzeyde parçalanamadığı için vücutta birikerek plazma ilaç konsantrasyonu yüksek olabilmektedir. Bu durum ilaçla ilişkili toksik etkilerin çıkmasına neden olabilmektedir. UM'ler de ise ilaç vücutta hızlı metabolize olduğu için plazma ilaç konsantrasyonu beklenenden daha düşük seviyede görünür. Bu durum ilaç etkinliğinin görünmesini zorlaştırırken doz artırımı ile ilaç etkinliğine ulaşılabilmektedir (Ma & Lu, 2011).

CYP enzim aktivitesini etkileyen birçok faktör vardır. Bununla birlikte genetik polimorfizmler (değişmiş bir ekleme bölgesi, çerçeve kayması mutasyonu, erken durma kodonu, gen silinmesi veya yanlış anlam mutasyonu yaratan SNP'ler sonucu) enzim aktivitesini etkileyen ana neden olarak incelenmektedir. Her enzim için çeşitli alel varyantları tanımlanmıştır ve en yaygın veya "vahşi tip" alel *1 olarak gösterilirken, alel varyantları tanımlandıkça sırayla numaralandırılma (*2, *3, vb.) yapılmaktadır (Keller ve ark., 2017). Ek olarak genetik varyasyonun çoğunluğunun aslında nadir olduğu görülmektedir. Nadir SNP'ler, majör alel sıklığı <%1 olanlar olarak tanımlanmaktadır ancak hala tanımlanması zor olan varyantlardandır (Cordero & Ashley, 2012).

Yapısal varyantlar, bir bölgede baz değişimi olmayan herhangi bir genetik varyasyon olarak kabul edilir. Küçük eklemeler ve silmeler 1 ila 10.000 nükleotid arasında değişen boyutlara sahiptir ve genom başına 1 milyon sıklıkta meydana geldiği tahmin edilmektedir. Kodlama bölgelerinde meydana gelen eklemeler bir okuma çerçevesi kaymasına neden olabilir veya erken bir durdurma kodonu oluşturabilir ve muhtemelen bir genin protein

ürünlerini etkileyebilmektedir. Bu eklemeler anlamsız mutasyonlar olarak etiketlenmektedir (Cordero & Ashley, 2012).

Analiz Yöntemi

Farmakogenetik ve farmakogenomik araştırmalar İnsan Genomu Projesi (HGP) tarafından üretilen muazzam miktardaki genetik veriyle desteklenmiştir. 1990'da HGP, yaklaşık 3,2 milyar baz çiftinden oluşan ve 23 çift kromozomda bulunan 100.000'e kadar geni kodlayan insan genomunun tüm genetik talimatlarını haritalamayı amaçlamıştır (Kang & Lee, 2009). DNA dizilimi günümüzde tıbbi araştırmaların başlıca ilgi alanlarından biridir. Sanger ve ark. tarafından yapılan zincir sonlandırma diziliminin ve Mullis ve ark. tarafından yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'nin birleşimi, HGP'nin tamamlanması gibi birçok önemli olayı ortaya koyarak ilişkili fenotiplerdeki genetik değişiklikleri araştırmada referans olmaktadırlar. Sanger diziliminde, her biri farklı floresan renklere sahip dört standart deoksinükleotid (dNTP) ve dört zincir sonlandırıcı dideoksinükleotid (ddNTP), bir dizileme reaksiyonu gerçekleştirmek için çok önemlidir ve ayrıca bir DNA primeri, tek zincirli bir şablon ve bir DNA polimeraz enzimi yer almaktadır (Rabbani ve ark., 2014).

Genotipleme analizleri, genomik varyasyon ve gen ekspresyonunu ilaç etkinliği ve/veya toksisitesi ile ilişkilendirmeyi amaçlamaktadır. Bugüne kadar, farmakogenler olarak da adlandırılan, birkaç ilacın ADMET'i ile ilişkili olan birkaç gen vardır. Şu anda, iyi belgelenmiş farmakogenlerde bilinen farmakogenik belirteçlerin genetik taramasını gerçekleştirmek için PCR veya mikrodizi tabanlı analizler gibi bir dizi genotipleme yöntemi bulunmaktadır (Mizzi ve ark., 2014).

En yaygın kullanılan mikrodizi tabanlı platformlar, gen duplikasyonu ve delesyonu da dahil olmak üzere bilinen CYP2D6 gen varyantını ve ayrıca iki sık görülen CYP2C19 gen varyantını analiz eden CE in vitro tanı sertifikalı bir test olan AmpliChip CYP450 Test™'tir (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre). Ayrıca, DMET+ testi (Affymetrix, CA, ABD) farmakogenomik biyobelirtecin eş zamanlı analizine olanak tanır. Ancak, bu platformlar, diğer tüm mikrodizi tabanlı genetik tarama yaklaşımları gibi, ADMET ile ilişkili genlerde yeni, benzersiz veya nadir varyantları kaçırma tehlikesine sahiptir. Analiz yöntemindeki bu sınırlılık, farmakogenetik değerlendirmenin başarılı bir şekilde gerçekleştirilememesine neden olabilmektedir (Mizzi ve ark., 2014).

Yeni nesil dizilemenin ortaya çıkması, geleneksel orta veya hatta yüksek verimli genetik tarama yaklaşımlarının aksine, tam bir resim elde etmemizi sağlayan tüm genomları analiz etmek için benzeri görülmemiş fırsatlar yaratmaktadır. Bugüne kadar, tüm ekzom ve/veya tüm genom dizilemesi, çok da uzak olmayan geçmişe kıyasla, genom varyasyonunu yüksek doğruluk derecesi ve makul maliyetlerle kapsamlı bir şekilde analiz etmek için kolayca kullanılabilmektedir (Mizzi ve ark, 2014; Rabbani ve ark., 2014). Tüm ekzom dizileme rutin olarak kullanılmakta ve insanlarda nadir ve yaygın genetik varyantların tespiti için giderek optimize edilmektedir. Tüm ekzom dizileme farmakogenlerin çoğu dahil olmak üzere genomdaki tüm protein kodlayan genler hakkında bilgi sunmaktadır. Bu, tanı prosedürünün bir yan ürünü olarak farmakogenetik varyantları paneli için bilgi alma potansiyeline sahiptir (Swen ve ark., 2018). Bununla birlikte, tüm genom dizileme, daha geniş kapsamı ve azalan maliyeti nedeniyle bir alternatif olarak giderek daha cazip hale gelmektedir. Genomun protein kodlayan bölgelerinin dışında kalan varyantları yorumlamak hala zordur. Bu nedenle, ister kamu ister özel olsun, tanı ve araştırma laboratuvarları ilk olarak çoğu tüm ekzom dizileme ile tespit edilebilen kodlama varyantlarını arama eğilimindedir. Bu tür varyantlar tüm genom dizileme ile de tespit edilebilmektedir (Belkadi ve ark., 2014).

Terapötik İlaç Monitorizasyonu (TİM)

Uygun tıbbi yorumlamayla ilaç reçeteleme prosedürlerini doğrudan etkileyecek bir kimyasal parametrenin klinik laboratuvar ölçümü olarak tanımlanan TİM, plazma veya kan ilaç konsantrasyonlarını hedeflenen bir terapötik aralık veya pencere içinde tutarak ilaç dozajının bireyselleştirilmesine yardımcı olmaktadır. TİM çeşitli klinik ortamlarda belirli bir ilacın etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirilmesini sağlar. Bu sürecin amacı, optimum hasta yararı için terapötik rejimleri kişiselleştirmektir. Geleneksel olarak, TİM çeşitli biyolojik sıvılardaki ilaç konsantrasyonlarını ölçmeyi ve analiz sonuçlarını ilgili klinik parametreler açısından yorumlamayı içermektedir. Klinik eczacılar ve farmakologlar bu yorumları değerlendirmek için farmakokinetik prensipleri kullanırlar. TİM bilimi, 1960'larda matematiksel teorileri hasta sonuçlarına bağlayan ilk farmakokinetik çalışmalarının yayınlanmasıyla klinik uygulamaya yeni bir bakış açısı getirmektedir. 1970'lerde yer alan çalışmalarda, istenmeyen ilaç reaksiyonlarına odaklanarak, ilaçlar ile ilgili terapötik aralıklar oluşturulup, digoksin, fenitoin, lityum ve teofilin gibi ilaçlara karşı toksisitenin görülme sıklığının azaltılabileceği açıkça gösterilmiştir (Kang & Lee, 2009). İlaç

dozunun belirlenmesi bireysel farklılıkların dikkate alınmasına bağlıdır. TİM analizleri ilaçların yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin şiddeti ve olası olumsuz ilaç reaksiyonlarının azaltılmasına ve ilaç tedavisinin etkinliğinin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Genotipleme yöntemleri enzimlerde, taşıyıcı proteinlerde ve reseptörlerde polimorfizmleri belirlemek için kullanılırken, vücut sıvılarındaki (örneğin plazma, kan ve idrar) ilaç seviyeleri TİM ile değerlendirilmektedir (Canbolat ve ark., 2021).

TİM verileri ile ilaç konsantrasyonu-yanıt arasındaki ilişkide artan farkındalık, ilaç farmakokinetik özelliklerinin haritalanmasına önemli katkılar sağlanmaktadır (Kang & Lee, 2009). TİM çalışmalarında çoklu disipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Doğru ve klinik olarak anlamlı ilaç konsantrasyonları sadece bilim insanları, klinisyenler ve eczacılardan oluşan bir TİM ekibinin tam iş birliğiyle elde edilebilmektedir. TİM'de en iyi uygulamaların elde edilmesini sağlamak için ekip üyeleri arasında mükemmel iletişim gerekmektedir. TİM aşamaları ilaç etkinliği, ilaca uyum, ilaç-ilaç etkileşimleri, toksisiteden kaçınma ve ilaç tedavisinin kesilmesinin izlenmesini içerecek şekilde genişletilmiştir. TİM'de ana prensip hekimin hasta profiline özel olarak ilaç dozunu hastanın yararına olacak şekilde ayarlamasıdır. Bunun için dozaj seçiminde doğrudan etkili olacak ilaç kan düzeyi takibi hekim tarafından titizlikle sürdürülmektedir. İlaç tedavisi başladığında belli aralıklarla hastadan alınan kan örneklerinde ilacın konsantrasyonu analiz edilerek, hekim tarafından ilaç konsantrasyonunun ilaç etkisinin göründüğü ilacın terapötik aralığında olup olmadığı kontrol edilmektedir. Terapötik aralığa girmemiş olan ve tedavi yanıtı görülmeyen hastalarda hekim doz yükseltmesine gidebilmektedir. Bununla birlikte terapötik aralığın üstünde bir ilaç konsantrasyonu tespit edildiğinde hekim istenmeyen etkileri ve toksisite oluşumunu azaltmak için doz azaltmasına gidebilmektedir. Diğer taraftan terapötik aralıkta olan ancak ilaç etkisi görünmeyen veya terapötik aralığın altında olsa dahi ilaç etkisi görünen veya terapötik aralığın üst sınır konsantrasyonuna, verilen ilaç dozuyla çıkılamayacak olan hasta grupları için hekim daha derinleştirilmiş bir yorumlamaya giderek diğer KİT yöntemlerine başvurup hastanın fenotip/genotip profilini inceleyebilmektedir (Kang & Lee, 2009). Terapötik ilaç ölçümü, ilaç konsantrasyonunun uzman klinik yorumunu ve farmakokinetik prensiplere dayalı değerlendirmeyi sağlayan TİM'in yalnızca bir parçasıdır. Bir ilacın konsantrasyonunun uzman yorumu, tam klinik faydayı sağlamak için esastır. Bu nedenle, TİM süreci, doz ile kan ilaç

konsantrasyonu arasında ve kan ilaç konsantrasyonu ile farmakodinamik etkiler arasında tanımlanabilir bir ilişki sürecidir (Kang & Lee, 2009).

İlaç Dozu Ve Kandaki İlaç Konsantrasyonu

Doz optimizasyonunda TİM'in kullanıldığı çoğu durumda, ilaçlar belirli bir terapötik referans aralığında sabit bir durum konsantrasyonuna ulaşmak için bir dizi tekrarlanan dozda uygulanmaktadır. Sabit durum, ilaç giriş oranı ilaç kaybı oranına eşit olduğunda, yani eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 4 katı sonra elde edilmektedir. Çoklu dozlama ile, sabit durumun %94'ü 4'ten sonra ve %97'si 5 eliminasyon yarı ömründen sonra elde edilmektedir (Hiemke ve ark., 2011). Kandaki bir ilacın konsantrasyonu (c), ilacın dozuna (D), dozaj aralığına (τ), biyoyararlanımına (F) ve klerensine (Cl) bağlıdır. Denklem 1'de belirtilen hesaplama, ilacın dozu De'nin (sabit durumda günlük sabit doz) kan konsantrasyonu c ile doğrudan korelasyonuna dayanır ve ilacın toplam klerensi (Clt) korelasyon katsayısıdır.

$De = DxF/\tau = c \times Clt$ (Denklem 1)

Herhangi bir ilacın maksimum etkinlik ve maksimum güvenlikle karakterize edilen bir plazma konsantrasyon aralığının, yani "terapötik pencere"nin olduğu kabul edilmektedir. Literatürde "terapötik pencere" için "terapötik referans aralığı", "terapötik aralık", "optimal plazma konsantrasyonu", "etkili plazma konsantrasyonu", "hedef aralık", "hedef konsantrasyon" veya "yönlendirici terapötik aralık" gibi birçok eşanlamlı terim kullanılmaktadır.

"Terapötik referans aralıkları", ilacın ortaya çıkardığı terapötik yanıtın oluşma olasılığının nispeten düşük olduğu alt sınırı ve ilaç yanıtının görüldüğü üst sınırı belirten ilaç konsantrasyon aralıklarını tanımlamaktadır. Terapötik referans aralığı, popülasyona dayalı bir aralıktır bundan dolayı bireysel farklılıklara göre bu aralık kişiye özel değişebilmektedir. Bireysel hastalar, terapötik referans aralığından farklı bir ilaç konsantrasyonu altında optimum terapötik yanıt gösterebilir. Bireysel değişkenlik genellikle dar terapötik pencereye sahip ilaçlarda, geniş terapötik pencereye sahip olanlardan daha büyük bir etkiye sahiptir. Örneğin, varfarin tromboembolik hastalıkların tedavisi için temel bir antikoagülandır ancak çok dar bir terapötik doz aralığına ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yan etkilere sahiptir (MA & Lu, 2011). Sonuç olarak, TİM ile "bireysel terapötik konsantrasyonunun" belirlenmesiyle en etkili ve güvenilir şekilde ilaç tedavisi yönlendirilebilmektedir.

Analiz Yöntemi

TİM analizi, kandaki, plazmadaki veya diğer biyolojik sıvılardaki ilaç konsantrasyonunu ölçmenin klinik uygulamasıdır. Bu nedenle, TİM'in güvenilirliği, analiz yönteminin özgüllüğü ve duyarlılığıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. TİM analizleri günümüzde ya immünoassay yöntemlerle ya da kromatografik yöntemlerle gerçekleştirilmektedir (Ateş ve ark., 2020).

İmmünoassay, bir solüsyon içinde ilaç konsantrasyonunu belirleyen ve bu ölçümü antikorları kullanarak yapan biyoanalitik tekniktir. Bu yöntemler belli ilaçların takibi için TİM'de yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmünoassay yöntemleri; radyoimmünoassay, enzim immünoassay, floresan polarizasyon immünoassay, monoklonal enzim immünoassay, enzim bağlantılı immünosorbent testi, kemilüminesan mikropartikül immünoassay vb. dahil olmak üzere çeşitlendirilmektedir. İmmünoassay'in en önemli avantajı, numune hazırlama ve numunenin temizlenmesi sürecini gerektirmemesidir. Analiz kolaylığı, test hızının yüksekliği, numune hazırlama prosedürünün karmaşık olmaması avantajları arasındadır. Bununla birlikte deneyin matriks faktörleri, çeşitli ilaçlar ve metabolitler tarafından müdahale edilmesi ve bileşiklerin spesifik olmayan müdahalesi dezavantajları arasındadır (Fang ve ark., 2024).

TİM analizlerinde sıklıkla kullanılan bir diğer analiz yöntemi kromatografik analizlerdir. TİM için kullanılan birincil tekniktir. Kromatografik tespit, seçici bir dedektörle birlikte analiz edilecek ilacı ve metabolitleri tespit matriksinden ayırabilir ve bu da izleme için özgüllük ve artan hassasiyet sağlamaktadır. Sıvı kromatografi cihazı yüksek basınçlı infüzyon pompasını, enjeksiyon sistemini, sıcaklık kontrol sistemini, çözücü kabını, kolon ve dedektörü içerir. Güvenilir, son derece hassas ve yüksek kaliteli yöntemlerden olan kromatografik analizler kullanılan dedektörlere (UV, kütle dedektörü, floresan dedektörü, diyot dizisi dedektörü) göre göreceli olarak avantajlara sahiptir. Dedektörde elektrik sinyaline tepe denir ve analit miktarıyla orantılıdır. Herhangi bir dedektör kullanılarak elde edilen tepe sinyali, iyi stabilite, hızlı yanıt, yüksek duyarlılık ve geniş doğrusal aralığı belirlemede rol oynamaktadır. Son yıllarda, sıvı kromatografi ardışık kütle spektrometresi (LC-MS/MS)'nin ilaç analizinde kullanımı yüksek hassasiyete sahip olmasından dolayı giderek artmıştır. LC-MS/MS, farklı ilaç sınıflarını başarılı bir şekilde ölçmede daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu için TİM analitik yöntemlerinin arasında altın standart olarak kabul edilmektedir (Fang ve ark., 2024). Uygun iç standartların bulunması, numune

hazırlama yöntemleri, kromatografik teknolojinin seçilmesi, validasyon parametreleri miktar tayini metodunun optimizasyonunu ve farmasötik tespiti sağlamak için önemlidir.

Biyolojik materyallarde ilaç miktar tayini için kritik adım, biyolojik matrikslerden ilaçları (analitleri) ekstrakte edebilmek için en uygun numune hazırlama metodunun geliştirilmesidir. Başarılı bir numune hazırlama yöntemi, matriksten kaynaklı gürültüleri gidererek analiz edilecek analit sinyalinin rafine olmasını sağlar. Numune hazırlama aşamasında kan proteinlerini çöktürmek ve girişimleri azaltmak için yaygın olarak çinko sülfat ve asetonitril kullanılmaktadır. Diğer yöntemler arasında katı faz ekstraksiyonu (SPE) ve sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE) yer almaktadır (Adaway & Keevil, 2012). Son zamanlarda, otomatik numune hazırlama teknikleri, kromatografik analizde ilaçların numune ön işlemi için giderek daha fazla uygulanmaktadır. TİM analizlerinde kandan örnek alımı ilaç tedavisi başladıktan 4-5 yarı ömür sonrasında gerçekleşmektedir. Genel olarak hastaların kan örneklerinin alımı yeni ilaç dozundan yaklaşık yarım saat öncedir. Alınan kan örneklerindeki ilaç konsantrasyonu kromatografik veya imünoassay yöntemlerle analiz edilmektedir.

Kromatografik Yöntemler İçin Biyoanalitik Yöntem Validasyon Parametreleri

Biyolojik materyallerde bulunan ilaç düzeyleri çok düşük seviyelerde olduğu için bu düzeylerin tespit edilmesinde geliştirilen miktar tayini metotlarının güvenilirliğinin yüksek olması beklenilmektedir. Biyoanalitik yöntemlerin geliştirilmesi ve validasyonu için Avrupa İlaç Ajansı tarafından belirtilen kriterlere göre analizler planlanmaktadır (EMA, 2011). Biyoanalitik yöntemin performansının kabul edilebilirliğini ve analitik sonuçların güvenilirliğini sağlamak için olmazsa olmaz olan temel parametreler arasında; seçicilik, taşıma, en düşük miktar tayini sınırı (LLOQ), kalibrasyon aralığı, doğruluk, kesinlik, matriks etkisi, biyolojik matriksteki analit(ler)in kararlılığı yer almaktadır (Canbolat ve ark., 2019).

Seçicilik

Analitik yöntem, analiz edilmesi istenilen ilaç molekülünü (analiti) ve iç standartı matriksteki endojen bileşenlerden veya numunedeki diğer bileşenlerden ayırt edebilmelidir. Seçicilik, ayrı ayrı analiz edilen ve girişim açısından değerlendirilen uygun boş matriksin en az 6 ayrı kaynağı kullanılarak kanıtlanmaktadır. Yanıtın analit için en düşük kalibrasyon standart düzeyinin %20'sinden ve iç standart için %5'inden az olduğu

durumlarda, girişim yapan bileşenlerin yokluğu kabul edilebilir olarak düşünülür.

Taşıma

Taşıma, metot geliştirme sırasında ele alınmalı ve en aza indirilmelidir. Validasyon sırasında, kantifikasyonun üst sınırında yüksek konsantrasyonlu bir numune veya kalibrasyon standardından sonra boş numuneler enjekte edilerek taşıma değerlendirilmelidir. Yüksek konsantrasyonlu standardı takiben boş numunede taşınma, alt miktar belirleme limitinin %20'sinden ve iç standart için %5'inden fazla olmamalıdır.

En düşük miktar tayini sınırı (LLOQ)

LLOQ, bir numunedeki analitin kabul edilebilir bir doğruluk ve hassasiyetle güvenilir bir şekilde ölçülebilen en düşük konsantrasyonudur. LLOQ en düşük kalibrasyon standardı olarak kabul edilir. Ayrıca, LLOQ numunesinin analit sinyali, boş numunenin sinyalinin en az 5 katı olmalıdır. LLOQ beklenen konsantrasyonlara ve çalışmanın amacına göre uyarlanabilmektedir.

Kalibrasyon aralığı

Kalibrasyon standartlarının hazırlanmasında kullanılan matriks, hasta örneklerinin matriksiyle (kan, plazma, idrar gibi) aynı olmalıdır. Kalibrasyon standartları, boş matrikse analitin bilinen konsantrasyonları eklenerek hazırlanmaktadır. İdeal olarak, analitik yöntemin validasyonunu gerçekleştirmeden önce hangi konsantrasyon aralığının beklendiği bilinmelidir. Bu aralık, en düşük kalibrasyon standardı olan LLOQ ve en yüksek kalibrasyon standardı olan miktar belirleme üst sınırı (ULOQ) ile tanımlanan kalibrasyon eğrisi aralığı tarafından kapsanmalıdır.

Boş numune (analit ve iç standart olmadan işlenmiş matriks numunesi) ve sıfır numuneye (iç standart varlığındaki matriks) ek olarak en az altı kalibrasyon standardı kullanılmalıdır. Her bir kalibrasyon standardı tekrarlı olarak analiz edilebilir. Kalibrasyon standartlarının hesaplanan konsantrasyonları teorik konsantrasyonlara göre kıyaslandığında, LLOQ için teorik değerin ±%20’ si, diğer konsantrasyonlar için teorik değerin ±%15'i içinde olmalıdır. En az altı kalibrasyon standardı seviyesi ile kalibrasyon standartlarının en az %75'i bu kriteri karşılamalıdır.

Doğruluk

Bir analitik yöntemin doğruluğu, yöntemle elde edilen hesaplanan değerin analitin teorik konsantrasyonuna yakınlığını tanımlamaktadır. Doğruluk, analitin bilinen miktarları, yani kalite kontrol örnekleri ile değerlendirilmektedir. Kalite kontrol örneklerinin konsantrasyonu kalibrasyon eğrisine göre analiz edilir ve elde edilen konsantrasyonlar teorik değerle karşılaştırılır. Doğruluk, kalite kontrol örneklerinin tek bir çalışma içinde (çalışma içi doğruluk) ve farklı çalışmalarda (çalışmalar arası doğruluk) elde edilen konsantrasyonları ile ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

Çalışma içi doğruluk

Çalışma içi doğruluk, tek bir çalışmada kalibrasyon eğrisi aralığını kapsayan en az 4 konsantrasyon seviyesinde (LLOQ, LLOQ'nun üç katı, kalibrasyon eğrisi aralığının yaklaşık %30 - 50'si ve üst kalibrasyon eğrisi aralığının en az %75) ve her seviye başına en az 5 kalite kontrol örneği analiz edilerek belirlenmelidir.

Çalışmalar arası doğruluk

Çalışmalar arası doğruluğun doğrulanması için, en az iki farklı günde analiz edilen kalite kontrol örneklerinin analiz sonuçları değerlendirilir. Kalite kontrol örneklerinin hesaplanan konsantrasyonları teorik konsantrasyonlara göre kıyaslandığında, LLOQ için teorik değerin ±%20' si, diğer konsantrasyonlar için teorik değerin ±%15'i içinde olmalıdır.

Kesinlik

Kesinlik ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ifadesidir. Bağımsız analiz sonuçları arasındaki tutarlılığı gösterir. Kesinlik doğruluğun gerçeklik dışındaki diğer bir bileşeni olup rastgele hataların dağılımını gösterir. Kesinlik, varyasyon katsayısı (CV) olarak ifade edilir. Kalite kontrol örnekleri için, tek bir çalışma içinde ve farklı çalışmalar arasında, yani doğruluğun gösterilmesiyle aynı çalışmalar ve veriler kullanılarak gösterilebilmektedir.

Kalite kontrol örneklerinin hesaplanan CV değeri LLOQ için ≤20% CV, diğer konsantrasyonlar için ≤15% CV olmalıdır.

Matriks etkisi

Kütle spektrometrik yöntemler kullanılırken, her bir donörden en az 6 lot boş matriks kullanılarak matriks etkileri araştırılmaktadır.

Her analit ve iç standart için, matriks faktörü (MF) her matriks lotu için, matriks varlığındaki pik alanının matriks yokluğundaki pik alanına (analitin saf çözeltisi) oranı hesaplanarak bulunmaktadır. IS normalize MF de analitin MF'sinin iç standartın MF'sine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. IS-normalize MF'nin 6 lot matriksten hesaplanan CV'si 15'ten fazla olmamalıdır. Bu belirleme düşük ve yüksek kalite kontrol örnek konsantrasyonlarında yapılmaktadır.

Stabilite

Stabilite değerlendirmesi, numune hazırlama ve numune analizi sırasında atılan her adımın yanı sıra kullanılan saklama koşullarının analit konsantrasyonunu etkilemediğinden emin olmak için yapılmalıdır. Analitin çalışılan matriksteki stabilitesi, hazırlandıktan hemen sonra ve değerlendirilecek olan depolama koşulları uygulandıktan sonra analiz edilen düşük ve yüksek kalite kontrol örnekleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Her seviyedeki ortalama konsantrasyon teorik konsantrasyonun ±%15'i içinde olmalıdır.

Fenotipleme

Fenotipleme analizi; genetik ve çevresel faktörlerin toplamının enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini belirlemek için kullanılmaktadır. Enzim aktivitesinde polimorfizlerin fonksiyonel yatkınlığı, ilaç/gıda ve ilaç/ilaç etkileşimi, alışkanlıklar, kullanılan diğer ilaçlar etkili olabilmektedir. Fenotipleme analizleri iki farklı şekilde yapılabilmektedir. İlki doğrudan enzimlerin biyokimyasal yöntemler ile analizidir. Ancak her enzim için bu ölçüm yöntemi sınırlılık taşımaktadır. Diğeri ve yaygın olanı "prob ilaç" kullanılarak kromatografik analizlerle enzim aktivitesinin belirlenmesidir. Prob ilaç, enzim aktivitesinin belirlenmesini istediğimiz enzim yolunda parçalanabilen, kullanımında herhangi bir sağlık riski oluşturmayan, maliyeti düşük ilaçlardır.

İdeal bir prob ilaçta

- ✓ İlacın biyotransformasyonu tamamen aktivitesi belirlenecek enzime özgün yolda olmalıdır.
- ✓ Doğrusal farmakokinetik özelliklere sahip olmalıdır.
- ✓ İlacın biyotransformasyonu plazma proteinlerine bağlanma hızından minimum düzeyde etkilenmelidir.
- ✓ Uygulama dozunda önemli bir farmakolojik etki olmamalıdır.

- ✓ Prob ilacın ve enzim yolunda dönüşen metabolitinin biyolojik sıvılarda ölçülebilmesi gerekir.
- ✓ Kullanılan yöntemlerin bireyler üzerindeki etkileri çok düşük ve kolay uygulanabilir olmalıdır.

Analiz Yöntemi

Enzim aktivitesinin belirlenmesi için prob ilaç hastaya ek olarak reçetelendirilir. Prob ilacın kullanılmasından sonra hastadan biyolojik sıvı (kan, idrar) örnekleri alınır. Numune hazırlama prosedürü tamamlanan örnekler kromatografi cihazına miktar tayini için verilir. Miktar tayininde hem prob ilacın hem prob ilacın biyotransformasyonu yoluyla elde edilen metabolitinin düzeyleri belirlenir. Prob ilaç ve metabolit düzeyleri oranlanarak metabolik oran hesaplanır. Metabolik oran parametresi genellikle enzim aktivitesini belirlemek için kullanılır. Elde edilen endeks değerinin değerlendirilen enzimin bilinen aktivitesi ile korelasyonu değerlendirilerek enzim aktivitesi hakkında yorumlama gerçekleştirilir. Tablo 1'de ilaç metabolizmasında yer alan önemli sitokrom enzimlerinin enzim aktivitesinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan prob ilaç isimleri yer almaktadır (Tanaka ve ark., 2003; Keller ve ark., 2017).

Tablo 1. Fenotipleme analizi için kullanılan başlıca prob ilaçlar

Enzim	Probe İlaç/Metabolit	Prob İlaç Dozu (mg)	Matriks	Cihaz
CYP1A2	Kafein/Paraksantin	100	Serum	LC-MS/MS
CYP2C9	Tolbutamit/Hidroksitolbutamit	500	Plazma	LC-MS/MS
CYP2C19	Omeprazol/5-hidroksiomeprazol	20	Plazma	LC-MS/MS
CYP2D6	Dekstrometorfan/Dekstorfan	30	İdrar	LC-MS/MS
CYP3A4	Omeprazol/Omeprazol Sülfon	20	Plazma	LC-MS/MS
CYP2E1	Klorzoksazon/6-hidroksi klorzoksazon	250	Plazma	LC-MS/MS

SONUÇ

Bu bölümde ele alınan genotipleme, TİM, fenotipleme ve prob ilaç konuları ile KİT yöntemlerinin sağlık alanındaki potansiyeli ve önemi vurgulanmaktadır. Yapılan incelemeler, bireyselleştirilmiş tıbbın, tedavi süreçlerinde daha yüksek doğruluk ve etkinlik sağladığını, aynı zamanda yan etkilerin ve tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yaklaşımlar, klinik pratiğe entegrasyonlarında daha güvenli ve etkili tedavi çözümleri sunma

potansiyeline sahiptir. KİT yöntemlerinin geleceği, genetik ve çevresel faktörlerin daha iyi anlaşılmasıyla daha da güçlenecek ve sağlık hizmetlerinin daha özelleştirilmiş, bireysel ihtiyaçlara yönelik sunulmasını sağlayacaktır. Alana dair yapılan bu değerlendirme, bireyselleştirilmiş tıbbın önemli bir adım olarak sağlık hizmetlerinde devrim niteliğinde değişiklikler yaratabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

Adaway JE, Keevil BG. (2012). Therapeutic drug monitoring and LC–MS/MS. Journal of Chromatography B, 883, 33-49.

Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AE, Urban GA, Dincer C. (2020). On-site therapeutic drug monitoring. Trends in biotechnology, 38(11), 1262-1277.

Belkadi A, Bolze A, Itan Y, Cobat A, Vincent QB, Antipenko A, Shang L, Boisson B, Casanova JL, Abel L. (2015). Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(17), 5473-5478.

Canbolat F, Tasdemir Erinç DM, Evrensel A, Aydın A, Tarhan KN. (2019). Quantitation of escitalopram and its metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in psychiatric patients: New metabolic ratio establishment. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 124(3), 285-297.

Canbolat F, Erinc DMT, Sercan C, Evrensel A, Ulucan K, Aydın A, Tarhan KN. (2021). Evaluating of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene (SLC6A4) Promoter Polymorphisms with Escitalopram Plasma Levels for Precision Medicine in Major Depressive Disorder. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 8(1), 62-69.

Cordero P, Ashley EA. (2012). Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 91(6), 1001-1009.

Daly AK (2017). Pharmacogenetics: a general review on progress to date. British medical bulletin, 124(1), 65-79.

EMA (2011). Guideline on bioanalytical method validation. European Medicine Agency Science Medicines Health,1-23.

Fang Z, Zhang H, Guo J, Guo J. (2024). Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice. Talanta, 266, 124996.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, HAen E, Havemann-Reinecke U, Sirot EJ, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G. (2011). AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry, 21(06), 195-235.

Keller AG, Laura Ferreirós Gago, ML, Diez RA, & Di Girolamo G. (2017). In vivo phenotyping methods: cytochrome P450 probes with emphasis on the cocktail approach. Current Pharmaceutical Design, 23(14), 2035-2049.

Kang JS, Lee MH (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. The Korean journal of internal medicine, 24(1), 1.

Lesko LJ, Schmidt S (2012). Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. Clinical pharmacology & Therapeutics, 92(4), 458-466.

Ma Q, Lu AY. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. Pharmacological reviews, 63(2), 437-459.

Mizzi C, Peters B, Mitropoulou C, Mitropoulos K, Katsila T, Agarwal MR., van Schaik RHN, Drmanac R, Borg J, Patrinos GP. (2014). Personalized pharmacogenomics profiling using whole-genome sequencing. Pharmacogenomics, 15(9), 1223-1234.

Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. (2014). The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. Journal of human genetics, 59(1), 5-15.

Swen JJ, Nijenhuis M, Van Rhenen M, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJ, Mulder H, Rongen GA,, van Schaik RHN, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VHM, Guchelaar HJ , Dutch Pharmacogenetics Working Group DPWG of the Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP) (2018). Pharmacogenetic information in clinical guidelines: the European perspective. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 103(5), 795-801.

Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. (2003). How useful is the ‘cocktail approach’for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity

using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo?. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 28(3), 157-165.

Verbelen M, Weale ME, Lewis, CM. (2017). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet?. The pharmacogenomics journal, 17(5), 395-402.

Yamamoto Y, Kanayama N, Nakayama Y, Matsushima N. (2022). Current status, issues and future prospects of personalized medicine for each disease. Journal of Personalized Medicine, 12(3), 444.

ACİL TIPTA ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Mustafa BOZKURT

- Kurum Bilgisi: Acil Tıp, Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4400-6696
- Mail: mustaf07bzkurt@gmail.com

GİRİŞ

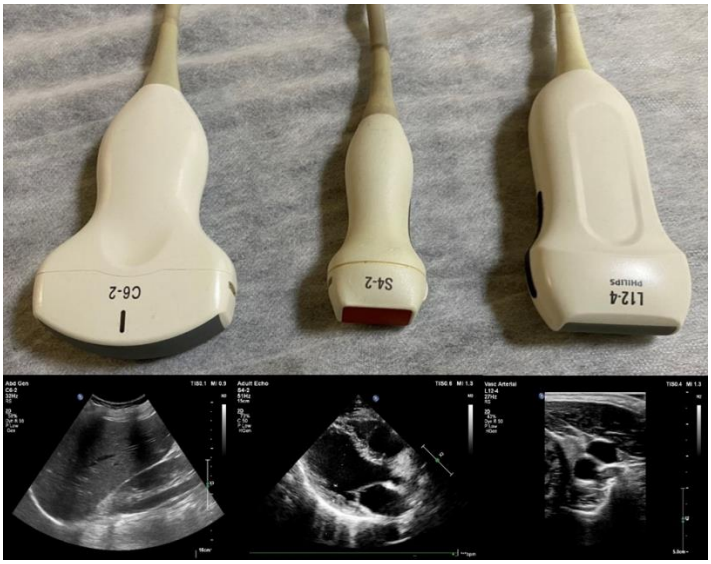
Ultrasonografi, acil tıbbın vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Kaydedilen teknolojik gelişmeler neticesinde kritik bilgilere çok kısa sürede ulaşım ve paylaşım imkanı sağlanmıştır (Dietrich ve ark., 2022). Özelikle zamanla yarışılan ve verilen her kararın, hastaların uzun dönem sonuçlarını yakından etkilediği acil servis ortamlarında hekimlerin işini kolaylaştırmaktadır (Osterwalder ve ark., 2023). Hızlı ulaşımın yanında iyonize radyasyon içermemesi, ucuz maliyetli olması ve hasta transport zorunluluğunu ortadan kaldırmasıyla alternatif görüntüleme yöntemlerine üstünlük sağlamaktadır (Le ve ark., 2025).

Uzunca bir süre sadece radyoloji hekimlerinin uygulamış olduğu bir görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi (USG), başka birçok branş hekiminde olduğu gibi acil tıp hekimlerince de kolayca benimsenmiştir (Dietrich ve ark., 2022; Osterwalder ve ark., 2023). Yavaş yavaş gelişim kaydeden bu süreçle birlikte bir kavram ortaya çıkmıştır: Bakım noktası ultrasonografi. Acil, yatak başı, klinik, odaklanmış veya bakım noktası ultrasonografi; hepsinin aynı anlama geldiği bu terimler hastayı primer olarak muayene eden hekimle eşzamanlı görüntülemeyi bir araya getirmiştir (Policy Statement Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine, 2023). İlk olarak 1990'lı yıllarda travma yönetiminde batın içi kanamayı erken saptamaya yönelik olarak geliştirilen bu yöntem bugün birçok algoritmalar ve yönergeler doğrultusunda daha komplike sorulara yanıt aramak için kullanılmaktadır (Frankel ve ark., 2015; Levitov ve ark., 2016). Günümüzde elle taşınabilir, akıllı telefon boyutunda cihazlarla uygulanabilen pratik ve konforlu bir yöntemdir (Annunziata ve ark., 2025). Kısa süreli bir eğitimden geçen acil tıp hekimlerince yüksek doğruluk oranlarında klinik sonuçlara ulaşılabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Chang & Lepanto, 1992; Jehle ve ark., 1989). Fakat deneyimsiz gözlerde yanlış varsayımlara ulaşım, istenmeyen klinik senaryolara neden olabilir. Bu nedenle standart bir yaklaşım, eğitim ve deneyim mutlak gerekliliklerdir.

Artık modern steteskop olarak tabir edilen ultrasonografi, duymaktan görmeye geçiş döneminin önemli bir aracıdır (Osterwalder ve ark., 2023). Özelikle acil servislerin gürültülü ortamında ultrasonografi çok daha efektif sonuçlara izin verir. Tıbbi görüntüleme sistemlerine entegre edilen yapay zeka modelleri düşünüldüğünde, objektif muayene bulgularına ulaşmak adına, ultrasonografi belki de ilk başvurulan görüntüleme aracı olacaktır.

Ultrasonografinin Temelleri

Ultrasonografi, vücuda yüksek frekanstaki ultrasesleri gönderip, farklı doku yüzeylerinden farklı oranda geri yansıma (Eko) özeliğinden faydalanarak çalışır. İnsan kulağının duyamadığı bu ses 2-15 MHz aralığındadır (Dietrich ve ark., 2022). Görüntü oluşumu probda bulunan piezo-elektrik kristalleri sayesinde olmaktadır. Optimal görüntüyü elde edebilmek için farklı özeliklerdeki problardan en uygun olanı seçilmelidir. Problar piezo-elektrik dizilimlerine göre adlandırılır. Bu kristallerin amacı elektrik akımını, iki yönlü olarak mekanik basınç dalgalarına dönüştürmektir. Gönderilen ses dalgaları dokulardan yansıyıp proba geri döndüğünde elektrik sinyallerine çevrilir ve görüntü oluşumu sağlanır. Ekrana aktarılan görüntü siyah-beyaz arası geçiş tonlarında izlenir. Konveks prob, abdominal prob olarakta bilinir. Düşük frekans ve iyi penetrasyon özeliklerinden dolayı derin dokular olan batın içi organların sonografik görüntülemesi için kullanılır. Lineer prob ise tam tersi şekilde yüksek frekans ve düşük penetrasyon gösterir. Bu nedenle yüzeyel, vasküler dokular için daha iyi bir görüntüleme aracıdır. Kardiyak prob olarak bilinen sektör prob ise başta kalple ilgili yapıların detaylı incelemesine olanak sağlasa da tüm toraks için kullanılabilir (Şekil 1).

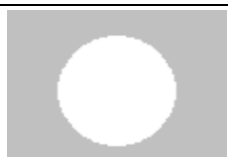


Şekil 1: Abdominal, Kardiyak Ve Lineer Problar İle Elde Edilen Görüntüler

Dokuların ses dalgalarını farklı yansıtma karakterleri; hiperekoik, hipoekoik, izoekoik ve anekoik olarak tanımlanır. Ses dalgalarını iyi geçiren,

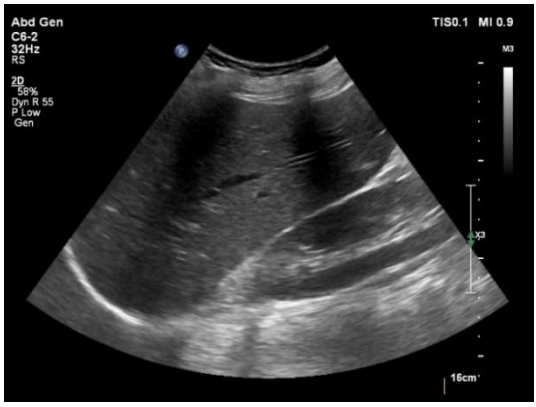
sıvı içeriği yüksek dokular anekoik olarak isimlendirilir ve siyah renkte görünür. Bulunduğu dokuya göre ses dalgalarını daha çok geçiren dokular daha koyu renkte görünür ve hipoekoik olarak tanımlanır. Çevre yapılardan ayrılması ve saptanması zor olan lezyonlara ise izoekoik denir. Hiperekoik yapılar ses dalgalarını daha çok yansıtır ve beyaz renkte görünür (Tablo 1).

Tablo 1. Ekojenite farklılıklarına göre görünüm

Hiperekoik (kemik, perikard, plevra gibi yapılar)	Fazlaca yansıtma özeliğine sahip	
İzoekoik	Çevre dokudan ayrılması zordur	
Hipoekoik (mesane, damar gibi yapılar)	Bulunduğu organa göre daha koyu	
Anekoik (safra kesesi, kistik lezyonlar)	Yansıtma özeliği olmayan yapılar	

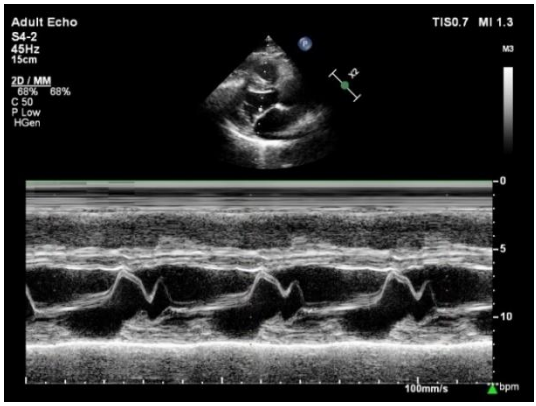
USG, istenen bölgeden maksimum veri elde edebilmek için farklı modlarda görüntü almamıza olanak sağlar (Bakhru & Schweickert, 2013).

B Mod: Brightness (Parlaklık) modudur. Acil USG'de sıkça kullanılan temel moddur. Probdan çıkan ses dalgaları farklı dokular içinde farklı miktarda yayılır, kırılır, yansır ve tekrar proba döner. Geri dönen ses dalgaları prob tarafından algılanır ve bilgisayarda grinin farklı tonlarında kodlanarak 2 boyutlu görüntü ekrana ulaştırılır (Şekil 2).



Şekil 2.. Sağ Üst Kadrana Yönelik Yapılan B Mod Görüntüleme

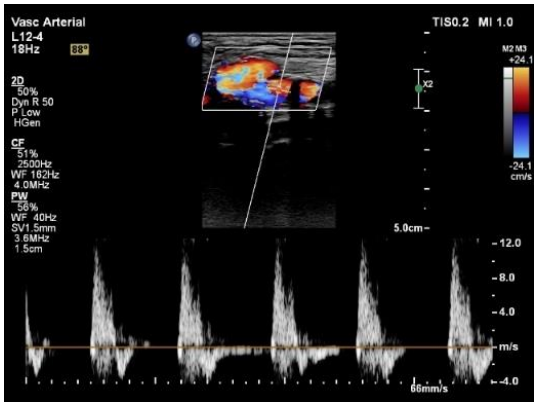
M Mod: Genellikle yapıların mükemmel eksenel ve zamansal çözünürlüğü için kullanılan hareket (Motion) modu, tek bir tarama çizgisinin yayıldığı, alındığı ve grafiksel olarak görüntülendiği bir USG şeklidir. Bir M mod kaydında geleneksel olarak, apsis zamanı temsil eder ve ordinat dönüştürücüden olan mesafeyi gösterir. Karşılaşılan dokunun akustik empedansını veya yoğunluğunu temsil eden tek bir piezoelektrik kristal kaydedilir ve grafiksel olarak gösterilir. Bu sinyaller daha sonra, parlaklığı yansıyan dalgaların genliği ile orantılı olan noktalar olarak görüntülenir (Şekil 3).



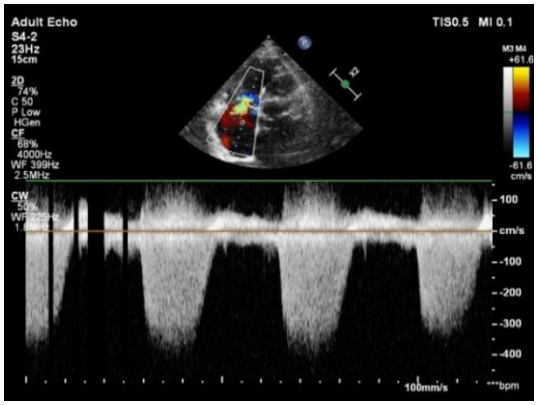
Şekil 3. Parasternal Uzun Aksta Mitral Kapağın M Mod İncelemesi

Doppler Mod: Genellikle vasküler yapıların değerlendirilmesinde kullanılan bu mod doppler efekti denilen bir fizik gerçeğinden faydalanır. B modda istenen pencere açıldıktan sonra doppler modunda istenen görüntü elde edilir. Her biri benzersiz bir hız ve yönde hareket eden eritrositlerden yansıyan ses dalgalarını tayin ederek hızı ve yönü hakkında fikir verir. Proba

yaklaşan akım kırmızı olarak kodlanırken uzaklaşan akım mavi olarak kodlanır. Power doppler ise hareketli maddeyi algılamak için doppler sinyalinin genliğini kullanan bir tekniktir. Akış hızından ve yönünden, örnekleme açısından bağımsızdır. Renkli dopplerden daha yüksek hassasiyete sahip olduğu için bazı zorlu klinik ortamlarda daha kolay örnekleme sağlar. Aralıklı dalga doppler (Pulse Wave Doppler-PWD) belirli bir örnekleme kutusuna aralıklı olarak sinyal gönderip alırken, sürekli dalga doppler (Continue Wave Doppler-CWD) aralıksız olarak gönderilen sinyallerin sonucunda, yüksek hızlarda bile akışın yönünü ve hızını kaydetme yeteneğine sahiptir ancak tek tek hız öğelerinin nereden kaynaklandığını belirleyemez (Şekil 4,5).



Şekil 4. Aralıklı Dalga Doppler Görünümü



Şekil 5. Trikuspit Kapak Regürjitan Akım Üzerinden Sürekli Dalga Doppler Görünümü

Artefaktlar, görüntülenmek istenen dokunun anatomisinden ve USG cihazının çalışma prensiplerinden kaynaklanan, normal anatomide bulunmayan, istenmeyen görüntülerdir. Sıklıkla karşılaşılır ve ayırt etmek

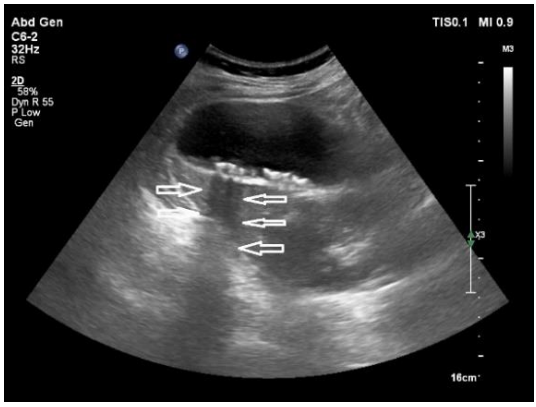
için belirli bir aşinalık gerekir. Fakat bu durum özelikle pelvik organları görüntülemek ve toraks içi yapıların değerlendirilmesinde kolaylık sağlar.

Akustik güçlenme: Posterior geliştirme veya iletim yoluyla geliştirilmiş olarakta isimlendirilebilir. İçi sıvı dolu yapıların karakteristik bir özeliğidir. Ultrases dalgaları içinden geçtikten sonra, mevcut yapının arka duvarından geri döner. Bu sayede daha derin dokulardaki yapılar daha parlak, net olarak görülür. Kistler, dolu bir mesane ve safra kesesi örnek verilebilir (Şekil 6).



Şekil 6. Akustik Güçlenme

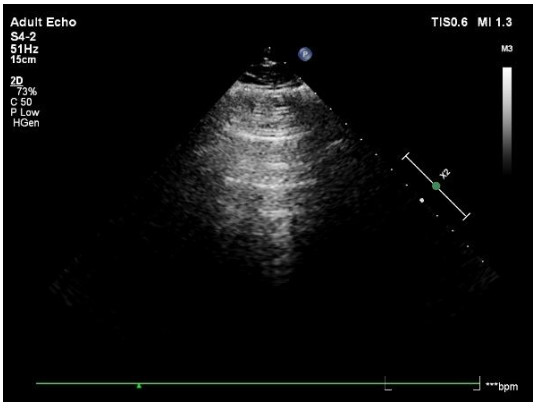
Akustik gölgelenme: Güçlenme fenomeninin tersi olarak düşünülebilir. Ses dalgalarını güçlü bir şekilde emen veya yansıtan yapılar sonrasında sinyal boşluğu bırakır. Kemik veya taş yapılar bu durumun örnekleridir (Şekil 7).



Şekil 7. Akustik Gölgelenme

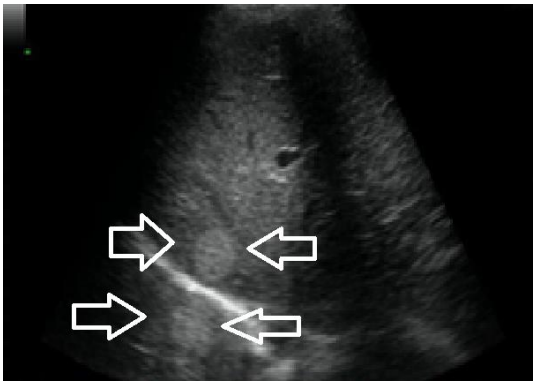
Yankılanma artefaktı: Ses dalgaları birbirine paralel ve yansıtma özeliği iyi olan iki reflektör yüzeyle karşılaştığında bu yüzeyler arasında oluşan yankılanmalar sonucu proba çoklu ses dalgaları ulaşır. Bunun sonucunda

birbiriyle paralel aynı görüntüler görülür. Sağlıklı akciğer dokusuna yapılan bir USG bunun örneklerinden biridir (Şekil 8).



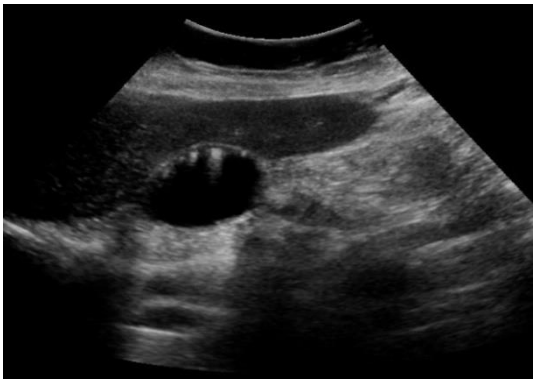
Şekil 8. Yankılanma Artefaktı

Ayna görüntüsü artefaktı: Birincil ses dalgası oldukça yansıtıcı bir yüzeyden geçtikten sonra hedeflenen lezyona ulaşır. Proba dönerken yoluna çıkan bir lezyona çarpıp tekrardan yansıtıcı yüzeyden proba ulaşmasıyla görülür. Cihaz oldukça yansıtıcı yüzeyden gelmiş olan bu ses dalgasını sanki ikinci bir görüntü gibi algılar ve ekrana yansıtır. Sağ üst kadrana yapılan sonografik incelemelerde yansıtma özelliği iyi olan diyafram nedeniyle sık görülen bir artefakttır (Şekil 9).



Şekil 9. Ayna Görüntüsü Artefaktı

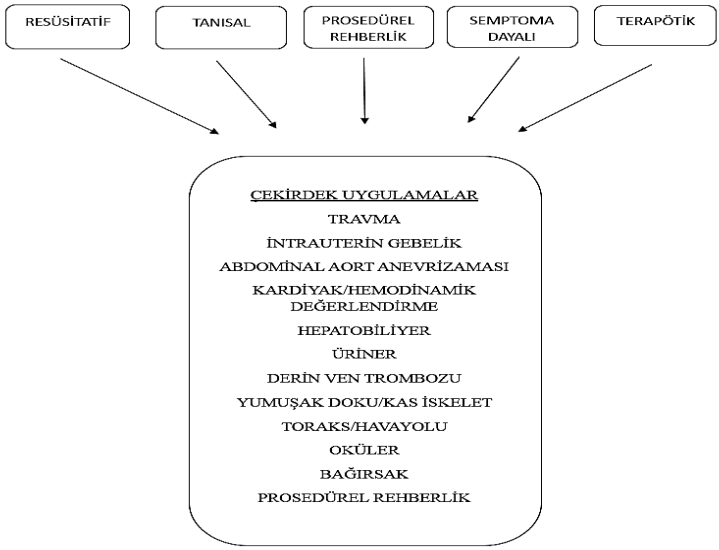
Kuyruklu yıldız artefaktı: Ses dalgaları kalsifik, kristal ya da yüksek oranda yansıtıcı nesnelerle karşılaştığında görülen, yankılanma artefaktının özel bir türü olduğuna inanılan bir USG bulgusudur (Şekil 10).



Şekil 10. Kuyruklu Yıldız Artefaktı

Bakım Noktası Ultrasonografi

Son yıllarda " modern steteskop " olarak tabir edilen USG acil tıbbında ayrılmaz bir modalitesi haline gelmiştir. Bir klinisyenin gidebileceği her yerde kolaylıkla uygulanabilir. İlk olarak 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanan bakım noktası ultrasonografinin (Point of Care Ultrasonography-PoCUS) acil tıp kliniklerinde kullanımı 1980'li yıllarda gündeme gelmiştir. Acil tıp pratiğinde kullanılması, özellikle prosedürel güvenlik, gerekli ilk bakımın zamanında yapılması, tanısal doğruluk oranını arttırması ve maliyeti düşürmesi ile ilgili olarak kalite ve değerde iyileşmeye katkıda bulunmuştur. Jehle ve ark. tarafından 1989 yılında yapılan bir çalışmada "Orta düzeyde kısa bir USG eğitimi sonrası, sonografik görüntülemenin acil tıp hekimlerince yapılabileceği ve bu eğitimin standart bir prosedür haline getirilmesi gerektiği" savunulmuştur (Jehle ve ark., 1989). Resmi olarak acil tıp kliniklerinde USG kullanımı ilk kez 1994 yılında Mateer ve ark. tarafından yayınlanan "Acil Tıp Ultrasonografi Kullanımı Müfredatı" ile başlamıştır (Mateer ve ark., 1994). Acil tıp kliniklerinde USG kullanımı için bu tarih bir milat olmuştur ve her geçen gün daha fazla benimsenmiştir. Amerikan Acil Hekimleri Birliği (American Collage of Emergency Physicians (ACEP)) tarafından ilk olarak 2001 yılında PoCUS kılavuzu yayınlanmıştır. İki bin sekiz ve son olarak 2023 yılında revize edilmiştir (Policy Statement Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine, 2023). Bu kılavuzda USG kullanımı 5 klinik kategoriye ayrılmış 12 farklı çekirdek uygulama tanımlanmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. Bakım Noktası Ultrasonografi Uygulamaları

Acil ultrasonografi, hastanın başucunda fizik muayene ile eşzamanlı yapılan ve muayenenin bir parçası olan uygulamadır. Tanı, resüsitasyon, takip, rehberlik ve acil tıbbi durumların tedavisi amacı ile kullanılır. Öte yandan acil ultrasonografi dört aşamada yapılır;

1- PoCUS'un değerli olabileceği uygun hastaların belirlenmesi,

2- Görüntü alma,

3- Elde edilen görüntülerin yorumlanması,

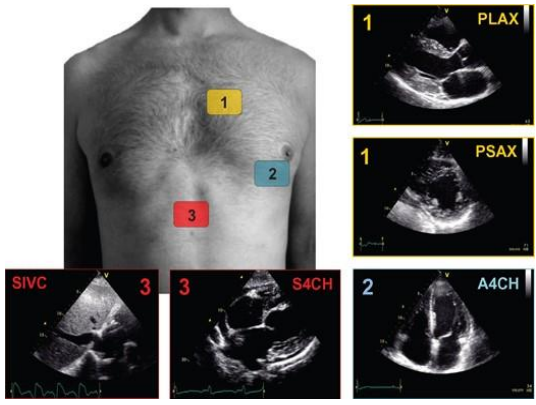
4- Ultrasonografi bulgularının hasta yönetimine entegrasyonu.

Burada önemli bir noktayı belirtmekte fayda vardır. Klinik bilimlerde yapılan PoCUS bir klinik soruya cevap vermek için yapılan, fizik muayenenin bir parçası olan yardımcı tanı yöntemidir. Örneğin bir hastayı üst abdominal USG için radyoloji uzmanına konsülte ederseniz radyoloji uzmanı belirli kriterler içinde hastanın tüm üst abdomenini değerlendirir. Ancak PoCUS uygulamasında ise bir soru sorarsınız. Örneğin " Hastanın abdominal aorta çapı nedir ? " Hastanın sadece abdominal aorta çapını ölçersiniz ve muayenenizi tamamlarsınız. Bu açıdan acil hekimlikte yapılan PoCUS radyoloji uzmanının yaptığı ayrıntılı sonografik muayeneden farklılık göstermektedir. Acil servislerde kullanılan bazı sonografik muayenelerden oluşmuş sistematik yaklaşımlar özetlenmiştir.

Travmada Odaklanmış Sonografik Değerlendirme (Focused Assesment with Sonography for Trauma-FAST): Künt ve/veya penetran abdominal/toraks yaralanmalarında kullanılmaktadır. Temel amaç batın içi veya perikardiyal boşluktaki sıvıyı saptamaktır. Genellikle abdominal prob tercih edilir ama sektör prob yardımıyla da gerekli görüntüleme sağlanabilir. Supin pozisyondaki hastada, sağ üst kadrandan başlanarak sırasıyla subksifoid bölgeden perikardiyal aralık, sol üst kadranda splenorenal aralık ve suprapubik bölge saat yönünde taranarak incelenir. Son yıllarda pnömotoraks saptanmasına yönelik toraks incelemesi de eklenerek E-FAST (Extended-FAST) olarak genişletilmiştir. Sağ üst kadran orta aksiller hattan koronal planda taramaya başlanır. Bu noktadan hepatorenal boşluk (Morison) görülebilir. Sırt üstü yatar pozisyonda batın içi organlarda olan kanamada sıklıkla ilk sıvı birikimi olan yer olmasıyla önem arz etmektedir. Deneyimli gözlerde 100 cc'ye kadar olan sıvı birikimleri bile saptanabilir. Toraks taraması ise anterior bölgeden midklavikular hat 3-4. İnterkostal aralıktan yapılabilir. FAST için kesin bir kontrendikasyon bulunmamaktadır ve takip amaçlı kolaylıkla tekrarlanabilir. Fakat USG'nin kısıtlamaları ve hasta engelleri göz önünde bulundurulduğunda FAST için % 85 duyarlılık unutulmamalıdır (Savoia ve ark., 2023). Retroperitoneal incelemeye olanak sağlamadığı için o bölgedeki kanamalar gözden kaçabilir. Ayrıca sonografik muayene kan ve sıvı ayrımına olanak sağlamadığı için peritoneal diyalizat, asit, over kist rüptürü gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir.

Odaklanmış Kardiyak Ultrasound (Focused Cardiac Ultrasound-FoCUS): PoCUS kardiyak değerlendirme için 4 ana hedef etrafında yoğunlaşmıştır. Bunlar perikardiyal efüzyon varlığının saptanması, sağ-sol ventrikül genişliğinin belirlenmesi, global kardiyak sistolik fonksiyonu ve inferior vena vava bakısıyla volüm durumu değerlendirilmesidir (Labovitz ve ark., 2010; Neskovic ve ark., 2018). Bu nedenle kardiyologlar tarafından yapılan genişletilmiş ekokardiyografiden büyük farklılık gösterir fakat yeterli eğitimden geçmiş farklı branş hekimleriyle yapılan karşılaştırmalarda yüksek korelasyon gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Görüntüleme için parasternal uzun aks, kısa aks, apikal veya subksifoid pencereler kullanılabilir. Herbir kardiyak pencereden farklı yapılar daha net gözlenir (Şekil 12). Sektör prob görüntüleme için en uygun seçenektir. Dar kot aralığından optimal bir görüntü elde edebilme avantajıyla, konveks proba üstündür. Fakat subksifoid bakıda hasta özelinde konveks prob tercih edilebilir. Parasternal uzun aks (PLAX), prob imleci hasta sağ omzunu gösterecek şekilde sternum sol yarısı en üst noktasından başlayıp, aşağı

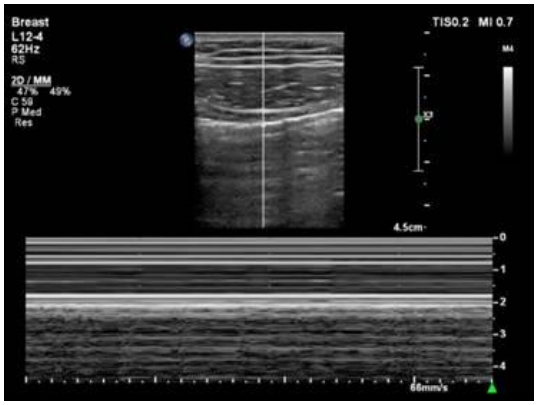
doğru kaydırma hareketi yapılır ve kardiyak pencere elde edildiğinde görüntüleme yapılır. Genelde 3-4. interkostal aralığa ulaşıldığında optimal görüntü elde edilir fakat anatomik varyasyonlar küçük manevralar ile aşılabilir. Bu pencereden elde edilen görüntüde sağ ventrikül, aort kökü, sol atriyum ve ventrikül, aort kapak, mitral kapak, septum ve inferior duvar incelenir. PLAX görüntüleme yapıldıktan sonra prob olduğu yerde 90 derecelik rotasyonel bir hareketle sol omuza doğru çevrildiğinde kısa aks (PSAX) görüntü elde edilmiş olur. Sol ventrikül, septum ve yarım ay şeklinde görülen sağ ventrikül incelenebilir. Sol ventrikülün mitral kapak seviyesinden apekse kadar farklı seviyelerde taranması gerekir. Apikal dört odacaklı (A4C) görünüm içinse prob imleci hastanın sol dirseğini gösterecek şekilde horizontal olarak tutulup sol midklavikular hattan aşağı doğru kaydırılır. Genellikle meme başı etrafında görüntü sağlanır. Bu pencereden kalbin tüm boşlukları incelenebilir. 10-15 derecelik bir tilt (açılanma) hareketi ile aort kapağında dahil olduğu 5 odacıklı görünüm elde edilir. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) net olarak izlenebilir. Subksifoid görünüm ise sternumun alt ucundan sol omuz istikametinde prob yerleştirilir. Probu, hastaya mümkün olduğunca paralel konuma getirmek görüntü almayı kolaylaştırır. Zayıf hastalarda, sternum alt ucunun normal anatomik yapısından ötürü hasta için acı verici olabilmektedir. Bu pencereden elde edilen görüntülemede karaciğer komşuluğunda kalbin 4 odacıklı görünümü (S4CH) izlenebilir. Subksifoid pencereden inferior vena cava incelemesi (SIVC) için prob, imleç sefalik olacak şekilde sagital düzlemde, batın orta hatta ksifoid çıkıntıya yakın olarak yerleştirilir. Lateral açılanma yapılarak inferior vena cava (IVC) aranır. Subksifoid kardiyak bakıdan elde edilen görünümlerden IVC'nın sağ atriyuma girdiği yerden de takip edilerek bulunabilir.



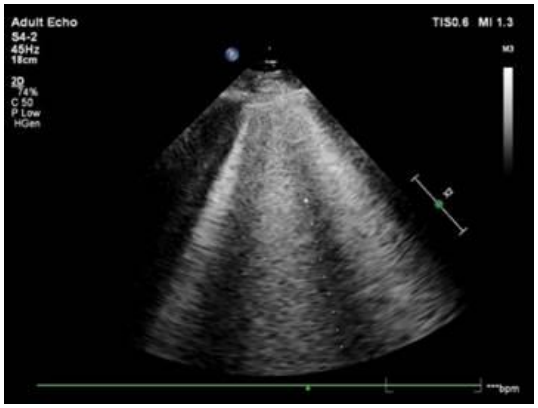
Şekil 12. Odaklanmış Kardiyak Ultrasonografi Pencereleri

Acil Durumlarda Yatak Başı Akciğer Ultrasonografi (Bedside Lung Ultrasonography in Emergencies-BLUE): Akut solunum yetmezliğinde olan hastaların etiyolojisini hızlı ve yüksek doğruluk oranlarında saptayabilmek için oluşturulmuş BLUE protokolü öncelikle kritik bakım ünitelerinde uygulanmıştır. Fakat son yıllarda acil servis ortamlarında da yüksek doğruluk oranlarıyla başarılı şekilde uygulanmaktadır (Volpicelli ve ark., 2012).

Akciğerler, yoğun hava-sıvı içerikleri nedeniyle uzun yıllarca USG için bir kör nokta olarak kalmıştır. Fakat Linchestein, artefaktlar yardımıyla toraks içi organların büyük bölümünü kaplayan akciğerlerin incelenmesini mümkün kılan bir tutarlılık farketmiştir (Lichtenstein, 2014). Basit bir anlatımla protokol 2 ana hedef etrafında yoğunlaşır: plevral kayma hareketi (Şekil 13) ve A/B çizgilerinin varlığı (Şekil 14). Her iki akciğer ön, arka ve yan olmak üzere 3 bölgeye ayrılır ve BLUE elleriyle belirlenen noktalardan inceleme yapılır. Plevral kayma hareketi, inpirasyon ve ekspirasyon esnasında paryetal ve viseral plevradan oluşan iki yapraklı plevranın birbiri üzerinde kayması ile gözlenir. Bu görüntüleme B modda birbiri üzerinde yürüyen karıncalara benzetilir. Dinamik görüntülemesi ise M modda yapılır. İmleç plevral hat üzerine getirilir ve plevral hareket gözlenir. M modda oluşan bu görüntüye ise "sahil-deniz manzarası" denir. Fizyolojik olarak normal olduğunun göstergesidir. A çizgileri ise yankılanma artefaktı sonucu oluşur. Prob ile viseral-paryetal plevra arasındaki yankılanmadan oluşan hiperekojen, plevra hattına paralel uzanım gösteren ve birbirleriyle aynı uzaklıktaki çizgilenmelerdir. Fizyolojik olarak beklenen bir bulgudur. B çizgileri akciğer USG'sinde en iyi tanınan bulgudur. Kuyruklu yıldız artefaktı sonucu oluşur. B çizgisinin özelikleri; plevral hattan kaynaklanması, A çizgilerini silmesi, hiperekojen olup 17cm görüntüleme derinliğinde ekranın sonuna kadar uzanması ve akciğer kayma hareketi var ise uyumlu hareket etmesidir. Bir pencere aralığında ikiden fazla bulunması daima patolojiktir ve alveolar-interstisyel ödemi gösterir. B çizgileri arasında 3 mm veya daha az mesafe bulunması B3 (Akciğer roketi), 7 mm veya daha fazla mesafe bulunması B7 olarak adlandırılır. Protokolün uygulaması bu temel işaretler üzerinden yapılır. Plevral kayma hareketine göre dağılım gösteren olgular hangi çizgilenmelerin lokal veya yaygın olduğuna göre profillere ayrılır (Şekil 15). Akut solunum yetmezliğinin yaygın görülen sebeplerine odaklanan bu protokol özelikle akut pulmoner ödem için % 95 üzerinde sensivite ve spesifiteye sahiptir. Uzunca bir süre eleştirel yaklaşılan bu protokol bugün bir çok kılavuzda yerini almıştır.

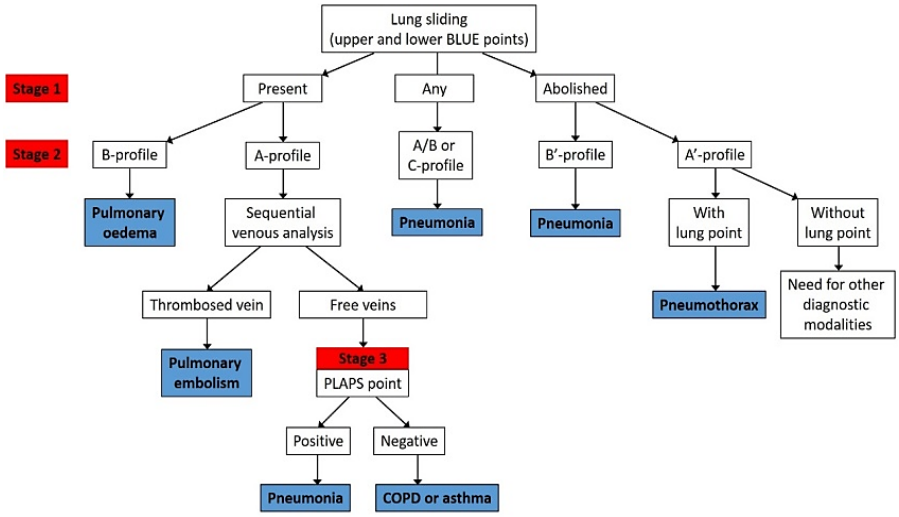


Şekil 13. Plevral Kayma Hareketi (Sahil-Deniz Manzarası)



Şekil 14. B çizgileri

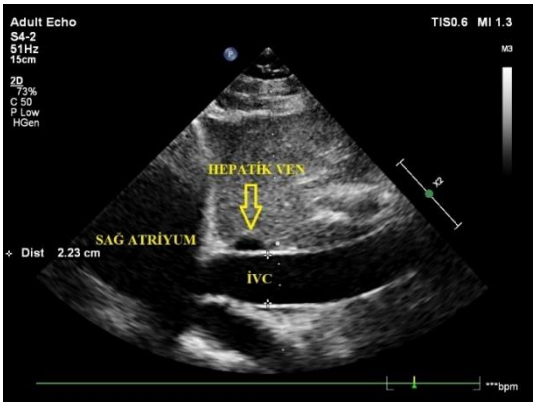
BLUE protokolü yaygın karşılaşılan 5 ana tanıyı kabul edilebilir oranlarda saptayabilsede dispnenin yaygın daha bir çok sebebini saptayamamaktadır. Bu nedenle dispne ile başvuran hastalarda sadece kardiyak değerlendirme veya akciğer değerlendirmesi yerine tümleşik bir toraks değerlendirmesinin daha doğru sonuçlara ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Kajimoto ve ark., 2012; Zanobetti ve ark., 2017). Buradan yola çıkarak dispne ile başvuran hastalarda IVC incelemesini de içeren kardiyak ve pulmoner bir muayeneye tabi tutmak daha mantıklı görünmektedir.



Şekil 15. BLUE Protokolü Aşamaları

Büyük Damarların Değerlendirilmesi: IVC, subksifoid pencereden elde edilen görüntülemelerde izlenebilir (Şekil 16). İntravasküler durum değerlendirmesi için santral venöz basıncı temsil eden sağ atriyal basınçlar, IVC çap ve solunum döngüsü ile değişimine bakılarak tahmin edilebilir. Dispne ile başvurmuş, ciddi sıvı açığı bulunan bir sepsis hastası ile akut dekompanse kalp yetmezliğindeki bir hastanın sıvı yönetimleri farklıdır ve prognoza doğrudan etki eder. IVC ölçümleri bu noktada ciddi bir kolaylık sağlar. Volüm açığı olan bir hastada IVC çapı azalmış olarak bulunabilir. İnspirasyon sırasında toraks içi basınç düşer ve kalbe venöz dönüş artar. Ekspirasyon sırasında ise tam tersi bir süreç gerçekleşir. Bu döngü esnasında IVC çaplarında değişiklik olur ve kollapsa uğrar. İntravasküler hacmi düşük olan hastalarda inspirasyon-ekspirasyon çap oranları, normal veya yüksek intravasküler hacme sahip hastalara göre daha fazla değişir. Bu nedenle hızlı bir intravasküler hacim değerlendirmesi yapılabilir. IVC'nın temel çapı ve inspirasyonun neden olduğu değişiklik derecesi, yüzde olarak bildirilen kaval indeksini hesaplamak için kullanılır; %100'e yakın bir değer neredeyse tamamen çökmenin göstergesidir, %0'a yakın bir sayı ise minimum çökmeyi gösterir. Kaval indeksi, inspiratuar ve ekspiratuar çaplar arasındaki farkın inspiratuar çapa bölünmesiyle bulunur. Ölçümler hepatik venin IVC'ya döküldüğü yerin 1 cm kadar distalinden veya sağ atriyum ile IVC birleşim yerinin 2 cm kadar distalinden IVC eksenine dik olarak yapılmalıdır. Uygun klinik bağlamda, minimal respiratuar varyasyona sahip bir pletorik IVC, yüksek dolum basınçlarıyla uyumludur. Oysa çökmüş yarık

benzeri bir IVC, intravasküler hacim kaybı için destekleyici kanıt sağlayabilir.



Şekil 16. Subksifoid Pencereden IVC İncelemesi

Abdominal sonografik tarama aort görüntülemesine de olanak sağlar. Subksifoid bölgeden horizontal olarak saptanan aort kaudal hat boyunca batın orta hattında taranır. İncelenmek istenen bölgede probun 90 derecelik rotasyonal hareketiyle sagital plana alınır. Lateral açılanma hareketiyle tüm aorta olası patolojiler açısından değerlendirilir.

Şokun sebebini ortaya koymayı amaçlayan RUSH (Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension) protokolü aslında tüm bunların kombinasyonu şeklinde uygulanan bir PoCUS yöntemidir. HI MAP (H: Heart, I: IVC, M: Morison, A: Aort, P: Pnemuthorax) hatırlatıcısıyla akılda kalıcı bir şekilde özetlenen yöntemde, kardiyak fonksiyonlar, volüm durumu, olası kanama alanları, aortik durum ve pnömotoraks hızlıca taranır. Benzer şekilde ACES (Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography in Shock) protokolü de benzer noktalara odaklanır ve travma dışı hipotansiyonun nedenini erken saptamaya yöneliktir. Kritik hastalarda erken tanı ve hızlı müdahale morbidite ve mortaliteyi yakından etkiler. Bu protokoller standart bir yaklaşımla hızlı müdahaleye imkan sağlar.

Safra kesesi ve safra yollarına ait patolojiler, appendiks, renal ve bağırsak sonografik değerlendirme ile de bir çok hastalığa erken tanı koymak mümkündür. Bu değerlendirme acil serviste kalış sürelerini kısaltır ve maliyet-etkinlik değerlendirmesine önemli katkı sağlar. Kas ve iskelet sistemine dair yapılan PoCUS iyonize radyasyon maruziyetini ciddi ölçüde azaltır. Yine oküler değerlendirme ile de başarılı sonuçlar literatüre girmektedir.

Derin ven trombozu (DVT) özelikle alt ekstremitelerde çok seviyeli kompresyon uygulamalarına yanıt arama biçiminde PoCUS kullanımına uyarlanmıştır. Hasta supin pozisyona alınır ve venöz göllenmeyi teşvik etmek için hastanın başı hafifçe kaldırılır. Hastanın bacağı dış rotasyona, dizi hafifçe fleksiyona alınarak (Kurbağa bacağı pozisyonu), femoral ve popliteal venlerin görünürlüğünü artırılır (Nasra & Negussie, 2023). Muayene, inguinal ligamentteki ortak femoral venden distal baldır venlerini (ön tibial, arka tibial ve peroneal venler) içermelidir. Her 2 cm'de bir komprese edilir (2 noktalı veya 3 noktalı kompresyon testleri de benzer sonuçlara ulaşır) ve DVT varlığında komprese olmaması pozitif kabul edilir. Bazen trombüs direkt bakıda izlenir.

SONUÇ

PoCUS birçok acil durumda ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir. Hastane görüntüleme sistemlerine entegre edilen bulut ve yapay zeka teknolojileri düşünüldüğünde USG mutlak bir zorunluluk olmaya yakındır. Anlık görüntü alıp paylaşıma olanak sağlar. Öğrenilmesi ve uygulaması deneyim gerektiren bir süreç olsa da görece kolaydır. Yapılan çalışmalarda kısa süreliğine bir eğitimden geçmiş olsalar dahi acil tıp hekimlerinin yüksek doğruluk oranlarıyla PoCUS uygulamasında başarılı sonuçlarını göstermektedir. Özelikle Türkiye'de yapılan yüksek maliyetli ve lüzumsuz görüntülemeler dikkate alındığında USG bu sorunu çözebilir.

KAYNAKLAR

Annunziata, G., Verde, L., Grillo, A. R. A., Stallone, T., Colao, A., Muscogiuri, G., & Barrea, L. (2025). Association among measurements obtained using portable ultrasonography with sex, body mass index, and age in a large sample of adult population. Journal of Translational Medicine, 23(1). doi: 10.1186/s12967-025-06159-1

Bakhru, R. N., & Schweickert, W. D. (2013). I. Physics, equipment, and image quality. Annals of the American Thoracic Society, 10(5), 540–548. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-191OT

Chang, T. S., & Lepanto, L. (1992). Ultrasonography in the emergency setting. Emergency Medicine Clinics of North America, 10(1), 1–25.

Dietrich, C. F., Bolondi, L., Duck, F., Evans, D. H., Ewertsen, C., Fraser, A. G., Helge Gilja, O., Jenssen, C., Merz, E., Nolsoe, C., Nürnberg, D., Lutz, H., Piscaglia, F., Saftiou, A., Vilmann, P., Dong, Y., Hill, C. R., & Christoph Dietrich, med F. (2022). History of Ultrasound in Medicine from its birth to date (2022), on occasion of the 50 Years

Anniversary of EFSUMB. A publication of the European Federation of Societies for Ultrasound In Medicine and Biology (EFSUMB), designed to record the historical development of medical ultrasound. Medical Ultrasonography, 24(4), 434–450. doi: 10.11152/mu-3757

Frankel, H. L., Kirkpatrick, A. W., Elbarbary, M., Blaivas, M., Desai, H., Evans, D., Summerfield, D. T., Slonim, A., Breitkreutz, R., Price, S., Marik, P. E., Talmor, D., & Levitov, A. (2015). Guidelines for the appropriate use of bedside general and cardiac ultrasonography in the evaluation of critically ill patients-part I: General ultrasonography. Critical Care Medicine, 43(11), 2479–2502.

Jehle, D., Davis, E., Evans, T., Harchelroad, F., Martin, M., Zaiser, K., & Lucid, J. (1989). Emergency department sonography by emergency physicians. The American Journal of Emergency Medicine, 7(6), 605–611.

Kajimoto, K., Madeen, K., Nakayama, T., Tsudo, H., Kuroda, T., & Abe, T. (2012). Rapid evaluation by lung-cardiac-inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differentiating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. Cardiovascular Ultrasound, 10(1).

Labovitz, A. J., Noble, V. E., Bierig, M., Goldstein, S. A., Jones, R., Kort, S., Porter, T. R., Spencer, K. T., Tayal, V. S., & Wei, K. (2010). Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography, 23(12), 1225–1230.

Le, D. Q., Scarpulla, M., Lam, H., Kern, J., Vroegop, S., Yaeger, J., Finch, C., Martini, W., Bolch, C. A., & Al-Nakkash, L. (2025). The assessment of point-of-care ultrasound (POCUS) in residency: the benefits of a four-year longitudinally integrated curriculum. Journal of Osteopathic Medicine, 125(3).

Levitov, A., Frankel, H. L., Blaivas, M., Kirkpatrick, A. W., Su, E., Evans, D., Summerfield, D. T., Slonim, A., Breitkreutz, R., Price, S., Mclaughlin, M., Marik, P. E., & Elbarbary, M. (2016). Guidelines for the appropriate use of bedside general and cardiac ultrasonography in the evaluation of critically ill patients - Part II: Cardiac ultrasonography. Critical Care Medicine, 44(6), 1206–1227.

Lichtenstein, D. (2014). Lung ultrasound in the critically ill. Current Opinion in Critical Care, 20(3), 315–322.

Mateer, J., Plummer, D., Heller, M., Olson, D., Jehle, D., Overton, D., & Gussow, L. (1994). Model curriculum for physician training in

emergency ultrasonography. Annals of Emergency Medicine, 23(1), 95–102.

Nasra, K., & Negussie, E. (2023). Sonography Vascular Peripheral Vein Assessment, Protocols, and Interpretation. StatPearls.

Neskovic, A. N., Skinner, H., Price, S., Via, G., De Hert, S., Stankovic, I., Galderisi, M., Donal, E., Muraru, D., Sloth, E., Gargani, L., Cardim, N., Stefanidis, A., Cameli, M., Habib, G., Cosyns, B., Lancellotti, P., Edvardsen, T., Popescu, B. A., … Jurcut, R. (2018). Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal. Cardiovascular Imaging, 19(5), 475–481.

Osterwalder, J., Polyzogopoulou, E., & Hoffmann, B. (2023). Point-of-Care Ultrasound—History, Current and Evolving Clinical Concepts in Emergency Medicine. Medicina, 59(12), 2179.

Polıcy Statement Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. (2023). chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.acep.org/siteassets/new-pdfs/policy-statements/ultrasound-guidelines--emergency-point-of-care-and-clinical-ultrasound-guidelines-in-medicine.pdf

Savoia, P., Jayanthi, S., & Chammas, M. (2023). Focused Assessment With Sonography for Trauma. Journal of Medical Ultrasound, 31(2), 101–106.

Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M., Lichtenstein, D. A., Mathis, G., Kirkpatrick, A. W., Melniker, L., Gargani, L., Noble, V. E., Via, G., Dean, A., Tsung, J. W., Soldati, G., Copetti, R., Bouhemad, B., Reissig, A., Agricola, E., Rouby, J. J., Arbelot, C., … Petrovic, T. (2012). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Medicine, 38(4), 577–591.

Zanobetti, M., Scorpiniti, M., Gigli, C., Nazerian, P., Vanni, S., Innocenti, F., Stefanone, V. T., Savinelli, C., Coppa, A., Bigiarini, S., Caldi, F., Tassinari, I., Conti, A., Grifoni, S., & Pini, R. (2017). Point-of-Care Ultrasonography for Evaluation of Acute Dyspnea in the ED. Chest, 151(6), 1295–1301.

2000'DEN GÜNÜMÜZE İN VİTRO ELEKTROMANYETİK ALAN ÇALIŞMALARI

Sevilay GÜNAY

- Kurum Bilgisi: Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversite, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 000-0002-0130-5629
- Mail: sevilaygn7@gmail.com

Sinem ORUÇ

- Kurum Bilgisi: Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversite, Elâzığ/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-9124-1245
- Mail: sinemoruc23@gmail.com

Bahriye SIRAV ARAL

- Kurum Bilgisi: Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversite, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6003-6556
- Mail: bahriyes@gazi.edu.tr

1.Elektromanyetik Alanlar ve Biyolojik Etkileri

1.1. Elektromanyetik alan

Elektromanyetik alan (EMA), elektrik yüklü parçacıklar tarafından üretilen fiziksel bir alandır. Bu alanın birbiriyle ilişkili olan ve birbirini etkileyebilen hem elektrik hem de manyetik bileşenleri vardır. Elektrik alan, sabit veya hareketli elektrik yükleri tarafından oluşturulur. Elektrik alanı, yüklü parçacıklara kuvvet uygulayarak hareket etmelerine neden olan bir vektör alanıdır. Elektrik alanının yoğunluğu yükün büyüklüğüne ve yükten uzaklığa bağlıdır. Manyetik alan, hareketli elektrik yükleri (elektrik akımı) veya manyetik malzemeler tarafından üretilir. Manyetik alan da hareketli yükler üzerinde kuvvet uygular. Elektrik alan gibi manyetik alan da bir vektör alanıdır aynı zamanda elektrik alana dik açılarla etki eder.

Tablo 1. EM Spektrum Bileşenlerinin Frekans Aralıkları

Dalga Türü	Frekans Aralığı	Açıklama
Statik Alanlar	0 Hz	
Oldukça Düşük Frekans (ODF)	3-30 Hz	Denizaltı iletişimi, yeraltı araştırmaları
Radyo Dalgaları (RF)	30 Hz - 300 GHz	Radyo, televizyon, cep telefonları, Wifi, radar
Mikrodalga (MW)	300 MHz - 300 GHz	Uydu iletişimi, radar, mikrodalga fırınlar
Kızılötesi (IR)	300 GHz - 430 THz	Isı enerjisi, gece görüş, ısı kameraları
Görünür (Visible)	430 THz - 770 THz	İnsan gözünün algılayabileceği ışık
Ultraviyole (UV)	770 THz - 30 PHz	Sterilizasyon, güneş ışığı, medikal kullanımlar
X- Işını	30 PHz - 30 EHz	Tıbbi görüntüleme, bilimsel ve endüstriyel kullanımlar
Gama Işını (Cosmic Ray)	> 30 EHz	Kozmik ışınlar, kanser tedavisi, yüksek enerji radyoaktivite

Elektromanyetik dalgalar, uzayda ya da maddesel bir ortamda yayılan elektrik ve manyetik alan dalgalarının ortak adıdır. EM dalgaları tanımlayan 3 önemli faktör mevcuttur; frekans, dalga boyu ve enerji seviyesidir. Bu üç faktör arasındaki ilişki ise şöyledir, dalga boyu azaldıkça frekans ve enerji seviyesi artar. EM spektrum, frekans ve dalga boyuna göre değişen dalgalardan oluşan tüm EMA aralığını ifade eder. EM dalgaların frekansı foton enerjisiyle orantılıdır ve maddeyle etkileşimlerini belirtir. Temel olarak, EMA frekanslarına bağlı olarak iki ana radyasyon türünü oluşturur: iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon. Bunlar arasındaki ayrımın

Uzak Ultraviyole (UV) bölgesinde yaklaşık 10 nm dalga boylarında olduğu genel olarak kabul edilir. Daha yüksek ultraviyole, x-ışınları ve gama ışınları dahil olmak üzere iyonlaştırıcı radyasyon, doğrudan veya dolaylı olarak DNA hasarı üretmek için yeterli enerjiye sahiptir. Öte yandan, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon, DNA hasarlarından sorumlu kimyasal veya atomik bağları kırmak için yeterli enerjiye sahip değildir (Poljak, 2019). Yüksekten düşük frekanslara doğru iyonlaştırıcı olmayan radyasyon, alt UV kısmı, görünür ışık, kızılötesi, radyo frekansları (RF), mikrodalgalar (MW) ve oldukça düşük frekans (ODF) alanları içerir (Tablo 1).

1.2. Biyolojik Etkileri

Biyolojik bir etki, bir tür uyaranın verilmesinden sonra biyolojik sistemde bir değişiklik ölçülebildiğinde ortaya çıkar. Biyolojik etkiler bir organizma, doku veya hücrede indüklenen fizyolojik, biyokimyasal veya davranışsal değişiklikler olabilir. EM dalgalar biyolojik etkileri açısından iyonlaştırma özelliklerine göre iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak sınıflandırılmaktadır.

İyonlaştırıcı radyasyon, atomlardan elektron koparabilen ve böylece iyonizasyona neden olabilen enerji olarak tanımlanır. EM spektrumun yüksek enerjili bölümünü kapsarlar. Elektronlar bir molekülle etkileşime girerek molekülün iyonlaşmasına yol açarlar. Fırlatılan elektron enerjilenir ve komşu bir molekülle etkileşime girerek onu iyonlaştırır. İyonlaşmasıyla kimyasal reaksiyonlara neden olur ve dolayısıyla da karsinojenik olarak bilinirler

Elektromanyetik spektrumun iyonlaştırıcı radyasyon kısmı üç bölgeye ayrılır:

* UV-C
* X-ışını
* Gama-ışını

İyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar, elektromanyetik spektrumun 1 Hz ile 3 x 10^{15} Hz arasındaki yüksek dalga boylu (> 100 nm), düşük foton enerjili (<12,4 eV) bölümünü kapsar. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon, doğrudan atomları veya molekülleri iyonize etme kapasitesine sahip olmadığından, bu tür radyasyonların biyolojik etkileri genellikle daha az doğrudan ve daha uzun vadeli olabilir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun insan vücuduna nüfuz etme kabiliyeti, emilim bölgeleri ve insan sağlığı üzerindeki etkileri büyük ölçüde frekansa bağlıdır.

EM spektrumun iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kısmı dört bölgeye ayrılır :

*Statik elektrik ve manyetik alanlar

*ODF alanları

*RF ve MW alanlar

*Optik radyasyonlar: kızılötesi (IR), görünür, ultraviyole (UV)

2. Elektromanyetik Alanlar ve İn Vitro Çalışmalar

Elektromanyetik alanlar ve in vitro çalışmalar, son yıllarda biyolojik etkileri ve sağlık üzerindeki potansiyel etkileri açısından önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. 2000 yılından günümüze kadar yapılan birçok bilimsel araştırma, elektromanyetik alanların hücresel düzeydeki etkilerini anlamaya yönelik çeşitli in vitro deneyler gerçekleştirmiştir. Bu çalışmalar, elektromanyetik alanların DNA hasarı, hücresel stres, gen ekspresyonu ve hücre döngüsü üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Gelişen teknoloji ve artan elektromanyetik alan maruziyetine bağlı olarak, bu alanda yapılan araştırmalar hem çevresel hem de tıbbi açıdan önemli sonuçlar doğurmuştur. Bu konu başlığında, 2000 yılından itibaren yapılan in vitro çalışmaların bulguları ve elektromanyetik alanların biyolojik etkileri üzerine odaklanan literatür taramaları ele alınacaktır.

2.1. Oldukça düşük frekans (ODF) ve in vitro çalışmalar

Oldukça düşük frekans alanların biyolojik sistemler üzerine etkilerine yönelik yapılan in vitro çalışmalar, çeşitli hücresel fizyolojik parametrelerde önemli değişiklikler ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, (1) DNA, RNA ve protein sentezi; (2) hücre proliferasyonu; (3) iyonlardaki değişiklikler; (4) bağışıklık sisteminin tepkileri ve (5) hücre zarındaki sinyal iletimi (örneğin hormonlar, enzimler ve nörotransmitterler) üzerinde etkiler gözlemlenmiştir. İnsan diploid fibroblast hücre hatları (IH-9 ve ES-1) sürekli ve aralıklı ODF-EMA'ya (50 Hz, sinüzoidal, 24 saat, 1000 μT) maruz bırakılan bir çalışmada, sürekli ODF-EMA maruziyetinin aksine, aralıklı alanların uygulanması, kontrol grubuna kıyasla DNA iplikçik kırılma seviyelerinde önemli bir artışa neden olmuştur. Aralıklı uygulama koşulları DNA iplik kırılmalarının indüksiyonu üzerinde etkili olmuş ve en yüksek seviyeler 5 dakika alan açık/10 dakika alan kapalı uygulamasında görülmüştür. Ayrıca ODF-EMA'ya yanıtta bireysel farklılıkların yanı sıra manyetik akı yoğunluğu ile comet

testinde DNA hasarında belirgin bir maruziyet-yanıt ilişkisi bulunmuştur. Bu sonuçlar, aralıklı EMA'nın genotoksik potansiyeline güçlü bir şekilde işaret ettiğini ifade etmişlerdir (Ivancsits et al., 2002). Wolf ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, HL-60 lösemi hücrelerini, Rat-1 fibroblastlarını ve WI-38 diploid fibroblastlarnı 24-72 saat boyunca 0,5-1 mT 50 Hz ODF-EMA maruz bırakmışlardır. Hücre hatlarının ODF-EMA maruziyetinden sonrası DNA hasarını, p65 ve p50 protein ifadelerini ve ROS seviyelerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen bulgularda, tüm hücre tiplerinin çoğalma hızında doz bağımlı bir artışa, yani 1 mT'ye 72 saat maruz kaldıktan sonra hücre çoğalmasında yaklaşık %30'luk bir artışa neden olmuştur. Aynı şekilde tüm hücre hatlarında doz bağımlı bir DNA hasar artışı gözlenmiştir. ODF-EMA'ya maruz bırakılan ve tedavinin başlamasından 6 saat sonra incelenen hücre hatlarında NFκB ile ilişkili proteinlerde (p65-p50 ve IκBα) değişiklikleri tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, ODF-EMA'nın serbest radikal türlerinin etkisi ile hem normal hem de tümör hücrelerinde çoğalmayı ve DNA hasarını etkilediğini ifade etmişlerdir (Wolf et al., 2005). HUVEC hücrelerine 12 saat boyunca 1 mT, 50 Hz yoğunlukta maruziyet uygulanan bir çalışmada, yara iyileşme sürecindeki hızlanma ile birlikte endotel hücre çoğalması ve tübül oluşumunun derecesini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca fosforilasyonda ve VEGF reseptörü 2'nin (KDR/Flk-1) protein ifadesinde önemli bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonuç olarak, EMA maruziyetinin VEGF'ye bağlı sinyal iletim yolları aracılığıyla anjiyogeneze bağlı bazı endotel fonksiyonlarını modüle edebileceğini ifade etmişlerdir (Delle Monache et al., 2008). Polaniak ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada ise, AT478 fare skuamöz hücreli karsinom hücre hattında farklı zaman aralıklarında E vitamini ve ODF-EMA ve bunların kombinasyonunun etkilerini incelemişlerdir. E vitamini içeren ve içermeyen AT478 hücre hatları, 16 dakika boyunca ODF-EMA maruziyeti uygulanmıştır. Maruziyet sonrası hücre hattında manganez (Mn) SOD, bakır/çinko (Cu/Zn) SOD ve GSH-Px'in antioksidan enzim aktiviteleri ve E vitamini ile ve E vitamini olmadan MDA seviyeleri ölçülmüştür. Elde edilen bulgulara göre, E vitamini uygulamasının ardından antioksidan enzimlerin aktivitesi, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında maruziyete bağlı bir şekilde artığını belirlemişlerdir. ODF-EMA'nın tek başına veya E vitamini ile uygulanması, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem süperoksit dismutaz izoenzimlerini hem de glutatyon peroksidaz aktivitelerini artırdığını ifade etmişlerdir. Sonuç olarak bu çalışma, ODF-EMA'nın AT478 tümör hücrelerinde E vitamininin antioksidan aktivitelerini değiştirdiğini gösterdiğini ifade etmektedir. Aynı zamanda, E vitamininin AT478 tümör hücrelerinde lipid peroksidasyonuna duyarlılığı

azaltmadaki rolünün doğruluğunu ifade etmişlerdir (Polaniak et al., 2010). Kök hücrelerinin büyümesini, metabolizmasını ve farklılaşmasını ODF-EMA'nın nasıl etkilediğini araştıran bir çalışmada, insan mezenkimal kök hücre hattı (hMSC) ODF manyetik alana (50 Hz, 20 mT) 23 gün boyunca maruz bırakmışlardır. Elde edilen bulgularda, ODF manyetik alana maruz kalmanın hMSC'lerin büyümesini ve metabolizmasını inhibe edebileceğini, ancak hMSC'lerin farklılaşması üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bu sonuçlar, ODF manyetik alanının hMSC'lerle ilişkili yetişkin hücrelerin erken gelişimini etkileyebileceğini söylemektedirler (Yan et al., 2010). Zhang ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada ise, ODF-EMA'nın epidermal kök hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmak için, hESC hücre hattı düşük frekanslı EMA'ya maruz bırakmışlardır. hESC hücreleri 3, 5 ve 7 gün boyunca 1, 10 ve 50 Hz'de 5 mT ODF-EMA'ya 30 dakika/gün maruz bırakılmıştır. ODF-EMA'nın hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ve hücre yüzey antijen fenotipi üzerindeki etkilerini araştırılmışlardır. Elde edilen bulgularda, ODF-EMA kültür ortamında hESC'nin çoğalmasını frekansa bağlı bir şekilde önemli ölçüde arttığını ve en yüksek hücre çoğalma oranı 50 Hz'de görüldüğü tespit edilmiştir. ODF-EMA'ya maruz kalma, hücre döngüsünün S fazındaki hücrelerin yüzdesini önemli ölçüde artırdığını ancak etkinin frekansa bağlı olmadığı ifade edilmiştir. CD29+/CD71- hücrelerinin yüzdesi ODF-EMA'ya maruz kalan hESC'de değişmeden kalmıştır. Bu sonuçlar ODF- EMA'nın in vitro hESC proliferasyonunu etkilediğini göstermiştir (Zhang et al., 2013). De Groot ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, sıçan kortikal nöron hücreleri 50 Hz frekansa ve farklı manyetik alan yoğunluklarına (1–1000 μT rms) sahip ODF-EMA'ya maruz bırakılmıştır. Maruziyet sonrası hücre canlılığı, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgularda, hücre canlılığının ODF-EMA (0–1000 μT) maruziyetinden etkilenmediğini göstermişlerdir. Depolarizasyon ve glutamatla uyarılan hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki ($[Ca^{2+}]i$) artışlar 1 μT'de hafifçe artarken hem bazal hem de uyarımla uyarılan $[Ca^{2+}]i$ 1000 μT'de orta düzeyde bir inhibisyon göstermiştir. Bu sonuçlara göre, kronik ODF-EMA maruziyetinin in vitro olarak nörotoksik potansiyele sahip olabileceğini ifade etmişlerdir (de Groot et al., 2016). Song ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, HeLa hücre hattı ve birincil IMR-90 fibroblast hücre hattı 1, 3, 6 ve 10 mT, 60 Hz ODF-EMA'ya maruz bırakılmıştır. Maruz bırakılan hücre hatlarında ODF-EMA'nın hücre canlılığına, DNA hasarına, protein ifade düzeylerine, ROS aktivitesine etkilerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen bulgularda, EMA'ya maruz bırakılan HeLa ve IMR-90 hücre hatlarının hücre canlılıklarının

etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Hücre döngüsü belirteçlerinin ifadesi EMA'ya maruz kalan hücrelerde arttığını fakat hücre döngüsünün her bir aşamasındaki hücrelerin dağılımının değişmediğini belirtmişlerdir. Özellikle, EMA'ya maruz kalan hücrelerde hücre içi reaktif oksijen türleri seviyelerinin azaldığını ve Akt ve Erk1/2 fosforilasyonun arttığını ifade etmektedirler. Bu durumun da hücre içi reaktif oksijen türleri seviyelerinin azalmasının artan proliferasyonda rol oynadığını düşündürmüştür. Bu sonuçlar, ODF-EMA'nın hücresel etkiler de önemli bir faktör olduğunu ifade etmektedirler (Song et al., 2018). Huang ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, ODF-EMA'nın AML12 ve HEK293 hücre hatları üzerindeki etkisi incelenmiştir. HSP70 ve HSP90'nın protein ekspresyon seviyeleri 3 saat boyunca ODF-EMA maruziyeti sonrasında azalmış olduğunu, HSP70 ve HSP90'ın asetilasyon seviyelerinin arttığını belirlemişlerdir. Aynı zamanda HSP70 ve HSP90'ın HSP70/HSP90 (HOP/STIP1) için gelişmiş bağlanma afiniteleri de arttığını bulmuşlardır. ODF-EMA'ya 3 saat maruz kaldıktan sonra, mitokondri miktarının azaldığının ancak ATP seviyesi ve maksimum mitokondriyal oksijen tüketimi arttığını ifade etmişlerdir. Ayrıca protein agregatlarının azaldığını ve hücre canlılığının arttığı belirtmişlerdir. Bu nedenle, 3 saat ODF-EMA maruziyeti, protein katlanmasını artırmak için HSP'lerin asetilasyonunu aktive etmişlerdir. Bu sonuçlara göre ODF-EMA'nın proteostatik etkileri, insanlarda patolojik durumları tedavi etmek için uygulanabileceğini ifade etmişlerdir (Huang et al., 2023).

2.2. Radyofrekans alan ve in vitro çalışmalar

Radyofrekans alanların en bilinen kaynakları, günlük yaşamda sürekli olarak kullanılan cep telefonları ve iletişimi sağlayan baz istasyonlarıdır. İletişim teknolojisinin, özellikle son yıllarda hızlı bir şekilde büyümesi nedeniyle, cep telefonlarından yayılan RF alanların insanlara zararlı olup olmadığına dair tartışmalar her geçen gün artmaktadır (Oruç et al., 2023). Ayrıca, cep telefonları veya baz istasyonlarından yayılan RF alanlara maruz kalmanın, insanların sağlığını ciddi şekilde etkileyebileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. Hücrelerin RF alanlara verdiği tepkiler farklıdır ve hücrenin metabolik durumuna bağlı olarak ortaya çıkar, bu duruma "radyosensitivite" denilebilir. Her hücrenin radyasyona karşı duyarlılığı farklıdır (Arslan, 2017; Oruç et al., 2023). RF alanların in vitro çalışmalarıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

d'Ambrosio ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, insan periferik kan kültürlerini, 15 dakika boyunca sürekli dalga (CW) veya sadece faz modüle edilmiş dalga (GMSK) olmak üzere 1.748 GHz'e maruz bırakmışlardır. Genotoksisite hasarını belirlemek için mikronükleus (MN) testi yapmışlardır. Elde edilen bulgular ise, Mikronükleusların CW maruziyetinden etkilenmediğini; ancak, faz modüle edilmiş alana maruziyetten sonra istatistiksel olarak anlamlı bir mikronükleus etkisi bulmuşlardır (d'Ambrosio et al., 2002). Diem ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, kültürlenmiş insan diploid fibroblast ve kültürlenmiş sıçan granüloza hücrelerini, radyofrekans elektromanyetik alana (RF-EMA) maruz bırakmışlardır. Hücreler 1800 MHz RFA maruziyetine, SAR değeri 1,2 ve 2 W/kg olan ve farklı modülasyonlarda 4, 16 ve 24 saat boyunca, aralıklı 5 dakika açık/10 dakika kapalı ve sürekli dalga olarak maruz bırakılmıştır. DNA hasarı alkali ve nötral comet (kuyruklu yıldız) testi ile belirlenmiştir. Elde edilen bulgularda, RF-EMA maruziyeti DNA tek ve çift iplik kopmalarını indüklemiştir. Etkiler her iki hücre tipinde 16 saatlik maruziyetten sonra ve farklı cep telefonu modülasyonlarından sonra meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Aralıklı maruziyet, comet testinde sürekli maruziyetten daha güçlü bir etki göstermiştir. Bu nedenle, indüklenen DNA hasarının termal etkilere dayandırılamayacağı sonucuna varmışlardır (Diem et al., 2005). 1800 MHz RF-EMA'nın CHL hücrelerindeki DNA hasarı üzerindeki etkilerini incelediği bir çalışmada, hücreler, 1 saat ve 24 saat boyunca 3,0 W/kg SAR değerinde GSM 1800 MHz RF-EMA'ya aralıklı olarak maruz bırakılmıştır (5 dakika açık/10 dakika kapalı). DNA hasarlarının izlenmesi ve onarım süreçlerinin araştırılması için fosforile edilmiş H2AX (gammaH2AX) immünofloresan ölçümü kullanılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, 24 saat boyunca 1800 MHz RF EMA maruziyetinin (37,9 ± 8,6) ve 2-asetilaminofluoren maruziyetinin (50,9 ± 9,4) gamma H2AX odak pozitif hücrelerinin yüzdesi, sahte maruziyete (28,0 ± 8,4) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ancak, sahte maruziyet ile 1 saat boyunca RF EMA maruziyeti arasında önemli bir fark yoktur (31,8 ± 8,7). Sonuç olarak, 24 saat boyunca 1800 MHz RF EMA (SAR, 3 W/kg) CHL hücrelerinde DNA hasarına neden olabileceği vurgulanmıştır (Zhang et al., 2006). 1.8 GHz RFA maruziyeti insan lenfatik endotel hücre hattında (hLEC'ler) DNA hasarını ve hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) değerlerini nasıl etkileyeceği araştıran bir çalışmada, 2 saatlik aralıklı maruziyetten sonra, ROS seviyesi floresan prob, 2',7'-diklorodihidrofloresin diasetat (DCFH-DA) ile değerlendirilmiştir. hLEC hücre hattının maruziyet sonrası DNA hasarının tespiti, alkali comet testi ve γH2AX testi ile incelenmiştir. 2 saat boyunca 1.8

GHz RF'ye maruz bırakıldıktan sonra, hLEC'ler 2, 3 ve 4 W/kg gruplarında önemli hücre içi ROS artışı göstermiştir. 3 W/kg ve 4 W/kg SAR değerlerinde yapılan RFA maruziyeti, DNA hasarında tek zincir kırıklarını (SSB'ler) tespit etmek için kullanılan alkali comet testi ile incelendiğinde önemli bir DNA hasarına yol açarken, γH2AX odakları ile değerlendirilen çift zincir kırıkları (DSB'ler) açısından RF maruziyeti (SAR: 3 ve 4 W/kg) ile sahte maruziyet grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. 2 saat boyunca 1.8 GHz radyofrekans alanı ile indüklenen DNA hasarı, artan ROS üretimiyle ilişkili olabilir (Yao et al., 2008). İnsan SH-SY5Y nöroblastoma hücreleri 5 W/kg SAR değerinde 1 saat 872 MHz RFA'ya maruz bırakılarak, hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve DNA hasarı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. RFA uygulamasını hem CW hem de GSM cep telefonlarında kullanılana benzer bir darbeli sinyal şeklinde uygulamışlardır. Hücreleri 4 farklı gruba ayırmışlardır; birinci grup, kontrol; ikinci grup RFA maruziyeti uygulanan; üçüncü grup, DNA hasarına neden olan menadiona ve son grup ise RFA ve menadiona uygulanan gruptur. CW-RF alanına maruziyet, yalnızca menadiyona maruz kalan hücrelere kıyasla DNA kırıklarını artırmıştır ($p < 0,01$). Aynı grupların karşılaştırılması ayrıca ROS seviyesinin, maruziyetin bitiminden 30 ($p< 0,05$) ve 60 ($p< 0,01$) dakika sonra CW RF radyasyonuna maruz kalan hücrelerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, 5 W/kg'da 872 MHz CW RF radyasyonunun kimyasal olarak indüklenen ROS üretimini artırabileceğini ve böylece ikincil DNA hasarına neden olabileceğini bu çalışma ile göstermişlerdir (Luukkonen et al., 2009). Meme kanseri hücre hattı (MCF-7) 1 saat boyunca 4 W/kg'lık SAR değeri tek (837 MHz) ve kombine (837 ve 1950 MHz) RF radyasyonuna maruz bırakılmıştır. Hücreler RFA'ya maruz bırakıldıktan sonra DNA sentez hızı ve hücre döngüsü dağılımı değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol grubu 0,5 ve 4 Gy iyonlaştırıcı radyasyona (IR) maruz bırakılan gruplarda DNA sentezinde ve hücre döngüsü dağılımında değişiklikler göstermiştir. p53, p21, siklin A, siklin B1 ve siklin D1 seviyeleri de iyonlaştırıcı radyasyona maruziyetinden etkilendi. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan grubun aksine ne tek RF radyasyonuna ne de kombine RF alana maruz kalan gruplarda DNA sentezinde, hücre döngüsü dağılımında ve hücre döngüsü düzenleyici protein seviyelerinde değişikliklere neden olmamıştır. Bu sonuçlar ne tek ne de kombine RF radyasyonunun hücre döngüsü ilerlemesini etkilemediğini göstermektedir (Lee et al., 2011). Xu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, altı farklı hücre tipi Çin hamster akciğer hücreleri (CHL), insan amniyotik epitel hücreleri (FL), insan lens epitel hücreleri (hLEC), insan deri fibroblastları (HSF), insan göbek kordonu endotel hücreleri (HUVEC) ve

sıçan astrosit hücrelerine 1 saat veya 24 saat boyunca 3 W/kg'lık SAR değerinde GSM 1800 MHz RF-EMA'ya aralıklı olarak maruz bırakılmıştır. 24 saat boyunca RF-EMA'ya maruziyet, Çin hamster akciğer hücrelerinde ve HSF γH2AX odaklarının oluşumunu önemli ölçüde indüklemiştir, ancak diğer hücrelerde indüklememiştir. RF-EMA maruziyetinin, ROS seviyesini önemli ölçüde artırmadığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, RF-EMA, hücre tipine bağlı bir şekilde DNA hasarına neden olduğunu belirtmişlerdir (Xu et al., 2013). Embriyonik nöral kök hücrelerini (eNSC) 1, 2 ve 3 gün boyunca 1, 2 ve 4 W/kg'lık SAR değerlerinde 1800 MHz RF-EMA'ya maruz bırakılan bir çalışmada, 1800 MHz RF-EMA maruziyetinin eNSC hücrelerinin apoptozunu, çoğalmasını, hücre döngüsünü veya ilgili genlerin mRNA ifadelerini etkilemediğini ifade etmişlerdir. RF-EMA maruziyeti ayrıca eNSC farklılaşmış nöronların ve astrositlerin oranını da değiştirmemiştir. RF-EMA maruziyetinden sonra pronöral gen olan Ngn1 ve NeuroD'nin mRNA ve protein ekspresyon seviyeleri azalmıştır. Bu genlerin inhibitörleri olan Hes1'in ekspresyonu ise RF-EMA maruziyetinden sonra artmıştır. Sonuç olarak, 1800 MHz RF-EMA maruziyetinin eNSC'lerin nörit çıkıntısını bozduğu gösterilmiştir. RF-EMA maruziyetinin beyin gelişimi üzerindeki olası olumsuz etkilerine daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (Chen et al., 2014). Von Niederhäusern ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, RF-EMA'nın nöronal farklılaşma, nörodejenerasyon ve mitokondriyal fonksiyonda yer alan altta yatan sinyal yolları üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. İnsan nöroblastom hücre hattı (SH-SY5Y) 24 saat boyunca 4 W/kg'lık SAR değerinde 935 MHz RF-EMA'ya maruz bırakmışlardır. Mitogenle aktive olan protein kinazlar (MAPK), Erk1, Erk2 ve protein kinaz B (Akt), glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3β) ve Wnt/β-katenin kontrol ile karşılaştırıldığında RF-EMA'dan önemli ölçüde etkilenmemiştir. RF-EMA, glikoz yoksunluğu altındaki hücrelerde mitokondriyal solunumu bozmuş, ancak glutatyon seviyeleri ve mitokondriyal fisyon ve füzyon belirteçleri değişmediğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara göre RF-EMA'nın yalnızca maksimal solunumda ve glikoz yoksunluğu gibi ek stres faktörlerinde ortaya çıkan bir mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini göstermişlerdir (Von Niederhäusern et al., 2019). Senturk ve ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, RF-EMA'lar yalnızca RF maruziyeti altında veya nanopartiküllerin (NP'ler) varlığında bir in vitro kan-beyin bariyeri (KBB) modelinin geçirgenliği üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. HUVEC ve insan glioblastoma hücre hattı (T98G) kullanarak in vitro kan-beyin bariyeri (KBB) modeli oluşturmuşlardır. HUVEC hücrelerine 13.56 MHz, 80 W, 10 dk RF alan

maruziyeti uygulanmıştır. RF alanının KBB geçirgenliği üzerindeki etkisi, süperparamagnetik demir oksit nanopartikülleri (SPION'lar) ve manyetik poli (laktik-ko-glikolik asit)-polietilen glikol (PLGA-b-PEG) nanopartiküllerinin (m-PNP'ler) varlığında da araştırılmıştır. Elde edilen bulgularda nanopartiküllerin bazolateral taraflardaki miktarının RF alana maruz kaldıktan sonra arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak, RF alan maruziyeti klinik ajanlar veya nano taşıyıcılarla tedavi sırasında eş zamanlı olarak uygulanabilir, böylece KBB'nin geçirgenliği iyileştirilebilir ve bu da nörolojik hastalıklarda kullanılan birçok ilacın terapötik etkinliğine katkıda bulunabileceğini ifade etmişlerdir (Senturk et al., 2022). Butkovic ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 5G RF-EMA maruziyeti uygulanan erkek domuz semenlerinin sperm membran bütünlüğü, mitokondriyal potansiyeli ve DNA bütünlüğü üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Deney grubundaki örnekler, ilk hafta 700 MHz frekansında, ikinci hafta 2500 MHz frekansında ve üçüncü hafta 3500 MHz frekansında RF-EMA'ya 2 saat boyunca 10 V/m alan şiddetine maruz bırakılmıştır. Elde edilen bulgularda, kontrol grubuna kıyasla tüm frekanslarda maruz kalan semen örneklerinde DNA hasarı olan spermatozoa oranı önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuna kıyasla en yüksek DNA hasarı, 2500 MHz ve 3500 MHz RF-EMA'ya maruz bırakılan gruplarlar da belirlenmiştir. Sonuç olarak, 5G RF-EMA'nın DNA hasarı üzerindeki etkisinin frekans bağımlı olduğunu söylemektedirler. Ayrıca 3500 MHz frekansı, DNA bütünlüğü ve spermatozoa canlılık göstergeleri üzerindeki önemli etkiler nedeniyle en zararlı etkileri gösterdiğini söylemişlerdir (Butković et al., 2024).

2.3. Mikrodalga ve in vitro çalışmalar

Mikrodalgalar, kısa frekanslı radyo dalgalarının bir formu olarak tanımlanabilir ve radyo dalgalarının alt sınıfı olarak kategorize edilebilirler. MW dalgalar, 300 MHz ile 300 GHz arasında değişen geniş bir frekans aralığına sahip olan, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon türleri olarak sınıflandırılmaktadır. Su moleküllerinin rezonans frekansının mikrodalga aralığında olması nedeniyle mikrodalgalar, özellikle mikrodalga fırınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrodalga radyasyonuna sürekli maruz kalmak, biyolojik sistemler üzerinde ciddi etkilere yol açabileceği konusunda çeşitli endişelere neden olmaktadır. Bu bağlamda, in vitro araştırmalarla elde edilen artan veriler, mikrodalga radyasyonunun fiziksel parametrelerine bağlı olarak biyolojik organizmalar üzerinde olumlu, olumsuz ya da nötr etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (Mumtaz et al., 2022). Zotti- Martelli ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, insan periferik kan

lenfositleri 10, 20 ve 30 mW/cm^2 güç yoğunluğuna sahip 2.45 ve 7.7 GHz frekanslarındaki mikrodalgalara G0'da 15, 30 ve 60 dakika boyunca maruz bırakılmıştır. Elde edilen bulgularda, her iki radyasyon frekansı için de 30 mW/cm^2 güç yoğunluğunda ve 30 ve 60 dakikalık maruziyetten sonra kontrol grubuna kıyasla bir mikronükleus indüksiyonu gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bu sonuçlara göre, mikrodalgaların insan lenfositlerinde sitogenetik hasara neden olabildiğini, esas olarak hem yüksek güç yoğunluğu hem de uzun maruziyet süresi için gösterebildiğini ifade etmişlerdir (Zotti-Martelli et al., 2000). Yao ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, RLEC hücre hattını 8 saat boyunca 2450 MHz frekansında ve 0.10, 0.25, 0.50, 1.00 ve 2.00 mW/cm^2 güç yoğunluklarında sürekli mikrodalga radyasyonuna maruz bırakmışlardır. Maruziyet sonrası hücre hattının, hücre morfolojik değişiklikleri faz kontrast mikroskobu altında gözlemlemişlerdir. Elde edilen bulgularda, 8 saatlik radyasyon tedavisinden sonra, 0.50, 1.00 ve 2.00 mW/cm^2 MW alan maruziyeti ile hücrelerde hücre canlılığını azalttığını, hücre yoğunlaşmasının arttığını ve DNA sentezinde inhibisyon görüldüğünü tespit etmişlerdir. P27 Kip1 protein ekspresyonunun alan maruziyetinden sonra belirgin şekilde arttığını belirlemişlerdir. Fakat mRNA seviyelerin herhangi bir değişikliğin olmadığını tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara göre, MW alana maruziyetten sonra lens epitel proliferasyonunun azalmasından sorumlu olabileceğini ifade etmişlerdir (Yao et al., 2004).Başka bir çalışmada, periferik kan lenfosit hücreleri 1800 MHz frekansında ve 5, 10 ve 20 mW/cm^2 güç yoğunluklarında sürekli mikrodalga radyasyonuna 60, 120 ve 180 dakika maruz bırakılmıştır. Kan lenfosit hücreleri maruziyet sonrası genotoksik etkileri MN testi ile araştırılmıştır. Deney süreci 3 ay sonra tekrarlanmıştır. Elde edilen bulgularda, MN testinin bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir artış, maruz kalma süresine ve uygulanan güç yoğunluğuna bağlı olarak gözlendi. İkinci deneyde spontan ve indüklenen MN frekanslarında önemli bir azalma ölçüldü. Bu sonuçlara göre, mikrodalgaların orta güç yoğunluklu alanlara kısa süreli maruz kalmalarda MN'yi indükleyebildiğini ifade etmişlerdir (Zotti-Martelli et al., 2005). PC12 hücre hattına 5 dakika boyunca 30 mW/cm^2 MW maruziyeti uygulanan bir çalışmada ATP içeriğinin azalması, SDH ve COX aktivitelerinin azalması, MMP azalması ve ROS üretiminin artmasıyla gösterilen mitokondriyal fonksiyon bozuklukları tespit edilmiştir. Ayrıca, hipoksiye neden olan faktör-1'in (HIF-1α) MW'ye maruz kalan PC12 hücrelerinde yukarı düzenlendiği ifade edilmiştir. Ayrıca hem ERK hem de PI3K sinyal aktivasyonunun MW'ye bağlı HIF-1α aktivasyonu ve koruyucu tepkide gerekli olduğunu gösterilmiştir. Sonuç olarak, MW'ye maruz kalan PC12 hücrelerinde mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve HIF-1α

aktivasyonu arasında düzenleyici bir bağlantı olduğunu açıklanmıştır. HIF-1α, mitokondriyal fonksiyonu düzenleyerek ve nöron benzeri hücreleri mikrodalga kaynaklı mitokondriyal hasara karşı koruyarak, MW hasarına karşı umut verici bir tedavi hedefi sunabileceğini ifade etmişlerdir (Zhao et al., 2014). PC12 hücre hattına uygulama yapılan başka bir çalışmada ise, 30 mW/cm^2 MW'ye maruz bırakarak nöronal hasar modelleri oluşturulmuştur. Hücre hattı maruziyetinden sonra protein ekspresyon seviyelerini, mİR-30 ekspresyon seviyesini ve otofaji analizini tespit edilmiştir. Elde edilen bulgularda, MW hem in vivo hem de in vitro AMPKα2 ekspresyonunu ve AMPKα (Thr172) fosforilasyonunu artırdığı ifade edilmiştir. miR-30a aşırı ekspresyonu MW ile aktive edilen otofajiyi ortadan kaldırmış ve MW ile indüklenen AMPKα2'nin yukarı regülasyonunu ve AMPKα (Thr172) fosforilasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, MW miR-30a/AMPKα2 sinyal yolu aracılığıyla nöronlarda otofaji oluşumunu desteklediğini ifade etmişlerdir (Hao et al., 2022).

3. SONUÇ ve TARTIŞMA

Günlük yaşamda farklı EM alanların varlığı, biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin incelenmesini önemli bir araştırma konusu haline getirmektedir. Bu alanlar ile ilgili biyolojik etkileri ve güvenlik düzeylerine yönelik yapılan araştırmalar, geniş bir bilimsel inceleme alanını kapsamaktadır. İn vitro ve in vivo yapılan çeşitli çalışmalarda, bu alanların biyolojik sistemler üzerinde doğrudan (hem olumlu hem de olumsuz) etkiler yarattığı gözlemlenmiştir. EMA'ların insan vücuduna iletilmesiyle bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin zararlı, yararlı veya nötr olabileceği belirtilmektedir. Son yıllarda, bu araştırma alanı önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Özellikle, insan vücudunun EMA enerjisini, özellikle baş ve boyun bölgelerinde daha fazla soğurması son dönemde artan bir dikkatle incelenmiştir (Okoniewski & Stuchly, 2002). Gerçekten de biyolojik sistemlerle EMA etkileşimlerinin belirlenmesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mikroplardan hayvanlara ve insanlara kadar her seviyedeki biyolojik organizmaların EMA'dan etkilendiği gözlemlenmiştir (Banik et al., 2003).

Elektromanyetik alanlara maruziyet 1990'lı yıllardan itibaren, dünya genelinde önemli ölçüde artmıştır. EMA'nın da ilk çalışmalardan biri olan epidemiyolojik bir araştırma (Wertheimer & Leeper, 1979), ODF EMA'lara maruziyetin çocukluk çağındaki lösemi riskini yükselttiğini ortaya koymuştur. 1990'ların sonlarından itibaren cep telefonu kullanımındaki hızla artan eğilim,

insan vücudunun EM dalgalara daha fazla maruz kalmasına neden olmuş ve bu durum, insan gelişiminde olumsuzlarla ilgili endişeleri beraberinde getirmiştir. Fakat aynı zamanda, RF alanındaki (400 kHz ile 10 GHz) ilerlemeler, diğerlerinin yanı sıra, yeni tanı ve tedavi yöntemleri sağladığı için terapötik amaç için günümüzde sık kullanılmaktadır. Bunlar; erken evre kanser ve tümör tespiti, organ görüntüleme, kanser tedavisi, cilt yenilemesi vb. alanlarda uygulanmaktadır. Düşük yoğunluklu (1–3 V/cm) ve orta frekanslı (100–300 kHz) alternatif elektrik alanları kullanarak tümörleri hedef almayı amaçlayan tümör tedavi alanları (TTA) tedavisi, ilk kez 2004 yılında kanser tedavisinde devrim niteliğinde bir seçenek olmuştur. Klinik öncesi araştırmalar, TTA'nın kemoterapi ile birlikte uygulandığında sinerjik etkiler gösterdiğini ve yoğunluk ile frekansa bağlı olarak anti-mitotik bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Davies et al., 2013). Ayrıca TTA, son dönemde glioblastoma multiform hastalarının tedavisinde de etkili olduğu kanıtlanan yeni bir anti-invaziv ve anti-anjiyogenez tedavi yöntemi olarak büyük bir potansiyele sahiptir (Kim et al., 2016). Aynı zamanda MW görüntüleme, ciddi tümörleri erken aşamalarda tespit etmek için en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir; ancak, belirli frekanslar ve maruz kalma süreleri biyolojik sistemler üzerinde zararlı etkiler oluşturabilir. Bu nedenle, mikrodalgaların frekansını, gücünü ve maruz kalma sürelerini standartlaştırarak, güvenlik seviyelerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bazı araştırmalar, mikrodalgaların merkezi sinir sistemini (MSS) farklı şekillerde etkileyebileceğini ve mikrodalgaların Alzheimer hastalığı gibi MSS hastalıklarının gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. MW'lerin 2.45 GHz frekansında (tipik bir mikrodalga fırın frekansı) sıçan beyinlerinde zararlı değişikliklere yol açarak hafıza ve öğrenme yetilerini olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, 2.45 GHz frekansındaki mikrodalga radyasyonu, kaspaz-3'ü tetikleyerek oksidatif ve nitrozatif strese neden olmuş ve hipokampal nöronal ve nöronal olmayan apoptoza yol açmıştır (Shahin et al., 2015). RF alanların biyolojik sistemler üzerindeki etkileri, özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla merkezi sinir sistemine ek olarak, DNA tek ve çift zincirli kırılmalarına neden olabilir ve bu da kanserin ilerleme riskini artırabilir. Yoğunluk, maruz kalma süresi ve EMA'nın operasyonel frekansı, biyolojik etkilerin (olumlu, olumsuz veya nötr) belirleyici faktörleri arasında yer almaktadır. Şu anda insanların tüm EMA'lardan tamamen kaçınması mümkün olmasa da potansiyel biyolojik risklerin farkında olmaları önemlidir. Ayrıca, RF alan maruziyetinin üreme endokrin hormonlarını, embriyonik gelişimi, gonadal fonksiyonları, gebeliği ve fetal ilerlemeyi etkilediği gözlemlenmiştir (Gye & Park, 2012). Bunun yanı sıra, biyolojik

sistemin merkezi sinir sistemi, özellikle hipokampüs, RF alanlara karşı en duyarlı ve savunmasız bölgelerden biri olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak, bu EMA'ların biyolojik etkilerinin incelenmesi, günümüzde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu alanlar, güç yoğunluklarına, çalışma frekanslarına ve maruz kalma sürelerine büyük ölçüde bağlı olarak pozitif, negatif ve nötr etkiler gösterdiği anlaşılmaktadır. Tıbbi teknolojilerdeki ilerlemelerle birlikte bu alanlar, erken evre tümörlerin tedavisi ve tespiti açısından önemli bir rol oynamış olsa da insan vücudundaki sinyallerin iletiminde kritik bir rol oynayan nörotransmiterler de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir. Bu bağlamda, EMA kaynaklı nörotransmiter hasarları, vücut fonksiyonu için hayati öneme sahip olan sinyal iletim süreçlerinde gecikmelere yol açabilir (Mumtaz et al., 2022). Hem doğal hem de yapay EM alanlar çevremizde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu nedenle, insan sağlığını korumak amacıyla etkili koruyucu tekniklerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, yeni yaklaşımlar ve çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak, olumlu etkilerin en üst düzeye çıkarılması ve zararlı etkilerin minimize edilmesi amacıyla ilişkili güvenlik standartlarının belirlenmesi için daha fazla deneysel değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Arslan, N. (2017). Radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkileri. Nucl Med Semin, 3, 178-183.

Banik, S., Bandyopadhyay, S., & Ganguly, S. (2003). Bioeffects of microwave—a brief review. Bioresource technology, 87(2), 155-159.

Butković, I., Vince, S., Lojkić, M., et al. (2024). Effects of 5G radiofrequency electromagnetic radiation on indicators of vitality and DNA integrity of in vitro exposed boar semen. Theriogenology, 230, 243-249.

Chen, C., Ma, Q., Liu, C., Deng, P., Zhu, G., Zhang, L., He, M., Lu, Y., Duan, W., & Pei, L. (2014). Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation impairs neurite outgrowth of embryonic neural stem cells. Scientific reports, 4(1), 5103.

d'Ambrosio, G., Massa, R., Scarfi, M. R., & Zeni, O. (2002). Cytogenetic damage in human lymphocytes following GMSK phase modulated microwave exposure. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association, 23(1), 7-13.

Davies, A. M., Weinberg, U., & Palti, Y. (2013). Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. Annals of the New York Academy of Sciences, 1291(1), 86-95.

de Groot, M. W., van Kleef, R. G., de Groot, A., & Westerink, R. H. (2016). In vitro developmental neurotoxicity following chronic exposure to 50 Hz extremely low-frequency electromagnetic fields in primary rat cortical cultures. Toxicological Sciences, 149(2), 433-440.

Delle Monache, S., Alessandro, R., Iorio, R., Gualtieri, G., & Colonna, R. (2008). Extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMFs) induce in vitro angiogenesis process in human endothelial cells. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association, 29(8), 640-648.

Diem, E., Schwarz, C., Adlkofer, F., Jahn, O., & Rüdiger, H. (2005). Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 583(2), 178-183.

Gye, M. C., & Park, C. J. (2012). Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. Clinical and experimental reproductive medicine, 39(1), 1.

Hao, Y., Li, W., Wang, H., Zhang, J., Wang, H., Dong, J., Yao, B., Xu, X., Zhao, L., & Peng, R. (2022). Microwave radiation induces neuronal autophagy through miR-30a-5p/AMPKα2 signal pathway. Bioscience Reports, 42(4), BSR20212584.

Huang, Z., Ito, M., Zhang, S., Toda, T., Takeda, J.-i., Ogi, T., & Ohno, K. (2023). Extremely low-frequency electromagnetic field induces acetylation of heat shock proteins and enhances protein folding. Ecotoxicology and Environmental Safety, 264, 115482.

Ivancsits, S., Diem, E., Pilger, A., Rüdiger, H. W., & Jahn, O. (2002). Induction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 519(1-2), 1-13.

Kim, E. H., Song, H. S., Yoo, S. H., & Yoon, M. (2016). Tumor treating fields inhibit glioblastoma cell migration, invasion and angiogenesis. Oncotarget, 7(40), 65125.

Lee, K. Y., Kim, B. C., Han, N. K., Lee, Y. S., Kim, T., Yun, J. H., Kim, N., Pack, J. K., & Lee, J. S. (2011). Effects of combined radiofrequency radiation exposure on the cell cycle and its regulatory proteins. Bioelectromagnetics, 32(3), 169-178.

Luukkonen, J., Hakulinen, P., Mäki-Paakkanen, J., Juutilainen, J., & Naarala, J. (2009). Enhancement of chemically induced reactive oxygen species

production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 662(1-2), 54-58.

Mumtaz, S., Rana, J. N., Choi, E. H., & Han, I. (2022). Microwave radiation and the brain: Mechanisms, current status, and future prospects. International journal of molecular sciences, 23(16), 9288.

Okoniewski, M., & Stuchly, M. A. (2002). A study of the handset antenna and human body interaction. IEEE transactions on microwave theory and techniques, 44(10), 1855-1864.

Oruç, S., Delen, K., Yardım, A., Aral, B. S., Kuzay, D., Seymen, C. M., & Kaplanoğlu, G. T. (2023). Effects of 2600 Mhz Radiofrequency Radiation and Melatonin on Skin and Liver Tissue Hydroxyprolin Levels of Male Rats. Gazi Medical Journal, 34(2).

Polaniak, R., Bułdak, R. J., Karoń, M., Birkner, K., Kukla, M., Żwirska-Korczala, K., & Birkner, E. (2010). Influence of an extremely low frequency magnetic field (ELF-EMF) on antioxidative vitamin E properties in AT478 murine squamous cell carcinoma culture in vitro. International journal of toxicology, 29(2), 221-230.

Senturk, F., Cakmak, S., Kocum, I. C., Gumusderelioglu, M., & Ozturk, G. G. (2022). Effects of radiofrequency exposure on in vitro blood-brain barrier permeability in the presence of magnetic nanoparticles. Biochemical and Biophysical Research Communications, 597, 91-97.

Shahin, S., Banerjee, S., Singh, S. P., & Chaturvedi, C. M. (2015). 2.45 GHz microwave radiation impairs learning and spatial memory via oxidative/nitrosative stress induced p53-dependent/independent hippocampal apoptosis: molecular basis and underlying mechanism. Toxicological Sciences, 148(2), 380-399.

Song, K., Im, S. H., Yoon, Y. J., Kim, H. M., Lee, H. J., & Park, G. S. (2018). A 60 Hz uniform electromagnetic field promotes human cell proliferation by decreasing intracellular reactive oxygen species levels. PloS one, 13(7), e0199753.

Von Niederhäusern, N., Ducray, A., Zielinski, J., Murbach, M., & Mevissen, M. (2019). Effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on neuronal differentiation and mitochondrial function in SH-SY5Y cells. Toxicology in Vitro, 61, 104609.

Wertheimer, N., & Leeper, E. (1979). Electrical wiring configurations and childhood cancer. American journal of epidemiology, 109(3), 273-284.

Wolf, F. I., Torsello, A., Tedesco, B., Fasanella, S., Boninsegna, A., D'Ascenzo, M., Grassi, C., Azzena, G. B., & Cittadini, A. (2005). 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of a redox

mechanism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1743(1-2), 120-129.

Xu, S., Chen, G., Chen, C., Sun, C., Zhang, D., Murbach, M., Kuster, N., Zeng, Q., & Xu, Z. (2013). Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions. PloS one, 8(1), e54906.

Yan, J., Dong, L., Zhang, B., & Qi, N. (2010). Effects of extremely low-frequency magnetic field on growth and differentiation of human mesenchymal stem cells. Electromagnetic Biology and Medicine, 29(4), 165-176.

Yao, K., Wang, K. J., Sun, Z. H., Tan, J., Xu, W., Zhu, L. J., & Lu, D. Q. (2004). Low power microwave radiation inhibits the proliferation of rabbit lens epithelial cells by upregulating P27Kip1 expression. Mol Vis, 10(25), 138-143.

Yao, K., Wu, W., Wang, K., Ni, S., Ye, P., Yu, Y., Ye, J., & Sun, L. (2008). Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells. Molecular Vision, 14, 964.

Zhang, D., Xu, Z., Chiang, H., Lu, D., & Zeng, Q. (2006). Effects of GSM 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields on DNA damage in Chinese hamster lung cells. Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine], 40(3), 149-152.

Zhang, M., Li, X., Bai, L., Uchida, K., Bai, W., Wu, B., Xu, W., Zhu, H., & Huang, H. (2013). Effects of low frequency electromagnetic field on proliferation of human epidermal stem cells: An in vitro study. Bioelectromagnetics, 34(1), 74-80.

Zhao, L., Yang, Y.-F., Gao, Y.-B., Wang, S.-M., Wang, L.-F., Zuo, H.-Y., Dong, J., Xu, X.-P., Su, Z.-T., & Zhou, H.-M. (2014). Upregulation of HIF-1α via activation of ERK and PI3K pathway mediated protective response to microwave-induced mitochondrial injury in neuron-like cells. Molecular neurobiology, 50, 1024-1034.

Zotti-Martelli, L., Peccatori, M., Maggini, V., Ballardin, M., & Barale, R. (2005). Individual responsiveness to induction of micronuclei in human lymphocytes after exposure in vitro to 1800-MHz microwave radiation. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 582(1-2), 42-52.

Zotti-Martelli, L., Peccatori, M., Scarpato, R., & Migliore, L. (2000). Induction of micronuclei in human lymphocytes exposed in vitro to microwave radiation. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 472(1-2), 51-58.

GÜNÜMÜZ ULUSLARARASI VE ULUSAL İYONLAŞTIRICI OLMAYAN ELEKTROMANYETİK ALAN STANDARTLARI, DÜNYA VE TÜRKİYE BU KONUDA NELER YAPIYOR?

Gül Bayramiye ÖZMEN

- Kurum Bilgisi: Gazi Üniversitesi İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Uygulama ve Araştırma Merkezi (GİRKUM), Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-5649-9950
- Mail: gulozmen@gazi.edu.tr

Bahriye SIRAV ARAL

- Kurum Bilgisi: Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6003-6556
- Mail: bahriyes@gazi.edu.tr

ELEKTROMANYETİK ALANLAR

Elektromanyetik alanlar, sadece doğanın kendisinin oluşturduğu alanlardan değil insan yapımı kaynaklardan da köken alır. Dünya'nın manyetik alanı, atmosferde meydana gelen elektriksel olaylar ve kozmik kaynaklardan gelen radyasyon gibi unsurlardan oluşurken, yapay elektromanyetik alanlar insanların teknolojik gelişmelerle ürettiği cihazlardan yayılır. Dünya'nın kendi manyetik alanı, yüzeyde yaklaşık 25 - 65 μT (mikroTesla) değerlerinde değişirken, Atmosferdeki yıldırımlar sırasında oluşan elektrik alan ise 3 - 30 kV/m (kilovolt/metre) seviyelerine ulaşabilir. Ayrıca, bazı canlı organizmalar doğal manyetik alanları algılayarak yön bulmada kullanabilir.

Yapay elektromanyetik alanlar radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları, mikrodalga fırınlar, yüksek gerilim hatları ve tıbbi cihazlar gibi teknolojik sistemlerden yayılan alanlardır. Bu alanlar, düşük frekanslı elektrik ve manyetik alanlardan yüksek frekanslı Radyofrekans Elektromanyetik Alanlara (RF EMA) kadar geniş bir spektrumda yer almaktadır.

Radyofrekans Elektromanyetik Alanlar (RF EMA); elektromanyetik spektrumun 100 kHz-300 GHz aralığını oluşturmaktadır. Bu alanlar; cep telefonları, baz istasyonları, radyo ve televizyon vericileri, radarlar, kablosuz internet sistemleri ve 5G gibi çeşitli kaynaklarla günlük hayatta karşımıza çıkmaktadır. RF alanlar genellikle V/m (Volt/metre), W/m^2 (Watt/metre kare) veya W/kg (Watt/kilogram) olarak ölçülmektedir.

Oldukça Düşük Frekans (ELF) alanlar ise elektromanyetik spektrumun 0 – 300 Hz bölgesinde yer almaktadır. Günlük hayatta karşımıza çıkan ELF kaynakları; trafolar, yüksek gerilim hatları, ev ve iş yerlerinde kullanılan ve elektrikle beslenen cihaz ve sistemler olarak gösterilebilir. Ülkemizdeki elektrik şebekelerinde kullanılan 50 Hz frekansı bu aralığa girmektedir. ABD, Japonya gibi ülkeler 60 Hz frekansı kullanılmaktadır. Elektrik alan bileşeni Volt/metre (V/m) olarak ölçülür. Manyetik alan bileşeni ise amper/metre (A/m) olarak, manyetik akı yoğunluğu da tesla (T) veya gauss (G) olarak ölçülmektedir.

Teknolojideki gelişmelerin sonucu olarak elektromanyetik dalgaların kullanımı her geçen gün artmakta ve günlük yaşamda doğada bulunanın çok üstündeki seviyelerde elektromanyetik alanlara maruz kalınmaktadır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan cep telefonları, baz istasyonları ve kablosuz iletişim kaynaklı elektromanyetik alanların insan sağlığına

etkileri konusunda yapılan çok sayıda araştırma sonucunda kamuoyunun konuya duyarlılığı da hızla artmıştır.

Maruziyet sınır değerleri belirlenirken iki ayrı grup için ayrı ayrı belirlenmektedir: "Çalışanlarla ilgili / kontrollü maruziyetlerle ilgili sınır değerler" ve "Genel halk / kontrolsüz maruziyetlerle ilgili sınır değerler".

"*Mesleki ve kontrollü maruziyet: Çalışanın maruziyetin farkında olduğu ve maruziyeti kontrol edebileceği durumları kapsamaktadır.*

Genel halk ve kontrolsüz maruziyet: Genel halk maruziyeti ile iş nedeniyle maruz kalınan ve fakat maruziyetin tam olarak farkında olunmadığı ve kontrol edilemediği durumlar için belirlenen sınır değerlerdir. Ülkeler maruziyet sınırlarını giderek aşağı çekme eğilimindedirler."

Bu bölümde; genel halkın, ortamdaki tüm vücut için maruz kaldığı elektromanyetik alanların limit değerlerinin oluşturulabilmesi için ülkemiz ve dünyadaki çeşitli ülkelerdeki kullanılan standartlar ve limit değerler verilmiştir. İş sağlığı ve güvenliği kapsamında çalışanların maruziyet seviyeleriyle ilgili herhangi bir değerlendirme bulunmamaktadır.

DÜNYADA EMA ALANINDA ÇALIŞMALAR YAPAN BAŞLICA KURULUŞLAR

1. ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection- Uluslararası İyonlaştırmayan Radyasyondan Koruma Komisyonu):

ICNIRP; 1992 yılında Uluslararası Radyasyondan Korunma Derneği'nin (International Radiation Protection Association-IRPA), İyonize Olmayan Radyasyon Komitesi'nin (International Non-Ionizing Radiation Committee-INIRC) devamı niteliğinde bağımsız bir komisyon olarak kuruldu. İnsanları iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun zararlarından korumayı amaçlayan bir kuruluştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) tarafından yasal olarak tanınmaktadır. Avrupa komisyonu ICNIRP'ye danışmaktadır. Dünya çapında iyonlaştırıcı olmayan radyasyon korumasıyla ilgili çalışan kuruluşla işbirliği yapmaktadır.

2020 yılında yayınlanan "ICNIRP Guidelines for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (100 kHz to 300 GHz)" kılavuzunda yer alan EMA maruziyet sınır değerlerini bir çok ülke kullanmaktadır (ICNIRP, 2020). https//www.icnirp.org

2. WHO (World Health Organization- Dünya Sağlık Örgütü):

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toplum sağlığını korumak amacıyla 1996 yılında "***Uluslararası EMF Projesi"***ni başlatmıştır. Proje, 0 - 300 GHz frekans aralığındaki statik ve zamanla değişen elektrik ve manyetik alanlara maruz kalmanın sağlık ve çevre üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. 50'den fazla ülke projeye katılmıştır. Kapsamlı bir literatür çalışması ve veri içerdiği için oluşmuş farklı standartların uyumlaştırılması, ülkelerin kendi maruziyet limitlerini belirlemek için yol gösterici olması açısından oldukça önemlidir.

3. IARC (International Agency for Research on Cancer- Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı):

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bünyesinde çalışan bir kuruluştur. **"IARC Monographs On The Evaluatıon Of Carcinogenic Risks To Humans, Volume 80: Non-Ionizing Radiation**, **Part 1:Static And Extremely Low-Frequency(ELF) Electric And Magnetic Fields** "2002 yılında yayınladığı raporunda ELF frekanslı manyetik alanları insanlar için muhtemelen kanserojen olarak değerlendirmiş ve 2001 yılında Grup 2B olarak tanımladığını duyurmuştur.

"Statik elektrik ve manyetik alanlar ve ELF frekanslı elektrik alanları insanlar için kanserojenlikleri açısından sınıflandırılamaz" olarak değerlendirerek Grup 3 olarak sınıflandırmıştır.

IARC, 2011 yılında yayınladığı **"IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 102: Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields"** raporunda, 2 yıl süren İnterphone çalışmasına dayanarak çalışmaya katılan kişilerde telefon kullanımı sonucu glioma ve akustik nöroma artışı gözlenmiştir. Radyofrekans (RF) elektromanyetik alanlarını "muhtemelen kanserojen" (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır (IARC, 2011). 2011 yılında, Dunya Sağlık Orgutu (WHO) ve Uluslararası KanserAraştırmaları Ajansı (IARC) kablosuz telefon kullanımına bağlı "Glioma" riskinin artmasına dayanarak "(WHO / IARC Basın Acıklaması 208 31 Mayıs, 2011) elektromanyetik alanları"muhtemel kanserojen" (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır.

4. IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers- Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü):

Elektrik, elektronik ve ilgili alanlarda standartlar geliştiren bir kuruluştur. IEEE, EMA ile ilgili **"IEEE C95.1-2019 Standard for Safety**

Levels with Respect to Human Exposure to Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields (0 Hz to 300 GHz)" standardını yayınlamıştır. Bu standart, özellikle ABD ve birçok ülkede referans alınmaktadır (IEEE, 2019).

5. ILO (International Labour Office- Uluslararası Çalışma Örgütü):

Birleşmiş Milletler'in (BM) bir kuruluşu olan ILO, Cenevre merkezli olup, iş sağlığı ve güvenliği alanında çalışmalar yürütür. Özellikle iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyona mesleki maruziyet konusunda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile yakın iş birliği içindedir.

6. ITU (International Telecommunications Union- Uluslararası Telekomünikasyon Birliği):

ITU, bilgi ve iletişim teknolojileri konularında lider BM kuruluşudur. Hükümetler ve özel sektör için ağlar ve hizmetler geliştirmede küresel bir odak noktasıdır. ITU'nun üç sektörü (ITU-T, ITU-R ve ITU-D), WHO'nun Elektromanyetik Alanlar (EMF) Projesi'ne katkıda bulunmuştur. Özellikle ITU-T, radyofrekans alanları ve temel güvenlik ilkeleri belgelerine geri bildirim sağlamıştır. WHO, ITU'nun düzenlediği çeşitli toplantılara katılarak elektromanyetik alanların insan sağlığı üzerindeki etkileri konusunda stratejiler geliştirilmesine destek vermiştir.

7. CEN (European Committee for Standardization) ve CENELEC (European Committee for Electrotechnical Standardization):

CENELEC, Avrupa Birliği ülkeleri ve EFTA (Avrupa Serbest Ticaret Birliği) üyesi ülkelerin elektroteknik alanında standartlar geliştirmek üzere bir araya geldiği bir kuruluştur. CENELEC, elektromanyetik alanlar, elektrikli cihazlar ve ilgili teknolojilerle ilgili standartlar hazırlayarak, Avrupa genelinde uyumlaştırılmış bir standartlar sistemi oluşturmayı amaçlar. Şu anda Türkiye'de de oldukça yaygın olarak kullanılan TS EN 50413 standardı, elektromanyetik alanların ölçümü ve değerlendirilmesi için Avrupa genelinde kabul görmüş bir standarttır. CENELEC tarafından hazırlanmış olup, Türkiye'de TSE tarafından uyumlaştırılmıştır. Bu standart, elektromanyetik alanların güvenli bir şekilde yönetilmesi ve insan sağlığının korunması amacıyla önemli bir rol oynar.

CEN; CENELEC'in alanının dışında kalan (elektrik ve elektronik dışındaki alanlarda) örneğin, makine, inşaat, çevre gibi alanlarda Avrupa standartlarını geliştirir.

8. FCC (Federal Communications Commission- Federal İletişim Kurulu):

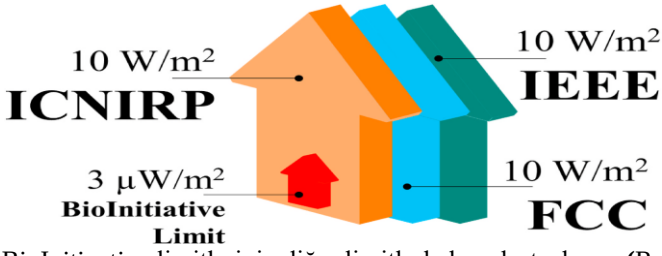
FCC, ABD'nin eyaletler arası ve uluslararası radyo, televizyon, tel, uydu ve kablo iletişimini denetleyen bağımsız bir devlet kurumudur. FCC, iletişim altyapısının çevresel etkilerini değerlendirme, RF emisyonlarının insan sağlığı üzerindeki etkilerini düzenleme ve bu konularda uyum sağlama süreçlerinde merkezi bir rol oynar. Bu düzenlemeler, hem çevrenin korunmasını hem de insan sağlığının güvence altına alınmasını amaçlar. FCC, 2019 ve 2020 yıllarında radyofrekans EMA maruziyet sınırlarını belirlemiştir (FCC, 2019,2020).

9. EU (European Union-Avrupa Birliği)

Avrupa Birliği (AB); üye ülkeleri arasında elektromanyetik alan limitleriyle ilgili direktifler yayınlar. AB, 2013/35/EU direktifi ile çalışanların; 1999/519/EC tavsiye kararı ile halkın maruziyet limitlerini ICNIRP limitlerini baz alarak yayınlamıştır. Üye ülkeler doğrudan bu direktifi uygulayabilecekleri gibi kendi ülkelerine ait daha düşük limit değerler belirleyebilmektedir.

10. BioInitiative

Bir grup bağımsız bilim insanı tarafından hazırlanan raporlarla ICNIRP, IEEE ve FCC gibi kural koyucuların oluşturduğu limit değerlerin yüksek olduğunu olması gereken limit değerlerin çok daha düşük olması gerektiğini savunan bir oluşumdur.



Şekil 1. BioInitiative limitlerinin diğer limitlerle karşılaştırılması **(**Ramirez ve ark., 2024)

Şekil 1. üzerinde görülen ve Tablo 2.'de verilen değerlerle daha detaylı açıklanan limit değerler için 2-300 GHz aralığında ICNIRP, IEEE,FCC hatta AB'nin güç yoğunluğu 10 W/m^2 iken BioInitiative limiti 3µW/m^2'dir. Aradaki farkın büyüklüğünde BioInitiative limitlerini belirleyen BioInitiative Çalışma Grubu'nun İhtiyat İlkesi yaklaşımını uyguladığı görülmektedir.

Tablo 1. Uluslararası kuruluşların 0-300 Hz ELF frekanslarına ait maruziyet limit değerleri

Kuruluş	Frekans Aralıkları	Elektrik Alan Şiddeti E (kV/m) (50 Hz için)	Manyetik Akı Yoğunluğu B (mT)	Manyetik Alan Şiddeti H (A/m)
ICNIRP (2010)	25 Hz–300 Hz	5kV/m ($5.\ 10^2$ /f)	1	800
IEEE (2019)	0-300 Hz	5kV/m	0,904	719
Avrupa Birliği Konseyi (Council Recommendation 1999/519/EC)	0,025-0,8 kHz (250/f)	5kV/m (250/f)	0,1 (5/f)	80 (4/f)
BioInitiative	0-300 Hz	-	0,01 μT	-
Çevre Bak (2010)	0,025-0,8 kHz (750/f)	15 kV/m	0,2 (10/f)	160 (8/f)

Tablo 2. Uluslararası kuruluşların Radyofrekanslara ait maruziyet limit değerleri

Kuruluş	Frekans	E-Elektrik Alan Şiddeti (V/m)	H-Manyetik Alan Şiddeti (A/m)	Güç Yoğunluğu (W/m^2)	Tüm Vücut SAR (W/kg)
ICNIRP (2020)	400-2000 MHz	$1{,}375.f_M^{0.5}$	$0{,}0037.f_M^{0.5}$	$f_M/200$	0,08
	900/1800 MHz	41,25/58,34	0,11/0,16	4,5/9	
	2-300 GHz	-	-	10	
IEEE (2019)	900/1800MHz	-	-	4,5/9	0,08
	400-2000 MHz	-	-	$f_M/200$	
	2-300 GHz	-		10	
FCC	0,3MHz-100GHz	-	-	10	0,08
Avrupa Birliği Konseyi (Council Recommendation 1999/519/EC)	900/1800MHz	41,25/58,34	0,11/0,16	4,5/9	0,08
	400-2 000 MHz	1,375 $f^{1/2}$	0,0037 $f^{1/2}$	f/200	
	2-300 GHz	61	0,16	10	
BioInitivative	2-300 GHz	-	-	3μW/m^2	
	900/1800MHz	0.0336	-	-	

BTK (2018) Ortam limit değerleri	900/1800MHz	28,8/40,73	-	-	-
	790-2000 MHz	$0,96f^{½}$	-	-	
	2000-94000 MHz	42,93	-	-	
Çevre ve Orman Bakanlığı (2010)	400-2000 MHz	$1,375.f^{1/2}$	$0,0037.f^{1/2}$	f/200	-
	900/1800 MHz	41,25/58,34	0,11/0,16	4,5/9	
	2-300 GHz	61	0,16	10	

TÜRKİYE'DE EMA ALANINDA ÇALIŞMALAR YAPAN KURULUŞLAR VE STANDARTLAR

Çevre ve Orman Bakanlığı (Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı)

1983 tarihli ve 2872 sayılı Çevre Kanununu ve 4856 sayılı Çevre ve Orman Bakanlığı Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanuna dayanılarak ***"İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Olumsuz Etkilerinden Çevre ve Halkın Sağlığının Korunmasına Yönelik Alınması Gereken Tedbirlere İlişkin Yönetmelik"*** 2010 yılında yürürlüğe girmiştir(Çevre, 2010). Türkiye'de ELF frekansları için uygulanabilecek mevzuatta yer alan tek resmi belge bu yönetmeliktir. 12 Temmuz 1999 AB Konsey Tavsiyesi (1999/519/EC) Limit değerleri 2010 yılındaki yönetmelikte kullanılarak Tablo 3'te verilmiştir. Bakanlığın ismi 2021 yılında *"Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı"* olarak değiştirilmiştir.

Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu

2008 yılında yayınlanan 5809 sayılı Elektronik Haberleşme Kanununa (Ulaştırma ve Alt Yapı Bakanlığı, 2008) dayanılarak 2011 yılında *"Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddetinin Uluslararası Standartlara Göre Maruziyet Limit Değerlerinin Belirlenmesi, Kontrolü Ve Denetimi Hakkında Yönetmelik''* yayınlanmıştır. 17.04.2018 yılında ismi **"Elektronik Haberleşme Cihazları Güvenlik Sertifikası Yönetmeliği"** olarak değiştirilen bu yönetmelik halen geçerliliğini sürdürmektedir (BTK, 2018) . Yönetmeliğin uygulanmasından **Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu (BTK)** Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurulu, sorumludur. Baz istasyonlarının güvenlik mesafelerini belirlemeye dayalı kurallar tanımlanmıştır.

Yönetmelikte; "Elektromanyetik alan şiddeti limit değerlerinin belirlenmesinde, insan ve çevre sağlığı dikkate alınarak uluslararası kuruluşlardan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü (Institute of Electrical and Electronics Engineering-IEEE) ve Uluslararası İyonlaştırmayan Radyasyondan Koruma Komisyonunun (ICNIRP)'nin belirlediği limit değerlerin altında bir limit değer ihtiyatlılık ilkesi göz önünde bulundurulur." İbaresi yer almaktadır. Yönetmelik kapsamında "*İhtiyatlılık ilkesi"* çerçevesinde, ICNIRP'nin belirlediği limit değerlerin %70'i limit değer olarak kabul edilmiştir ve Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Referans Sınırlamalar (0 Hz-300 GHz) (Çevre Bak., 2010)

Frekans	**E-Elektrik Alan Şiddeti (V/m)**	**H-Manyetik Alan Şiddeti (A/m)**	**B-Manyetik Akı Yoğunluğu (µT)**	**Eşdeğer Düzlem Dalga Güç Yoğunluğu (W/m^2)**
0-1 Hz	-	32 000	40 000	-
1-8 Hz	10 000	$32\,000/f^2$	$40\,000/f^2$	-
8-25 Hz	10 000	4 000/f	5 000/f	-
0,025-0,8 kHz	250/f	8/f	10/f	-
0,8kHz-3 kHz	250/f	5	6,25	-
3-150 kHz	87	5	6,25	-
0,15-1 MHz	87	0,73/f	0,92/f	-
1-10 MHz	$87/f^{1/2}$	0,73/f	0,92/f	-
10-400 MHz	28	0,073	0,092	2
400-2000 MHz	$1{,}375.f^{1/2}$	$0{,}0037f^{1/2}$	$0{,}0046f^{1/2}$	f/200
2-300 GHz	61	0,16	0,20	10

Tablo 4. Ortam ve tek cihaz için belirlenen elektrik alan şiddeti limit değerleri (BTK, 2018)

Frekans Aralığı (MHz)	**E-alan şiddeti (V/m)**	
	Tek Cihaz Limit Değeri	**Ortam Limit Değeri**
0,010-0,15	19,3	65,25
0,15-1	19,3	65,25
1-10	$19{,}3/f^{½}$	$65{,}25/ f^{½}$
10-400	6,2	21

400-789	$0,305f^{½}$	$1,03f^{½}$
790-2000	$0,275f^{½}$	$0,96f^{½}$
2 000-94 000	12,3	42,93

Gazi Üniversitesi İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma, Uygulama ve Araştırma Merkezi (GİRKUM)

25 OCAK 2005 Tarihli Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Onayı ve 22 Temmuz 2005 Tarihli resmi Gazetede Yayınlanan Yönetmelik ile Gazi Non - İyonizan Radyasyondan Korunma (GNRK) Merkezi adı ile çalışma hayatına başlamıştır. 29 Ocak 2021 tarih ve 31379 sayılı resmi gazetede yayınlanan yönetmelik ile ***"Gazi Üniversitesi İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma, Uygulama ve Araştırma Merkezi (GİRKUM)"*** olarak çalışmalarına devam eden Merkez kuruluşundan bugüne kadar Elektromanyetik (EM) Alanların ölçümü, ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi üzerine **Oldukça Düşük Frekans (ELF) ve Radyofrekans** bandında çalışmalar ve araştırmalar yapmaktadır.

GİRKUM; Radyofrekans Limit Değeri olarak "İhtiyat İlkesi" gereği ICNIRP limitlerinin %10'unu kullanmaktadır. ELF limit değeri olarak çocuklardaki lösemi artışına neden olduğu gerekçesiyle Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) çalışmalarına dayanarak 3 mG (miligauss) değerini kabul etmiştir.

GİRKUM; Gazi Üniversitesi Merkez Yerleşke, Emniyet Mah. Abant Sokak Toki C Blok 3. Kat, Oda No: 304-305 Yenimahalle/ ANKARA adresinde çalışmalarını yürütmektedir. https://girkum.gazi.edu.tr/

Tablo 5. Bazı ülkelere ait 50 Hz/900 MHz /1800 MHz limit değerlerin karşılaştırılması

ÜLKE	LİMİT DEĞERLER						REFERANSLAR
	50 Hz E (kV/m)	50 Hz B (µT)	900 MHz E (V/m)	1800 MHz E (V/m)	Tüm Vücut SAR (W/kg)	Güç Yoğunluğu (W/m^2)	
Almanya	5	200	41,25	58,34	0,08	4,5/9	https://www.bfs.de/EN/topics/emf/lff/protection/limit-values/limit-values_node.html https://www.bmuv.de/fileadmin/Daten_BMU/Download_PDF/Luft/26_bimschv_en_bf.pdf https://www.dguv.de/ifa/fachinfos/strahlung/elektromagnetische-felder/vorschriften-grenzwerte-und-veroeffentlichungen/index-2.jsp
Amerika	-	-	47,6	61,4	0,08	6 / 10	60 Hz frekansı kullanılmaktadır. https://www.ecfr.gov/current/title-47/chapter-I/subchapter-A/part-1/subpart-I/section-1.1310 30-300 MHz: 27,5 V/m
Avustralya	-	-	41.25	58,34	0,08	4,5/9	2 GHz'e kadar yasal düzenlemeler mevcut. http://arpansa.gov.au/sites/default/files/rps_s-1.pdf https://www.arpansa.gov.au/regulation-and-licensing/regulatory-publications/radiation-protection-series/codes-and-standards

Avusturya	5	100	41.25	58,34	0,08	4,5/9	VORNORM ÖVE/ÖNORM E 8850:2006-02-01 Electric, magnetic and electromagnetic fields in the frequency range from 0 Hz to 300 GHz - Restrictions on human exposure Elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder im Frequenzbereich von 0 Hz bis 300 GHz - Beschränkung der Exposition von Personen https://shop.ove.at/de/product/vornorm-ve-norm-e-8850-2006-02-01
Belçika	Valonya :5	Brüksel:0,4 Flandre:10 Valonya:100	Brüksel:6 Flandre:3 Valonya:3	Brüksel:8,5 Flandre:4,24 Valonya:3	-		Brüksel: "Arrêté du Gouvernement de la Région de Bruxelles-Capitale modifiant certaines dispositions en matière d'exploitation et de contrôle d'antennes émettrices d'ondes électromagnétiques" https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2014040317&table_name=loi Flandre: VLAREM II, Order of the Flemish Government of 1 June 1995 concerning General and Sectoral provisions relating to Environmental Safety Publication date: 1 June 1995 https://navigator.emis.vito.be/detail?woId=263&woLang=en Valonya: Décret relatif à la protection contre les éventuels effets nocifs et nuisances provoqués par les rayonnements non ionisants générés par des antennes émettrices stationnaires https://wallex.wallonie.be/eli/loi-decret/2009/04/03/2009201985/2009/05/16?doc=14217&rev=14794-14167
Brezilya			41,25	58,34	0,08	4,5/9	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/L11934.htm The law establishes the limits (following ICNIRP / WHO) and determines that Anatel will provide regulation on procedures of measurements the rules to license radiocommunication stations.
Bulgaristan			6,14	6,14	-	0,1/ 0,1	https://lex.bg/bg/laws/ldoc/-551794688 Ordinance № 9 of 14 March 1991 - TLVs for Electromagnetic Radiation in Residential Areas and for Determining Safety Zones Around Electromagnetic Sources, State gazette No. 35/1991; Changes in State gazette No.8, 2002.

Danimarka			41,25	58,34	0,08	4,5/9	1999/519/EC: Council Recommendation of 12 July 1999 on the limitation of exposure of the general public to electromagnetic fields (0 Hz to 300 GHz) (OJ L 199 30.07.1999, p. 59, ELI: **http://data.europa.eu/eli/reco/1999/519/oj**)
Finlandiya			41,4	58,55	0,08	4,5/9	Sosiaali- ja terveysministeriön asetus ionisoimattoman säteilyn väestölle aiheuttaman altistumisen rajoittamisesta (294/2002) Publication date: 4 April 2002 Notes: Issued by the Ministry of Social Affairs and Health Link: http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2002/20020294
Fransa			41,25	58,34	0,08	4,5/9	https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030212642 https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000226401/
Güney Afrika			41.25	58,34	0,08	4,5/9	ICNIRP limitlerini kullanmaktadır.
İngiltere	9	360	41,25	58,34	0,08	4,5/9	chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63d7a5d3d3bf7f25213352e8/JSP_392_Chp_35_web_version.pdf https://www.gov.uk/government/publications/jsp-392-radiation-safety-handbook-volume-2 Electromagnetic Fields 0 Hz – 300 GHz (Including Radio Frequency Radiations) JSP 392 Pt.2 Chapter 35 (V1.1 Dec 2020)

İran			41,25	58,34	-	4,5/9	Non Ionizing Radiation- Exposure Limits (National Standard, in Persian Language), https://www.aeoi.org.ir
İsviçre			41,25	58,34	0,08		2-300 GHz: 61 V/m Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung (NISV) vom 23. Dezember 1999 (Stand am 1. November 2023) 814.710 https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2000/38/de
İtalya	5	100	6	6		0,1	DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 8 luglio 2003 Fissazione dei limiti di esposizione, dei valori di attenzione e degli obiettivi di qualita' per la protezione della popolazione dalle esposizioni ai campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete (50 Hz) generati dagli elettrodotti. (GU Serie Generale n.200 del 29-08-2003) https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2003/08/29/03A09749/sg
Japonya	3	200	47,55	61,4	0,08	6/12	Japonya'nın doğusunda 50 Hz kullanıldığı için limit 50 Hz içindir. Japonya'nın batısında 60 Hz kullanılmaktadır. https://www.tele.soumu.go.jp/j/sys/ele/medical/protect/index.htm guide2035_0604 PDF (www.tele.soumu.go.jp) chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.tele.soumu.go.jp/resource/j/material/dwn/guide2035_0604.pdf 1.5GHz－300GHz: 61,4 V/m SAR:10 W/m^2
Kanada			32,1	40,07	0,08		Safety Code 6 (3kHz-300 GHz) Limits Of Human Exposure To Radiofrequency Electromagnetic Energy In The Frequency Range From 3 kHz To 300 GHz Publication date: 2015 https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/health-risks-safety/limits-human-exposure-radiofrequency-electromagnetic-energy-range-3-300.html

Norveç			41,25	58,34	0,08	4,5/9	https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2016-12-16-1659 Regulations on Radiation Protection and Use of Radiation Publication date: 16 December 2016 https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-05-12-36 Act on Radiation Protection and Use of Radiation Publication date: 12 May 2000
Rusya	0,5	5 µT				1	Yaşam alanları, çocuk, okul öncesi, genel ve tıbbi kurumlar için sınır; konut dışı binalar için 10 µT, açık alanlardaki meskun alanlar için 20 µT, ıssız alanlar için 100 µT https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_71421/
Türkiye	15	200	28,8	40,73	-	-	(2018). *Elektronik Haberleşme Cihazları Güvenlik Sertifikası Yönetmeliği*.Türkiye Retrieved from https://mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14927&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5 Çevre, Ş. v. İ. D. B. (2010). *İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Olumsuz Etkilerinden Çevre Ve Halkın Sağlığının Korunmasına Yönelik Alınması Gereken Tedbirlere İlişkin Yönetmelik*. Türkiye: Resmi Gazete 27651 Retrieved from https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14134&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5

SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

EM alanların biyolojik ve sağlık üzerine son 30 yıldır yapılan çalışmalar bu alanlara maruziyetin yetişkinler ve çocuklarda çok sayıda sağlık ve biyolojik etkileri olduğunu göstermiştir. Lösemi ve lenfoma gibi çeşitli kanser türlerinin görülme sıklığında artış, kromozomal bozukluklar, davranış bozukluğu bunların başında gelen etkilerden bazılarıdır. Bu veriler EM alan maruziyeti için oluşturulan mevcut standartların yetersiz olduğunu göstermektedir.

Bu konuda yapılan araştırmalarda DNA'nın etkilendiği, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin arttığı, çocukların ve bebeklerin bu alanlardan bizlerden daha çok etkilendigi, çocuklarda dikkat eksikligi ve ögrenme güçlüğüne neden olduğuna dair bulgular Gazi Biyofizik ve GİRKUM tarafından dikkatle izlenen ve geleceğe yönelik maruziyet standartlarının oluşturulmasında göz önüne alınması gereken bulgulardandır.

Gerek ulusal gerekse uluslararası standartlar bu alanlara kısa süreli (akut) maruziyette vücutta oluşabilecek sıcaklık artışını göz önüne alarak belirlenmiş ve diğer sağlık etkilerini göz önüne alan standartlar ile uzun süreli (kronik) maruziyete ilişkin standartlar dünyada henüz oluşturulmamıştır. Yapılan deneysel çalışmalar kısa süreli maruziyette bir etki gözlenmese dahi maruziyetin uzaması sonucunda önemli etkilerin ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde yıllar boyunca bu alanlara maruz kalan kişilerde söz konusu alanların sağlık açısından ne etki yapacağı henüz bilinmemektedir. Kaldı ki standartların altındaki değerlerde dahi etki bulan çok sayıda çalışma mevcuttur.

Radyofrekans (RF) alanlarının biyolojik dokularla etkileşimi hem elektrik hem de manyetik alanlar yoluyla gerçekleşebilir. Yapılan çalışmalarda termal ve termal olmayan birçok etkileşim mekanizması üzerinde durulmuş, ancak limit değerlerinin altındaki radyasyon seviyelerinde herhangi birinin olumsuz sağlık etkilerine neden olduğu kanıtlanmamıştır (Challis, 2005).

Gün geçtikçe daha da hızlı bir iletişim kurmak adına mevcut baz istasyonlarına yeni 5G antenleri eklenecektir. Böylece de toplam maruziyet değerlerimiz artacağından ihtiyacımız olan güvenlik mesafeleri de artacaktır (Tyrakis, Theodorou, Kiouvrekis, Alexias, & Kappas, 2023).

Bugün birçok ülkede EM alanların ileride görülebilecek olası zararlarına karşın **"İhtiyat İlkesi"** kuralının uygulanması benimsenmiştir. Sağlığa ve çevreye ciddi veya geri dönüşümsüz hasarların olabileceği, bilimsel belirsizliklerin olduğu durumlarda korunmaya dair tüm önlemlerin alınması ilkesi "**İhtiyat İlkesi"** olarak kabul edilmiştir (Rio Deklerasyonu, 1992).

Tablo 5'te verilen ülkelerin 50 Hz, 900 MHz ve 1800 MHz frekanslarına ait Elektrik ve Manyetik alan limit değerleri tüm vücut SAR değerleri ve manyetik akı yoğunluğu değerleri karşılaştırılmıştır. Tablodaki ülkeler arasında en çok kullanılan limit değerler ICNIRP'yi işaret etmektedir. Ülkemiz de 2018 yılında güncellenen "*Elektronik Haberleşme Cihazları Güvenlik Sertifikası Yönetmeliği*"nde ICNIRP limitlerinin %70'ini sınır değer olarak kabul edildiği görülmektedir.

Çevre ve Orman Bakanlığının 2010 yılında çıkardığı "*İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Olumsuz Etkilerinden Çevre Ve Halkın Sağlığının Korunmasına Yönelik Alınması Gereken Tedbirlere İlişkin Yönetmelik"eklerinde yer alan tablolarla BTK'nın 2018 yılında güncellediği değerler için aynı frekansların farklı limit değerleri olduğu Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir. Ülkemiz için belirsizlik nedeni sayılabilecek bu ikiliğin de ortadan kaldırılması gerekmektedir.*

İçinde bulunduğu bilinçsiz tüketim çağı ile dünyanın kaynakları hızla tüketilmektedir. Kaynakların verimli kullanılarak daha yaşanabilir bir yaşam için teknoloji tabanlı "Akıllı şehirler" geliştirilmektedir. IoT (Internet of Things: Nesnelerin İnterneti), büyük veri, yapay zeka, 5G, yenilenebilir enerji, akıllı ulaşım sistemleri ile tasarlanan şehirler her geçen gün sayısını ve olanaklarını arttırmaya devam edecektir. Singapur, Barselona, Amsterdam gibi pek çok şehirde akıllı trafik yönetimi, akıllı enerji yönetimi, yeşil ulaşım vs. gibi yenilikler hayata geçirilmiştir. Türkiye'de de Ankara, İstanbul, İzmir gibi şehirlerde akıllı şehir projeleri uygulanmaktadır. Hayatımıza büyük avantajları olacak bu planlamaların çevredeki elektromanyetik kirliliği de arttıracağı su götürmez bir gerçektir.

Bütün bu gelişmelerin ışığında kural koyucu kuruluşların oluşturduğu kılavuzlar ve bu kılavuzları referans alarak "İhtiyat İlkesi" doğrultusunda limitlerini belirleyen ülkelerin limitlerini daha pek çok kez güncellemeye devam edeceği ortadadır.

KAYNAKLAR

Bakanlığı, U. v. A. (2008). Elektronik Haberleşme Kanunu. Türkiye: Resmi Gazete Retrieved from https://mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5809&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5

BioInitiative Working Group. (2012). Sage C, Carpenter DO, editors. BioInitiative Report: A Rationale for Biologically-Based Public Exposure Standards for Electromagnetic Radiation (2012).

BTK. (2011). Elektronik Haberleşme Cihazları Güvenlik Sertifikası Yönetmeliği. Türkiye Retrieved from https://mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14927&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5

Report, BioInitiative, 2012. Report on the relationship between the electromagnetic fields (EMF) associated with powerlines and wireless devices and health. BioInitiat. Rep. 2012. URL. https://bioinitiative.org/table-of-contents/.

Challis, L. J. (2005). Mechanisms for interaction between RF fields and biological tissue. Bioelectromagnetics, S98-S106. doi:10.1002/bem.20119

Çevre, Ş. v. İ. D. B. (2010). İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyonun Olumsuz Etkilerinden Çevre Ve Halkın Sağlığının Korunmasına Yönelik Alınması Gereken Tedbirlere İlişkin Yönetmelik. Türkiye: Resmi Gazete 27651 Retrieved from https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14134&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5

ICNIRP. (2020). Guidelines for limiting exposure to electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). Health Phys, 118(5), 483-524. Retrieved from https://www.icnirp.org/en/publications/article/rf-guidelines-2020.html

EC, 1999. In: 1999/519/EC: European Communities. Council Recommendation of 12 July 1999 on the Limitation of Exposure of the General Public to Electromagnetic Fields (0 Hz to 300 GHz). Off. J. Eur. Communities 1999 L 199/59-70 URL. https://www.coit.es/system/files/link_group/1_6e2 a7c6a.pdf.

Enstitüsü, T. S. (2019). TS EN 50413-'İnsanların Elektrik. Manyetik ve Elektromanyetik Alanlara (0 hz-300 GHz) Maruz Kalması ile İlgili Ölçmeler ve Hesaplama İşlemlerine Ait Temel Standard', TSE.

FCC, F.C.C., 2019. Proposed changes in the commission's rules regarding human exposure to radiofrequency electromagnetic fields.

Reassessment of Federal Communications Commission Radiofrequency Exposure Limits and Policies. FCC19–126.

FCC, 2020. Human exposure to radiofrequency electromagnetic fields and reassessment of federal communications commission (FCC) radiofrequency exposure limits and policies. Fed. Regist.

IEEE, 2019. IEEE standard for safety levels with respect to human exposure to electric, magnetic, and electromagnetic fields, 0 Hz to 300 GHz. IEEE Std C951-2019 Revis. IEEE Std C951-2005 Inc. https://doi.org/10.1109/IEEESTD.2019.8859679. IEEE Std C951-2019Cor 1-2019 1–312.

Ramirez-Vazquez, R., Escobar, I., Vandenbosch, G. A., & Arribas, E. (2024). Personal exposure to radiofrequency electromagnetic fields: A comparative analysis of international, national, and regional guidelines. Environmental Research, 246, 118124.

Rio Declaration (1992) Rio Declaration on Environment and Development,

Tyrakis, C., Theodorou, K., Kiouvrekis, Y., Alexias, A., & Kappas, C. (2023). Radiofrequency Exposure Levels in Greece. Bioelectromagnetics, 44(1-2), 17-25. doi:10.1002/bem.22434

GELENEKSEL TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Seher KARAHAN

- Kurum Bilgisi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Sivas/Türkiye
- ORCID: 0000-0002-4066-2928
- Mail: drsehermercan@gmail.com

Geleneksel Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar

Tamamlayıcı sağlık uygulamaları, insanlığın var oluşundan itibaren insanlara şifa vermek amacıyla yapılan uygulamaların içerisinde yer almışlardır. Özellikle tamamlayıcı sağlık uygulamalarının kökeninin eski Çin, Mısır, Hint ve Mezopotamya uygarlıklarına dayandığı bilinmektedir (Di Stefano, 2020; Reva, 2022).

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ)'ye göre Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT); tüm hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında sağlığı iyi sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlere özgü teori, inanç ve tecrübelere dayalı izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamalar bütünüdür. Bu tanımlar ülkenin sağlık sistemine entegre edilmemiş ama daha çok ülkenin kendi geleneklerinin bir parçası olan farklı sağlık uygulamalarını ifade etmektedir (World Health Organization, 2020).

Ülkemizde son yıllarda ‘‘Alternatif Tıp’’ terimi yerine yaygın olarak kullanım ‘‘ Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp’’ şeklindedir.

GETAT kullanımı hızla artmaktadır. DSÖ dünyadaki sağlık hizmetlerinin %65-80'ini geleneksel tıp olarak sınıflandırmaktadır. Yapılan çalışmalar günümüzde bilinen 50'den fazla tamamlayıcı ve alternatif tıp yönteminin olduğunu belirtmektedir. Bu uygulamaların sınıflandırılmasında da çeşitli yaklaşımlar vardır. Bunlar temel olarak; doğal kaynaklı ürünler, beslenme ile ilgili uygulamalar, beden ve zihin ile ilgili uygulamalar ana grupları oluşturmaktadır. Farklı sınıflandırmalar arasında öne çıkan bu sınıflandırmalarda GETAT uygulamaları beş başlık altında toplanmıştır. Bunlar;

1. Zihin - Beden Tıbbı: Zihnin bedensel işlev ve semptomları etkileme kapasitesini artırmak amaçlı çeşitli teknikler kullanılır.

2. Doğal Ürün Temelli Terapiler: Sağlığı geliştirmek için doğada bulunan ürünlerden faydalanılır.

3. Manipülatif ve Vücut Temelli Uygulamalar: Vücudun bölümlerinin manipülasyonuna ve/veya hareketine dayanmaktadır.

4. Enerji Tıbbı: Enerji alanlarının kullanımını içeren, elektromanyetik alanların alışılmadık kullanımı ya da insan vücudunu çevrelediği ve nüfuz ettiği iddia edilen enerji alanlarının manipülasyonu olarak yer almaktadır.

5. Diğer Tıbbi Sistemler: Konvansiyonel allopatik modelin dışında kalan diğer uygulamaları içermektedir (GETAT Yönetmeliği, 2014).

Ülkemizde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ile sertifikasyon ve uygulama izni verilen 15 GETAT uygulaması mevcuttur. (Tablo 1)

Tablo 1. Türkiye'de uygulama izni verilen 15 GETAT uygulaması

1.Akupunktur	6. Homeopati	11. Proloterapi
2. Apiterapi	7. Karyopraktik	12. Osteopati
3.Fitoterapi	8. Kupa uygulaması	13.Ozon uygulaması
4. Hipnoz	9. Larva uygulaması	14. Refleksoloji
5. Hirudoterapi	10. Mezoterapi	15. Müzikterapi

1. Akupunktur

Akupunktur vücutta belirli noktaları iğneyle uyararak yapılan ve 4000 yıl öncesinden beridir uygulanan bir tamamlayıcı tedavi yöntemidir. Dünyada son yıllarda en çok kullanılan tamamlayacı tedavilerin başında akupunktur gelmektedir. Akupunktur hemen hemen tüm hastalıklarda tedaviye yardımcı olabildiği gibş, birçok hastalıkta tek başına da tedavi için kullanılabilir.

DSÖ akupunkturun kullanım alanını oldukça geniş tutmuştur. Yapılan klinik çalışmalar, akupunkturun özellikle ağrının kontrolünde etkili olduğunu göstermiştir. Baş ağrılarından, diş ağrısına ve çeşitli eklem ağrılarına kadar farklı birçok ağrının kontrolünde etkilidir. Ayrıca özellikle kemoterapiye bağlı bağlı oluşan bulantı ve kusmalarda ve taşıt tutmasında kullanılabilir. Depresyon, anksiyete bozuklukları ve uyku problemlerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Obezitede, çeşitli sindirim bozukluklarında ve farklı geriyatrik şikayetlerde kullanılması önerilir. Sigara ve alkol bağımlılığında, periferik fasiyal paralizide ve kas eklem problemlerinde kullanılabilir.

Sonuç olarak akupunktur genel olarak güvenlidir ve yan etkisi minimaldir. Birçok hastalıkta medikal tedavilere ek olarak ya da bazı hastalıkları tedavi etmek için kullanılabilen bir tamamlayıcı tedavi yöntemidir (Elbek, 2007).

2. Apiterapi

Apiterapi hastalıkları önlemek, iyileştirmek veya insan sağlığını korumak amacıyla bal arısı ürünleri olan; arı sütü, arı zehiri, bal, balmumu, polen, propolis, arı ekmeği ve larvaları ile uygulanan destek ya da tedavi yöntemidir.

Arı ürünleri, dengeli beslenme, vücut direncinin artırılması ve sağlıklı yaşam için son derece önemli kaynaklardır. Yapay gıda tüketimlerinin artışıyla, sağlık problemlerinin yaşanıyor olması, doğal beslenmenin önemini giderek artırmaktadır. Apiterapi bu noktada oldukça önemli bir yer tutmaktadır (Ulusoy, 2012).

3. Fitoterapi

Kelime anlamı 'tıbbi bitkilerle tedavi' olan Fitoterapi terimi ilk kez Henri Lecrerc isimli Fransız hekim tanımlanmıştır. Modern tıbba olan hoşnutsuzluk, çaresizlik, kültürel özellikler ve inanışlar gibi birçok faktör, bitkisel ilaçların tercih edilmesine neden olmaktadır. Ne yazık ki bitkisel ürünlerin kullanım endikasyonları konusunda sınırların belli olmaması, ürünün doz standartlarının olmayışı ve bazen ciddi sayılabilecek çok çeşitli yan etkilerle karşı karşıya kalma ve özellikle farmakolojik ilaçlarla etkileşim sonucu ortaya çıkan istenmeyen durumlar fitoterapinin başlıca sorunlarıdır.

Bitkisel ürünlerin birçok hastalığın tedavisinde yeri vardır ancak bu ürünlerin çok büyük kısmı Sağlık bakanlığı onaylı şekilde bulunmamakta ve çoğu aktarlarda satılmaktadır. Hekimlerin özellikle toplumda sık kullanılan bitkisel ürünlerin kullanımı konusunda bilgi sahibi olması klinik karar verme süreçlerine olumlu katkı sağlayacaktır. Hekimlerimizin bu konudaki duyarlılıklarının artması ile hastalara sağlanan fayda aynı oranda artacaktır (Sarışen, 2005).

4. Hipnoz

Hipnoz, telkin yoluyla diğer bir kişinin bilinç ve farkındalık düzeyde, hisler, duyular, duygular, düşünceler, hafıza veya davranışlarında değişiklik elde etmek üzere tasarlanmış eylem veya prosedürdür. Sağlık alanında bu uygulamanın kullanımına ise ''Tıbbi Hipnoz'' denir.

Hipnoz sırasında bilinçten bilinçaltına inilir. Yani bilinç yok olmaz, kaybolmaz, varlığını sürdürmeye devam eder. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının GETAT ile ilgili yönetmeliği çıkarmasından sonra hipnoz bu konuda eğitim almış sağlık profesyonelleri tarafından belli hastalıkların tedavisinde uygulanmaya başlamıştır. Bu hastalıklar; depresyon, anksiyete bozuklukları, ağrı kontrolü, baş ağrısı, sigara bırakma, uyku bozuklukları, enürezis nokturna, post travmatik stres bozukluğu, yeme bozuklukları ve hipertansiyondur (Seyrek, 2009).

5. Hirudoterapi (Sülük Tedavisi)

Sülükler, tıbbi amaçla eski zamanlardan beri hastalıkların tedavisinde öncelikle flebotomi için kullanılmaktadır. Tıbbi sülüklerin birkaç türü olup *Hirudo Medicinalis* ve *Hirudo Verbana* bunlardandır. Ağrı oluşturmadan deriyi ağızlarında yer alan üç adet çenenin üstünde bulunan yaklaşık 300 adet keskin dişleriyle ensize ederk kan emmeye başlarlar ve tükürüğündeki çeşitli mediyatörleri (hirudin, apiraz, eglin v.b. gibi) bu bölgeye salarlar.

Sülük tedavisi uygulanabilecek durumlar; Dejeneratif eklem hastalıkları (osteoartrit), laterale epikondilit gibi hastalıklarda ağrıyı azaltmak amaçlı, alt extremite variköz ven hastalıklarında ağrıda, flep cerrahisi sonrası görülen venöz yetmezlikler vb. gibi durumlardır.

Sülük tedavisi uygulanmayacak durumlar; Kanama diyatezleri (hemofili gibi), aktif kanama odağının varlığı, ciddi anemi, cerrahi girişim öncesi, kan sulandırıcı ilaç kullanımı, gebelik ve emzirme, sülük ya da diğer canlılara karşı alerji, lösemi, kemik iliği süpresyon varlığı, gastrointestinal kanama, diyaliz hastaları, kalp pili varlığı, menstrüel dönem, enfeksiyon varlığı, kemoterapi ve radyoterapi sırasında ve 18 yaş altı çocuklardır (Lone, 2011).

6. Homeopati

Homeopatiye göre vücut bir denge sistemidir. Bu denge bozulunca vücut farklı semptomlar aracılığıyla iyileşmek için tepki gösterir. Homeopati hastalığın semptomlarını tedavi etmez, vücudun yaşam enerjisini güçlendirerek bozulan dengenin tekrar oluşmasını sağlar.

Homeopati sıklıkla fitoterapi ile karıştırılmaktadır. Oysaki homeopati bitkiler dışında da böcekler, hayvanlar, mineraller, hatta patolojik dokular olmak üzere doğada bulunan maddeleri tedavide kullanılır. Homeopatinin hazırlanış şekli de farklıdır. Homeopatik ilaçlara *''remedi''* adı verilir. Remediler; sulandırma (saf su veya alkolde) ve çalkalama şeklinde özel bir prosedürle hazırlanarak, kimyasal maddeyi azaltan ama enerjisini artıran yapıda çalışır. Homeopatik ilaçların sırrı bu işlemde yatar.

Homeopati bütüncül bir tedavidir. Hastalığa spesifik değildir, insanın bütününe verilen bir ilaç şeklindedir. Homeopatik ilaçların terapötik indeksi, allopatik ilaçlar gibi doza bağımlı değildir. Homeopatik tedavi yapabilmek için uzun ve detaylı bir eğitim almak gerekir (Başar, 2011).

7. Karyopraktik

Karyopraktiğin temeli omurga ve komşu yapılarına, bazı durumlarda ise eklemler ve yumuşak dokulara el ile yapılan müdahaleleri kapsar. İlaç veya cerrahi içermez, uygulamayı desteklemek amacıyla egzersiz, beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ile ilgili önerilerde bulunulur.

Sağlık Bakanlığı GETAT yönetmeliğinde göre karyopraktik; kas, omurga ve iskelet sisteminin biyomekanik bozuklukları ve bunun sinir sistemi üzerinde oluşturduğu sorunları engellemesiyle bilinen destekleyici bir uygulama alanıdır.

Karyopraktik uygulanabilecek durumlar; akut ve kronik boyun ağrısı, kronik servikal bölge kaynaklı baş ağrısı, ani fleksiyon-ekstansiyon zorlanmaları ile ilişkili durumlar, lomber spinal stenoz, akut ve kronik yumuşak doku zorlanmaları, tendinitler, miyofasiyal ağrı sendromu, skolyoz, çeşitli radikülopatiler ve birçok farklı eklem dislokasyonları olarak belirlenmiştir.

Karyopraktik uygulanmayacak durumlar; odontoid hipoplazi, akut kırık, spinal kord tümörü, osteomiyelit, hematom, vertebarl tümör, vertebral luksasyon, osteoblastom, siringomyeli, hidrosefali ve kauda equina sendromu şeklinde listenebilir (Yıldız, 2016).

8. Kupa Uygulaması

Geleneksel Çin tıbbında kupa tedavisi uzun yıllardır uygulanmaktadır. İslamda bu uygulamaya daha çok yaş kupa uygulaması olarak sahip çıkılmıştır. Yaş kupa uygulaması Tıbbı Nebevide ‘‘Hacamat’’ olarak adlandırılmaktadır.

Kupa uygulaması yaş ve kuru kupa olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Kuru kupada, kan alınmadan sadece bölgesel vakum oluşturmaya dayanan uygulama söz konusudur. Yaş kupada ise, ciltte bölgesel vakumla beraber yüzeyel kesikler oluşturarak kanın alınması durumu söz konusudur.

Kuru kupanın etkileri; lokal konjesyon ve dolaşımın artması, odak hastalıkların tanı ve elimine edilmesi, akupunktur noktaları ile segmental terapi etkisi ve bir bütün olarak değişik organları uyarıcı terapi etkisi vardır.

Yaş kupanın etkileri; Öncelikle yaş kupa uygulaması kuru kupanın yaptığı etkileri de kapsamakla birlikte düzenleyici olarak fonksiyon görür. Lokal

olarak damarlarda genişleme görülür. Bu uygulamada aynı zamanda kan da alındığından kemik iliğini stimüle ederek hematopoezi uyarır. Kanın vizkozitesi azalır. Sonuçta tüm organizma genel olarak stimüle olur.

Yaş kupa uygulama alanları şunlardır; Hipertansiyon, zehirlenme, psöriasis, ısırıklar, spor yaralanmaları ve apselerdir.

Kuru kupa uygulama alanları şunlardır; baş ağrısı, psikosomatik durumlar, kas iskelet şikayetleri, spor yaralanmaları, kas krampları, alt sırt ağrısı, siyatalji, tremor ve nöbetlerdir.

Kupa tedavisi yaş ve kuru teknik olarak günümüzde yaygın bir şekilde modern tıpta yerini almaya başlamıştır. Düşük maliyet ve geniş endikasyon alanı ile uygulaması konvansiyonel tedaviler ek olarak etkili bir yardımcı tedavi yöntemidir (Okumuş, 2016).

9. Larva uygulaması

Yapılan çalışmalar, açık yaraların tedavisinde altta yatan nedenlerden bağımsız olarak larva uygulamasının başarılı şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Tıbbi larvalar ürettikleri enzimler sayesinde yara üzerindeki ölü dokuyu eriterek çıkarttıkları gibi, yarayı dezenfekte eder ve dokuyu granülasyon oluşturması için uyarırlar. Bu özelliğinden dolayı özellikle diyabetli hastaların yaralarının tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Yara iyileşmesi sırasında enfeksiyonun önlenmesi ve yara üzerindeki ölü dokunun çıkarılması gerekir. Nekrotik doku altındaki sağlıklı dokuya zarar vermeden debridman yapmak zor bir iş olmasına rağmen larvalar bu işi nekroik dokudaki mikroorganizmaları yiyerek kolaylıkla yapar (Polat, 2014).

Larva uygulaması klasik tedavi yöntemlerine göre daha ucuz, kolay ve başarılı bir tedavi yöntemi olması nedeniyle zayıf venöz dolaşımın neden olduğu zor iyileşen yaraların tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır.

10. Mezoterapi

Mezoterapi, bitkisel ve farmakolojik ilaçların bölgesel olarak, küçük dozlarla, özel iğneler ve teknikler kullanılarak, cilt içine enjekte edilerek uygulanmasıdır. Mezoterapi sistemik tedaviye kıyaslandığında önemli avantajlara sahiptir. Mezoterapi ile ilaç enjekte edildiği zaman, cildin doğal bir salınım sistemi gibi davrandığı öne sürülmüştür. Diğer avantajları ise; ucuz olması, uygulamasının kolay olması, ilaçların hedef bölgeye hızlı ve

seyreltilmemiş şekilde ulaşması, çok daha düşük miktarlarda ilaçların bile yeterli olmasıdır.

Mezoterapi kullanım endikasyonları, hem kozmetik hem medikal olduğu için geniş bir alana sahiptir. Kozmetik olarak; bölgesel zayıflama, lipoliz, sellülit, saç dökülmesi ve yüz boyun rejuvenasyonu gibi durumlarda kullanılmaktadır. Medikal amaçla; hiperpigmentasyon, ksantelazma, akne, stria, psöriyazis, ekzema, bacak ülseri ve hipertrofik skar tedavisinde de kullanılmaktadır. Ayrıca astım, depresyon, migren gibi pek çok tıbbi rahatsızlıkta ve kronik ağrılı hastalıklarda kullanılmaktadır (Aydın, 2018).

Mezoterapinin kontrendikasyonları; vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, kullanılan maddelere karşı hipersensitivite reaksiyonu bulunması, 18 yaşından küçük olmak, gebelik ve laktasyon dönemi, antikoagülan ilaç kullanımı ve şiddetli kalp hastalığının bulunması sayılabilir (Ertam, 2014).

11. Proloterapi

Kelime anlamı olarak ''proliferasyonu sağlayıcı tedavi'' olarak bilinmektedir. Proloterapide proliferan olarak adlandırılan hipertonik solüsyonlar enjekte edilmektedir. En çok kullanılan solüsyon dekstrozdur. Solüsyon enjekte edildiği yerde hipertonik etkisi ile vasküler alandaki sıvıyı dokuya çekmektedir. Aynı zamanda doku travmatize edildiği için yara iyileşme fazlarının başlatılması amaçlanmaktadır.

Proloterapinin endikasyon alanları; dejeneratif eklem hastalıklarıdır. Osteoartrit en sık kullanıldığı hastalıktır. Burada osteoartritin oluşumuna neden olan faktörleri düzeltmek hedeflenmektedir. Hastaların cerrahi gibi destrüktif girişimlerden önce veya sonrasında proloterapiye ihtiyaç duyduğu bir gerçektir. Belirli hasta gruplarında proloterapinin iyileştirici gücünden faydalanılmalıdır (Doğan, 2013).

12. Osteopati

Osteopatik manüel terapi, vücut bütünlüğünü ele alan, homeostatik mekanizmaları geliştiren, yapısal işlev ilişkilerini en üst düzeye çıkarmak için tanı ve tedavi stratejileri içeren bir yaklaşımdır. Bu yöntem, kas iskelet ağrılarını azaltır, solunum mekaniğini geliştirir, homeostasisi destekler ve lenfatik venöz drenajı iyileştirir. Parietal, viseral ve kranyal olmak üzere üç çeşit osteopati vardır (Tempelhof, 2012).

13. Ozon Uygulaması

Tıpta kullanılan ozon özel jeneratörlerle saf oksijenin yüksek voltaj farkından geçmesi sonucu elde edilir. Elde edilen bu gazın sadece %3-5'i ozondan oluşmaktadır. Ozon vücuda girdiği anda tüm hücrelerdeki oksijen seviyesini yükselterek, metabolizmayı hızlandırır. Tiroid bezinin çalışmasını arttırarak metabolizmayı hızlandırır. Pankreastaki Beta hücre harabiyetini tamir eder. Seratonin üretimini arttırır. Kan damarlarını genişletir, kanı sulandırır ve tıkayıcı plakları eritir.

Ozonterapi, bağışıklık sistemi üzerinde dengeleyici etkiye sahiptir. Otoimmün hastalıklardan; psöriazis, romatoid artrit, hashimato gibi hastalıkların tedavilerine katkı sağlayabilir. Ozon kuvvetli antimikrobiyal etkisi nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde de etkilidir. Ağrı kesici özelliğinden dolayı tüm romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır.

Farklı ozon tedavisi yöntemleri vardır. Bunlar; majör yöntem, minör yöntem, vücut boşluklarına ozon verilmesi ve eklem içine ozon gazı verilmesidir.

14. Refleksoloji

Kelime olarak refleks bilimi demektir. Ellerde, ayaklarda ve kulaklardaki refleks noktalarına elle uygulanan, vücut fonksiyonlarının iyileşmesine yardım eden bir tekniktir. En çok tercih edilen bölge ayaklardır.

Refleksolojinin etki mekanizması vücudun tüm alanlarında iyileşmeyi sağlayan gizli bir enerji hareketidir. Refleksoloji uygulanabilecek durumlar; Stres, anksiyete, irritabl barsak sendromu, migren, astım , mekanik kas iskelet ağrıları, organik olmayan uyku bozukluklarıdır.

Refleksoloji uygulanmayacak durumlar; Akut enfeksiyonlar, ateşli durumlar, ayakta aktif gut artriti, kalp krizi, kalp pili varlığı, uygulama bölgesinde açık ve kapalı yaralar ve gebeliğin ilk üç ayında refleksoloji uygulanamaz (Kurt, 2013).

15. Müzik Terapi

Müzik terapi, hastanın sağlık gereksinimlerini karşılamaya yönelik terapötik hedefleri olan bilimsel bir disiplindir. Müzik; kalp hızı, kan basıncı, solunum ritmi, kan kimyası ve hormonal aktivite gibi fizyolojik parametreleri etkileyebilme gücüne sahip güçlü bir uyarandır.

Günümüz dünyasında giderek önem kazanan ‘‘*Bütüncül Sağlık’’* anlayışına göre birey yalnızca bazı hastalık belirtileri ile dar bir çerçevede değil, sağlığını ilgilendiren tüm özellikleri ile kapsamlı olarak ele alınmaktadır. Bilimsel müzik terapi uygulamaları ile bütüncül anlayışla her türlü tedaviye uyum arttırıcı ve rehabilitasyon süreçlerini destekleyici bir role sahiptir (Torun, 2016).

KAYNAKLAR

Aydın T. Mezoterapi Uygulaması. Türkiye Klinikleri Journal of Sports Medicine-Special Topics 2018; 4(1):48-55.

Başar GŞ. Homeopati kurs notları.2010-2011, İstanbul.

Di Stefano V. (2020). Holism And Complementary Medicine; Origins And Principle. New York: Routledge; 2020.

Doğan H. Proleterapi: Etki mekanizması. İntertıp yayınevi. 2013; 1:5-9.

Elbek O. Tıp ve Felsefe. Toraks Dergisi 2007; 8(2):130-3.

Ertam İ, Kocabaş G. Mezoterapi Komplikasyonları. Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatolgy Special Topics 2014; 7(4):4-55.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yönetmeliği, resmi gazete, Tarih: 27.10.2014 (Erişim tarihi: 10.03.2025).

Kurt S, Can G. Refleksoloji ve kullanım alanları. Sağlıkla Dergisi 2013;3:54-5.

Lone AH, Ahmad T, Anwar M, Habib S, Sofi G. Leech therapy a holistic approach of treatment in unani medicine. Anc Sci Life 2011; 31:31-5.

Polat E, Aksöz İ, Arkan H, Coşkunpınar E, Akbaş F, Onaran İ. Gene expression profiling of Lucilia sericata larvae extraction/secretion-treated skin wounds. Gene. 2014 Oct 25; 550(2):223-9.

Reva Z. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Hukuku ve Malpraktis. İstanbul: Holistence Publications; 2022.

Sarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat? STED 2005; 14(8), 182-5.

Seyrek, A. Kolay kullanımlı Kendini Hipnoz Etme Teknikleri. 1. Baskı. İstanbul: Nokta Kitap, 2009: s.10-60.

Tempelhof S. Osteopatic Medicine. Ortopade 2012; 41(2):106-12.

Torun Ş. Müziğin beynimizdeki yolculuğu. Osmangazi Journal of Medicine 2016; 38(1):66-70.

World Health Organization. World Health Organization General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO; 2020.

Yıldız S, Goodrum R. Basic Criopractic Tecniques. 1st edition, Manuel Akademi, 2016: p.12-13.

Ulusoy E. Bal ve Apiterapi. Uludağ Arıcılık Dergisi 2012; 12(3):89-97.

GÖÇMEN VE MÜLTECİ HAREKETLERİNİN TOPLUM SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Cihan ÖNEN

- Kurum Bilgisi:Hemşirelik, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bitlis Eren Üniversitesi, Bitlis/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-9159-7396
- Mail: cihan_nen@yahoo.com

GİRİŞ

Göç hareketliliği, küresel ölçekte hızla artan bir olgu olup, bireylerin sosyal, ekonomik ve sağlık koşulları üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Türkiye, jeopolitik konumu nedeniyle uluslararası koruma ihtiyacındaki bireylerin yoğun olarak bulunduğu ülkelerden biridir. Özellikle Suriye'deki iç savaşın ardından milyonlarca sığınmacıya ev sahipliği yapan Türkiye, göç yönetimi konusunda önemli deneyimler kazanmıştır. 2023 yılı itibarıyla Türkiye'de yaklaşık 3,2 milyon Suriyeli geçici koruma statüsünde yaşamaktadır. Bununla birlikte, Türkiye'den yurt dışına göç eden bireylerin sayısı da artış göstermekte, 2023 yılında yurt dışına göç eden kişi sayısı 714.579'a ulaşmıştır.

Küresel çapta zorla yerinden edilen kişi sayısı da sürekli artış göstermekte olup, 2023 yılı itibarıyla 117,3 milyon kişi savaş, çatışma ve çeşitli krizler nedeniyle göç etmek zorunda kalmıştır. Mültecilerin büyük bir kısmı komşu ülkelere sığınmakta ve düşük-orta gelirli ülkeler göçmenlere ev sahipliği yapmaktadır. Göç hareketliliği, göç edilen ülkelerde konut yetersizliği, altyapı sorunları ve çevre sağlığı problemleri gibi birçok soruna yol açmaktadır. Ayrıca, göçmenlerin sağlık sistemleri üzerindeki yükü giderek artmaktadır.

Göçmenler, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklar açısından yüksek risk taşımakta, özellikle tüberküloz, sıtma ve bağırsak parazitleri gibi hastalıklarla daha sık karşılaşmaktadır. Bunun yanı sıra, göçmenlerin zor çalışma koşulları nedeniyle iş kazaları ve meslek hastalıkları riski de artmaktadır. Göç süreci, bireylerin ruh sağlığını da olumsuz etkilemekte, stres, depresyon ve travma gibi psikososyal sorunların yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Özellikle kadınlar ve çocuklar, göç sürecinden en fazla etkilenen gruplar arasında yer almakta, sağlık hizmetlerine erişimde ciddi engellerle karşılaşmaktadır. Bu bağlamda, göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştıracak politika ve programların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

1. Türkiye'de Göç Hareketliliği

Türkiye, uluslararası koruma ihtiyacındaki bireylerin yoğun olarak bulunduğu ülkelerden biridir. Bu nüfusun yaklaşık yarısı yaşamının büyük bir bölümünü Türkiye'de geçirmiş ve 800 bin kadarı burada doğmuştur (UNHCR,). Türkiye, ülkeye gelenleri "misafir" olarak nitelendirmekte ve bu

ifadeyi "mülteci" terimi yerine kullanmaktadır. Buna karşılık, Avrupa ülkeleri mültecileri kabul etme konusunda daha seçici davranmakta, pek çok devlet ise mültecilerin yaşadığı insani dramdan ziyade sınır güvenliğini artırmaya odaklanmaktadır. Ayrıca, mülteciler çoğu zaman ucuz iş gücü olarak zorlu işlerde istihdam edilmektedir (Güler, 2021).

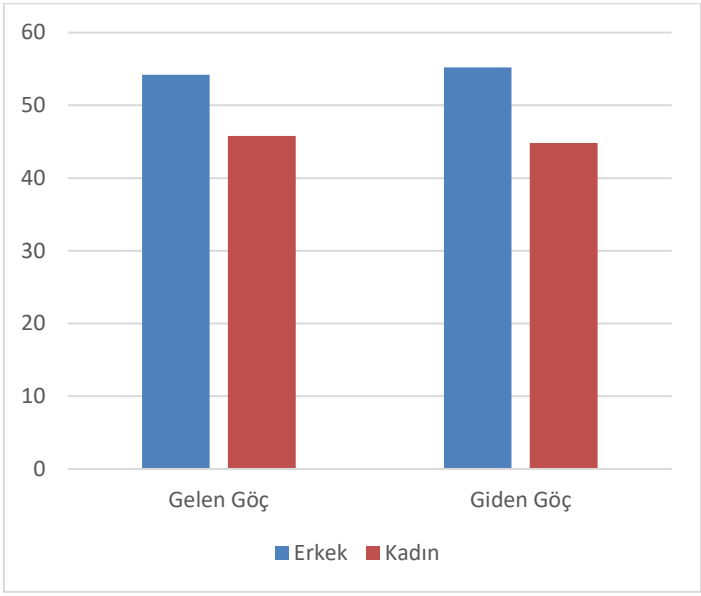
Özellikle Suriye'deki siyasi ve sosyal krizin ardından başlayan savaş, milyonlarca insanın göç yollarına düşmesine ve mülteci konumuna gelmesine neden olmuştur. Türkiye, milyonlarca sığınmacıya ev sahipliği yaparak mülteciler ve göçmenler konusunda önemli bir deneyime sahip olmuştur. Göç hareketliliğinin toplum üzerindeki etkilerini anlamak adına, mülteciler ve göçmenlerin tanımlamaları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Demir, 2023).

Tablo 1. Mülteci ve göçmenin açılımı

Mülteci	Baskı ve korku gibi durumlar nedeniyle can güvenliğinin olmaması sonucu ortaya çıkan kaygı sebebiyle insanların göç etmek zorunda kalmasıdır.
Göçmen	Gönüllülük esasına dayalı olarak, insanların ekonomik refah düzeylerini iyileştirmek amacıyla yer değiştirmesidir. Mültecilere göre daha iyi şartlara sahiptirler.

2. Türkiye'de Göç İstatistikleri

Türkiye'deki en kalabalık grubu, Suriye topraklarından gelenler oluşturmaktadır. Yaklaşık 3,2 milyon Suriyeli, geçici koruma statüsünde yaşamlarını sürdürmektedir. Suriyelilerin ardından Irak, Afganistan ve İran İslam Cumhuriyeti'nden gelen bireyler sıralanmaktadır (UNHCR, 2024). Bunun yanı sıra, Türkiye dışarıdan göç almaktadır. 2023 yılında, 2022 yılına göre %35,9'luk bir azalma ile 316.456 kişi yurt dışından göç etmiştir. Öte yandan, yurt dışına göç 2022 yılına göre %53 artarak 2023 yılında 714.579 kişiye ulaşmıştır. Bu nüfusun 291 bin kadarı Türk vatandaşlarıdır (TUİK, 2023).



Şekil 1. 2023 Yılı Türkiye'de Göçün Cinsiyete Göre Dağılımı (TUİK, 2023).

Şekil 2'de düzensiz göçmenlerde son yıllarda azalma olduğu görülmektedir.



Şekil 2. Türkiye'de Yıllara Göre Düzensiz Göçmen Sayısı (İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Başkanlığı, 2025)

3. Küresel Göç Hareketliliği

UNHCR'nin 2023 raporuna göre, son 12 yılda yerinden edilenlerin sayısı sürekli artış göstermektedir. Dünya genelinde 117,3 milyon kişi, savaş, çatışma ve çeşitli krizler nedeniyle zorla yerinden edilmiştir. Üstelik, mevcut eğilimler göz önüne alındığında, 2024 yılında bu sayının 120 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir.

Bu artışın arkasında baskı, çatışma, şiddet, insan hakları ihlalleri ve kamu düzenini bozan olaylar gibi temel etkenler bulunmaktadır. Yerinden edilen kişilerin büyük bir kısmı, güvenli bir yaşam arayışıyla komşu ülkelere sığınmaktadır. Nitekim, mültecilerin ve uluslararası koruma ihtiyacı olan bireylerin %69'u komşu ülkelerde yaşamaktadır. Ancak, bu insanlara ev sahipliği yapan ülkelerin %75'inin düşük ve orta gelirli ülkeler olması, göçmenlerin karşılaştığı zorlukları daha da derinleştirmektedir (UNHCR, 2023).

4. Türkiye'de ve Dünyada Artan Göçmen Hareketliliği ve Nüfus Artışı

Göç hareketlerinin ani artışı, göç edilen yerlerde hızlı nüfus artışlarına yol açmakta; bu da konut yetersizliği, kira fiyatlarında artış, içme suyu ve kanalizasyon gibi altyapı sorunları, çevre sağlığı problemleri, ulaşımda aksaklıklar, katı atık yönetimi zorlukları ve yaşam alanlarında yetersizlik gibi çeşitli sorunları beraberinde getirmektedir (Demir, 2023).

Türkiye, 2011 yılından bu yana bölge ülkelerdeki savaşlar nedeniyle yoğun göç almakta ve ülkede 4 milyondan fazla mülteci yaşamaktadır. Bu hareketliliğin, özellikle Türkiye'nin güneydoğusunda Akut Flask Felç (AFP) insidansı üzerinde olumsuz etkileri olduğuna dair bulgulara rastlanmaktadır (Özgün ve ark., 2024).

Global olarak topluluklar giderek daha hareketli hale gelmektedir. Hareketli nüfus içinde önemli bir yere sahip olan göçmenler ve mülteciler, bulaşıcı hastalık yükünü ve halk sağlığı risklerini belirleyen unsurlar arasındadır. Mültecilerde sıtma, tüberküloz ve bağırsak parazitleri gibi hastalıklar sık görülmekte olup, bu hastalıkların epidemiyolojik göstergelerinin iyileştirilmesinde halk sağlığı yaklaşımı büyük önem taşımaktadır (Stauffer & Weinberg, 2009).

Göç hareketliliğinin etkileri, yalnızca hastalık yükü ile sınırlı kalmayıp, göç edilen ülkelerdeki sağlık sistemleri üzerinde de önemli bir baskı oluşturmaktadır. Örneğin, Kanada'da nüfus artışının üçte ikisi göç yoluyla gerçekleşmekte olup, toplam nüfusun %20'sinden fazlasını göçmenler oluşturmaktadır. Ancak, bu göçmenlerin sağlık koşulları yerel halka kıyasla daha kötü olabilmekte ve sağlık hizmetlerine erişimleri daha sınırlı kalabilmektedir. Bu durum, önleyici ve klinik sağlık hizmetleri açısından önemli zorluklar doğurarak sağlık politikalarının göçmen nüfusa uyumlu hale getirilmesini zorunlu kılmaktadır (Gushulak ve ark., 2011)

5. Göç Hareketliliğinin Toplum Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Dünya genelinde birçok ülkede, göç sürecinin olumsuz sağlık etkileri yeterince yansıtılmamaktadır. Bu durum, göçmenlerin sağlık ihtiyaçlarının daha geniş bir perspektiften ele alınması gerektiğini göstermektedir (Carballo & Nerukar, 2001; Aydoğan & Metintaş, 2017). Göç sürecinin sağlık üzerindeki etkileri hem bulaşıcı hem de bulaşıcı olmayan hastalıkları kapsayan geniş bir yelpazeye yayılmaktadır.

Özellikle, göçmenlerin karşılaştığı sağlık sorunları arasında kronik hastalıklar, anne ve çocuk sağlığı hizmetlerindeki aksaklıklar, iş kazaları ve enfeksiyon hastalıkları önemli bir yer tutmaktadır. Bunun yanı sıra, göçmenler psikososyal ve ekonomik zorluklarla mücadele etmekte, sosyal ve kültürel uyum sağlamakta güçlük çekebilmektedir. Stres, yoksulluk, işsizlik ve yüksek riskli işlerde çalışma, bu grubun karşılaştığı temel zorluklar arasındadır (Carballo & Nerukar, 2001; Sağlam Şener & Arlıoğlu, 2022; Aydın ve ark., 2017). Bu faktörler, göçmenlerin sağlık hizmetlerine erişimini daha da zorlaştırmakta ve genel sağlık durumlarını olumsuz etkilemektedir.

Bununla birlikte, göçmenler çoğunlukla yerel iş gücünün tercih etmediği madencilik, ağır sanayi, tarım ve inşaat gibi sektörlerde çalışmaktadır. Bu tür işlerde çalışma koşulları genellikle zorludur ve iş kazaları ile meslek hastalıkları riski yüksektir. Dolayısıyla, göçmenler iş kazalarına ve işle ilişkili hastalıklara daha yatkındır (Carballo & Nerukar, 2001). Zorlu çalışma koşulları ve güvencesiz istihdam, göçmenlerin sağlıklarını korumalarını daha da güçleştirmektedir.

Öte yandan, göç süreci yalnızca fiziksel sağlığı değil, ruhsal sağlığı da etkilemektedir. Göçmenler arasında stres, travma ve depresyon yaygın olup, bazı durumlarda bu sorunlar madde kullanımına yol açabilmektedir. Özellikle

uyuşturucu ve alkol bağımlılığı oranlarının göçmenler arasında arttığı belirtilmektedir. Ancak, bağımlılık oranları dini ve kültürel faktörlerden etkilenebilmektedir. Örneğin, Müslüman göçmenler alkol tüketiminden kaçındıkları için alkol bağımlılığı oranları diğer gruplara kıyasla daha düşük olabilmektedir (Carballo & Nerukar, 2001). Bu durum, göçmenlerin sağlık politikaları açısından heterojen bir grup olduğunu ve farklı sağlık hizmeti yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

5.1. Göçün Kadın ve Çocuk Sağlığı Üzerindeki Etkileri

5.1.1. Göçün Çocuk Sağlığına Etkileri

Göçlerden en olumsuz etkilenen ve en savunmasız gruplardan biri çocuklardır. Göç, çocukları bedensel, ruhsal ve sosyal açıdan etkileyerek yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Çocuklar, yapıları itibarıyla hassas gruplar arasında yer almakta ve olumsuz durumlardan yetişkinlere kıyasla daha fazla etkilenmektedir. Göç sürecinden en fazla etkilenen gruplardan biri de çocuklardır. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde, çocukların fiziki, sosyal ve psikolojik yapılarında olumsuz etkiler meydana gelebilir (Carballo & Nerukar, 2001; Sağlam Şener & Arlıoğlu, 2022).

Göçmen çocuklar, ev kazaları, sağlıklı gıda ve suya erişim ile zehirlenmeler konusunda daha savunmasızdır. Ayrıca, trafik kazası geçirme sıklıkları diğer çocuklara göre daha yüksek olabilmektedir (Carballo & Nerukar, 2001; Sağlam Şener & Arlıoğlu, 2022).

Bu durumun çocuk sağlığı üzerindeki etkileri şunlardır:

- Sağlık kurumlarına ulaşmada zorluklar ve dil problemleri
- Sosyal destek eksikliği
- Akademik Başarısızlık
- Büyüme ve gelişme geriliği
- Beslenme bozuklukları
- Bulaşıcı hastalıklarda artış
- Eğitim problemleri
- Çocuk suçluluğu
- Çocuk istismarı

- Çocuk işçiliği
- Bağışıklık sorunları
- Kazalar

Bu doğrultuda, göçmen çocuklara yönelik multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Çocuk sağlığını koruma, geliştirme ve hastalık durumunda bakımın sürdürülmesi konusunda hemşireler önemli görevler üstlenmektedir. Kültürlerarası hemşirelik yaklaşımıyla hemşireler, sorunlara aile ile iş birliği içinde çözüm üretir ve bütüncül bir bakım sağlar (Aydın ve ark., 2017; Sağlam Şener & Arlıoğlu, 2022).

5.1.2. Göç ve Kadın Ruh Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Göç süreci, kadınlar için yüksek risk taşıyan bir deneyim olabilir. Göç sonrası kadınlar, farklı kültürel ve çevresel yaşam koşullarıyla karşılaşmakta, ekonomik zorluklarla yüzleşmekte, özel gereksinimlere sahip olabilmekte, zorlu şartlarda çalışmak zorunda kalmakta ve dil engelleri nedeniyle iletişim problemleri yaşayabilmektedir. Bu durumlar, kadınların uyum süreçlerini zorlaştırırken ruh sağlıkları üzerinde de olumsuz etkiler yaratmaktadır. Göçün etkileri, erkeklere kıyasla kadınlarda daha belirgin olabilmektedir. Göçmen kadınlara yönelik alınabilecek önlemler şunlardır:

- Birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkin kullanımı sağlanmalıdır.
- Dil kursları ile uyum süreçleri desteklenmelidir.
- Psikososyal destek sunulmalı ve ekonomik olarak güçlendirilmeleri sağlanmalıdır.
- Yaşam çevreleri iyileştirilmelidir.
- Ana-çocuk sağlığı hizmetlerine erişim artırılmalıdır (Tuzcu & Ilgaz, 2015).

5.1.3. Göçün Anne ve Çocuk Sağlığı Üzerindeki Etkileri

AB ülkelerindeki göç hareketliliği, göçmenlere yönelik anne ve çocuk sağlığı hizmetlerinde karşılaşılan sorunları gün yüzüne çıkarmıştır. Göçmen kadınlar, doğum süreçlerinde çeşitli zorluklarla karşılaşmakta ve doğum hizmetlerinden yeterince yararlanamamaktadır. Bu kadınlar, düşük doğum ağırlıklı bebekler dünyaya getirme eğilimindedir, istenmeyen gebelikler yaşamaktadır ve bu durum anne ile bebek ölümlerinin artmasına yol açmaktadır (Carballo & Nerukar, 2001).

5.2. Göç Hareketliliği ve Bulaşıcı Hastalık Yayılımı

Dünyadaki önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan tüberkülozun riskini artıran faktörler arasında savaşlar, nüfus hareketleri, aşırı kalabalık kamplarda yaşama ve geçici barınaklara yerleşme bulunmaktadır. Savaşlar ve afetler, ülkelerdeki sağlık ve çevre altyapısının çökmesine yol açarak bulaşıcı hastalıkların daha sık görülmesine neden olabilmektedir. Bu süreçte, savaş ve felaketler sonrası meydana gelen mülteci hareketliliği sınırları aşarak diğer ülkelerde de salgın yayılımını etkileyebilmektedir (Topluoglu ve ark., 2024).

Göç hareketliliği yalnızca tüberküloz gibi doğrudan insandan insana bulaşan hastalıkların yayılmasını artırmakla kalmaz, aynı zamanda zoonotik hastalıklar açısından da risk oluşturur. Mültecilerin göç ettikleri ülkelerde hayvancılıkla uğraşmaları önemli bir geçim kaynağıdır. Ancak hayvancılık sektörüne yönelik bazı politik engeller, sınır ötesi hayvan kaçakçılığı, yetersiz karantina önlemleri, hayvanların aşılanmadan ticaretinin yapılması ve uygulamadaki aksaklıklar, hayvanlardan insanlara bulaşabilen zoonotik hastalıkların yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu durum, göçmen toplulukların yaşadığı bölgelerde halk sağlığını tehdit eden ek riskler oluşturmaktadır. Örneğin, Ürdün'deki Suriyeli mülteciler arasında hayvancılık faaliyetleri nedeniyle zoonotik hastalık riskinin arttığı gözlemlenmiştir (Braam, 2022).

5.3. Göç Durumu ve Toplum Ruh Sağlığı Etkileri

Mülteci sayısının artması, ruh sağlığı problemlerini de artırmaktadır. Bulundukları yeri terk etmeye zorlanmaları, yaşadıkları zorlu süreç ve yeni kültüre uyum sorunları, ruh sağlığı için oldukça zorlayıcı süreçlerdir. Psikiyatrik ve psikososyal sorunlardan ötürü mültecilerde ruh sağlığı ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Özellikle savaş gibi durumlardan göç edenlerde anksiyete ve depresyon gibi belirtiler artabilmektedir. Bu doğrultuda ruh sağlığı yaklaşımları aşağıda açıklanmıştır:

- Psikiyatrik tanının yanı sıra psikososyal sorunların tespiti ve çözümüne de yoğunlaşılmalıdır.
- Kültürel yapıya göre ruh sağlığı sorunları ve stresi ifade biçimi farklı olabilmektedir. Müdahalelerde kültürü dikkate alarak sorunlar tespit edilmeli ve çözüm önerileri geliştirilmelidir.
- Yoğun göç dalgasında ev sahibi topluluğun da ruhsal sağlık gereksinimine odaklanılmalıdır.

 Bireyler ruhsal olarak güçlendirilmeli ve baş etme kapasiteleri artırılmalıdır (Önen ve ark., 2014; Işık & Ertuğrul, 2022).

5.4. Sosyal Zorluklar ve Uyum Süreci

Mülteciler, gittikleri ülkelerde ayrımcılık, ırkçılık ve sosyal dışlanma gibi olumsuzluklarla karşılaşabilmekte, sınır geçişlerinde işkenceye uğrayabilmekte ve sınır muhafızları tarafından öldürülebilmektedir. Darfur'daki çatışma sonrası göçmenlerin yaşadığı zorluklar, bu duruma örnek teşkil etmektedir (Kunna, 2016).

Bu tür insani krizlerin etkilerini azaltmak için sosyal politika uygulamaları, göçün olumsuz sonuçlarına karşı hem ülke vatandaşlarının hem de göçmenlerin ve mültecilerin uyum sürecini desteklemektedir. Göçmenler ve mülteciler, gittikleri toplumu çeşitli yönlerden etkilerken, aynı zamanda bulundukları toplumun da onları sosyokültürel açıdan değiştirdiği gözlemlenmektedir.

 Göç süreciyle birlikte ortaya çıkabilecek başlıca sorunlar şunlardır:

 Eğitim sorunları

 Göçmen kaçakçılığı ve terör bağlantılı riskler

 Güvenlik ve asayiş sorunları

 Sosyal uyumsuzluklar ve uyum problemleri

 Türkiye’de, Suriyeli mültecilere kayıtlı olup olmadıklarına bakılmaksızın ücretsiz sağlık hizmeti sunulmaktadır (Çetiner & Günay, 2021).

6. Göçmen Hareketliliğine Güncel Yaklaşımlar

6.1. Eşitsizliklerle Mücadele

Göç, diğer alanlarda olduğu gibi sağlık sisteminde de çeşitli olumsuzluklara yol açmaktadır. Göçmenlere sunulan sağlık hizmetlerinde aksaklıklar yaşanabilmekte, artan göçmen nüfusuyla birlikte sağlık hizmetlerine olan talep de önemli ölçüde artmaktadır. Bu durum, sağlık sisteminde birçok sorunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Aslan ve ark., 2018).

Göçmenler, sosyal, sağlık, adalet ve güvenlik gibi alanlarda daha fazla zorlukla karşılaşmaktadır. Bu sorunların azaltılmasında sağlıkta eşitsizlik modellerinin kullanılması önemli bir yaklaşım olabilir. Göçmenlere yönelik

sağlık eşitsizlikleriyle mücadele, bu zorlukların üstesinden gelmede kritik bir rol oynamaktadır. Sağlıkta eşitsizlik modelleri aşağıda açıklanmaktadır (Hexel & Wintersberger,1986; Demir, 2022):

Tablo 2. Sağlıkta eşitsizlikle mücadele modelleri

Geleneksel Tıbbi Model
Sağlığın ve Hastalığın Sosyo-Politik Modeli
Sağlığın ve Hastalığın Sosyo-Politik Modeli

6.2. Politik İyileştirmeler

Avrupa ve Türkiye'de, özellikle kadın göçmenleri kapsayan göçmen politikaları bulunsa da bu politikaların iyileştirilmesi gereken yönleri vardır. Göçmenlerin sağlık risklerinin belirlenmesi ve göçmenler arasından sağlık personeli istihdam edilmesi, geliştirilecek sağlık politikalarının göçmenlerin sağlık risklerini azaltmada önemli kazanımlar sağlamasına katkı sunacaktır (Filiz & Yıldırım, 2019).

6.3. Mülteci Hareketliliği: Kadın ve Çocuk Sağlığı ile Birinci Basamak Hizmetleri İhtiyacı

Mülteciler ve Sağlık Yükü Göç sonrası ülkelerine geri dönen mülteciler, sağlık sistemi zayıf olan ülkelere ek yük getirmektedir. Bu durumun en belirgin etkilerinden biri, kadın ve çocuk sağlığında yaşanan aksaklıklardır. 2016 yılında Pakistan ve İran'dan Afganistan'a yaklaşık 1 milyon kişinin geri dönmesi ve 2017'de devam eden hareketlilik, ülkenin sağlık sistemini olumsuz yönde etkilemiştir. (Higgins-Steele ve ark., 2017).

6.4. Göç Eden Çocukların Eğitimine Yönelik Faydalı Uygulamalar

Göçle gelen çocukların eğitim, psikososyal destek ve uyum süreçlerini desteklemek amacıyla çeşitli programlar ve uygulamalar hayata geçirilmektedir. Aşağıdaki tabloda, bu programların amaçları ve etkileri özetlenmiştir (Gümüşten, 2017).

Tablo 3. Göç eden çocuklara yönelik uygulanan faydalı politikalar

Program/Alan	Amaç ve Etkileri
Okullaşma	- Çocukların okula kaydedilmesi ev sahibi ülkeye uyumlarını hızlandırır. - Göçle gelen çocuklara okullarda ulaşmak daha kolaydır. - Çocuklara yönelik hastalıkların tedavisi ve önlenmesi daha hızlı sağlanır. - Kültürel adaptasyonu hızlandırır ve sosyalleşme imkânı sunar.
FRIENDS Programı	- Sosyal ve duygusal becerilerin geliştirilmesine katkı sağlar. Anksiyete ve stresi önlemede kullanılır.
Sanat Terapisi	- Çocukların benlik saygısını artırır. - Anksiyetenin azalmasına katkıda bulunur.
Kuramsal Çerçevesi Olan Uygulamalar	- Farklı kültürlerden gelen çocukların duygusal ve davranışsal problemlerini önleyerek uyum süreçlerini hızlandırır.

6.5. Mültecilere Yönelik Toplum Sağlığı Hizmetleri

Mültecilere yönelik sağlık hizmetlerinde koruyucu eğitimlere ağırlık verilmeli ve birinci basamak sağlık hizmetleri önceliklendirilmelidir. Koruyucu sağlık hizmetleri aşağıda sıralanmıştır:

- Göçmen nüfusunun nüfus ve sağlık kayıtları etkin bir şekilde tutulmalıdır.
- Bağışıklama hizmetleri düzenli ve kapsamlı bir şekilde yürütülmelidir.
- Risk altındaki nüfus belirlenmeli ve sağlık hizmetleri ihtiyaca göre önceliklendirilmelidir.
- Çevre sağlığı hizmetleri ihmal edilmemeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.
- Ana-çocuk sağlığı hizmetleri desteklenmeli ve yaygınlaştırılmalıdır.
- Temiz gıda ve suya erişim sağlanmalı ve bu konuda gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (Aydoğan & Metintaş, 2017).

KAYNAKLAR

Aslan Ş, Sünbül F, Güzel Ş. (2018). Mültecilerin Kilis sağlık hizmetleri üzerindeki etkisi. Journal of Healthcare Management and Leadership, 1, 48-58. https://doi.org/10.35345/johmal.518977.

Aydın D, Şahin N, Akay B. (2017). Göç olayının çocuk sağlığı üzerine etkileri. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi, 7(1), 8-14. https://doi.org/10.5222/buchd.2017.008.

Aydoğan S, Metintaş S. (2017). Türkiye'ye gelen dış göç ve sağlığa etkileri. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi, 2(2), 37-45.

Braam DH. (2022). Excluding livestock livelihoods in refugee responses: A risk to public health. Journal of Refugee Studies, 35(2), 910-928. https://doi.org/10.1093/jrs/feac006.

Carballo M, Nerukar A. (2001). Migration, refugees, and health risks. Emerging Infectious Diseases, 7(3 Suppl), 556–560.

Çetiner S, Günay E. (2021). Uluslararası göçün sosyo-kültürel etkilerinin değerlendirilmesi: Türkiye örneği. Mustafa Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 18(47), 1-21.

Demir B. (2022). Göçmenler ve sağlık. International Journal of Health Management (IJHM), 2(2), 298-313.

Demir G. (2023). The Syrian migration living in Kilis city impact on environmental problems. Aydın İnsan ve Toplum Dergisi, 9(2), 49–63. https://doi.org/10.17932/IAU.AIT.2015.012/ait_v09i2003.

Filiz M, Yıldırım T. (2019). Evaluation of health policies for migrants in Turkey and the European Union countries. Turkish Research Journal of Academic Social Science, 2(1), 24-30. Available online: www.turkishsocialscience.com.

Güler A. (2021). Göç olgusunun çok boyutlu etkileri ve Türkiye'ye yansımaları. Kırklareli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 10(2), 219-239. https://doi.org/10.53306/klujfeas.943416.

Gümüşten D. (2017). Mülteci çocukların eğitimi ve uyumlarına yönelik yapılan müdahale programları üzerine bir derleme. Nesne, 5(10), 247-264. https://doi.org/10.7816/nesne-05-10-03.

Gushulak BD, Pottie K, Roberts JH, Torres S, DesMeules M. (2011). Migration and health in Canada: health in the global village. Canadian Medical Association Journal, 183(12), E952–E958. https://doi.org/10.1503/cmaj.090287.

Hexel PC, Wintersberger H. (1986). Inequalities in health: strategies. Social Science & Medicine, 22(2), 151-160.

Higgins-Steele A, Lai D, Chikvaidze P, Yousufi K, Anwari Z, Peeperkorn R, Edmond K. (2017). Humanitarian and primary healthcare needs of refugee women and children in Afghanistan. BMC Medicine, 15, Article 196. https://doi.org/10.1186/s12916-017-0961-y.

İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Başkanlığı. (2025). Düzensiz göç istatistikleri. Erişim adresi: https://www.goc.gov.tr/duzensiz-goc-istatistikler.

Işık E, Ertuğrul F. (2022). Mülteci ruh sağlığında güncel yaklaşımlar. Sağlık Bilimlerinde Değer, 12(1), 180-187. https://doi.org/10.33631/sabd.1055671.

Kunna E. (2016). Darfur Refugees in Egypt: Suffering out of the Spotlight. International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health, 8(3), MA1-MA9.

Önen C, Güneş G, Türeme A, Ağac P. (2014). Bir mülteci kampında yaşayan Suriyelilerde depresyon ve anksiyete durumu. Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi, 2(6), 223-230.

Özgün N, Kubat G, Turan B, Özgün M, Toktas I, & Korukluoglu G. (2024). Thirteen-year surveillance results of acute flaccid paralysis cases in southeast Turkey and the effect of refugee movements on surveillance results. Central European Journal of Public Health, 32(1), 45–51. https://doi.org/10.21101/cejph.a7605.

Sağlam Şener T, Arlıoğlu H. (2022). Sosyal afet olarak göç olayının çocuk sağlığı üzerine etkileri. Journal of Pre-Hospital – Hastane Öncesi Dergisi (JPH), 7(1), 95–107. https://doi.org/10.54409/hod.1069786.

Stauffer WM, Weinberg M. (2009). Emerging clinical issues in refugees. Current Opinion in Infectious Diseases, 22(5), 436–442.

Topluoglu S, Taylan-Ozkan A, Alp E. (2024). Impact of wars and disasters on tuberculosis epidemiology. Journal of Clinical Practice and Research, 46(5), 411–420. https://doi.org/10.14744/cpr.2024.39082.

Türkiye İstatistik Kurumu. (2023). Uluslararası göç istatistikleri, 2023. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Uluslararasi-Goc-Istatistikleri-2023-53544.

Tuzcu A, Ilgaz A. (2015). Göçün kadın ruh sağlığı üzerine etkileri. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry, 7(1), 56-67. https://doi.org/10.5455/cap.20140503020915.

United Nations High Commissioner for Refugees. (2024). UNHCR Türkiye istatistikleri. https://www.unhcr.org/tr/hakkimizda/unhcr-tuerkiye-istatistikleri.

UNHCR, The UN Refugee Agency. (2023). Global trends: Forced displacement in 2023. https://www.unhcr.org/global-trends-report-2023.

SAĞLIK İŞLETMELERİNDE YETENEK YÖNETİMİ SÜRECİ VE YETENEK YÖNETİMİNDE KAPASİTE GELİŞTİRME

Gülfer BEKTAŞ

- Kurum Bilgisi: Sağlık Yönetimi Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Istanbul/TÜRKİYE
- ORCID:0000-0002-0110-4181
- Mail: gulfer.bektas@acibadem.edu.tr

Semih Can DEMİRBAŞ

- Kurum Bilgisi: Sağlık Yönetimi Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Istanbul/TÜRKİYE
- ORCID:0009-0009-2080-3437
- Mail: semih.demirbas@live.acibadem.edu.tr

Ela Nur ÇAĞLAR

- Kurum Bilgisi: Sağlık Yönetimi Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Istanbul/TÜRKİYE
- ORCID:0009-0007-5652-5745
- Mail: ela.caglar@live.acibadem.edu.tr

1. GİRİŞ

Günümüzde yetenek yönetimi süreci, işletmelerin ve organizasyonların rekabet avantajı elde etmek ve sürdürülebilir başarısı için son derece kritik öneme sahip bir unsur haline gelmiştir. İşletmeler, küreselleşme ve dijitalleşmeyle beraber yetenekli çalışanları kuruma çekme, yetenekleri geliştirme ve yetenekleri elde tutma konusunda daha duyarlılık göstermektedirler. Özellikle sağlık sektörü gibi insan merkezli alanlarda yetenek yönetimi büyük önem taşımaktadır. Çünkü yetenek yönetimi yalnızca bireysel çalışan performans gelişimine değil, aynı zamanda işletmelerin uzun vadeli başarılarına doğrudan etki etmektedir. Kapasite geliştirme ise yetenek yönetiminin etkinliğini arttıran stratejik bir yaklaşımdır.

İşletmelerin uzun vadeli başarılar elde edebilmeleri için öncelikle yeteneği anlamlandırmaları gerekmektedir. Yetenek; insanın kendi içsel faaliyetlerini yerine getirebilme, bilgilerini, dürtülerini, becerilerini, karakterini, tutumlarını, yargılarını ve deneyimlerini kapsayan kendi kabiliyetlerinin toplamı olarak tanımlanmaktadır.

Günümüzde yetenek kavramı İngilizcede yetenek kavramının karşılığı olan "TALENT" kelimesinin baş harfleri kullanılarak açıklanmaktadır (Yumurtacı, 2014; Altunoğlu ve ark, 2015). Buna göre Türkçe karşılıkları ise;

T (Triumph) -Başarı

A (Ability)- Beceri ve Kabiliyet

L (Leadership)- Liderlik

E (Easiness)- Kolaylaştırmak

N (New Fangle and Creativity- Innovation)- Yaratıcılık ve Yenilik

T (Time)- Zaman yani zamanı etkin kullanmayı simgelemektedir.

Bu doğrultuda yetenek yönetimi bireylerin ve organizasyonların mevcut kapasitelerini en iyi şekilde kullanmalarını ve geliştirmelerini sağlayan bir süreç olarak ele alınırken, kapasite geliştirme ise bu süreci destekleyerek bireylerin yetkinliklerini arttırmayı hedeflemektedir. Yeteneği iyi anlamak ve uygulamak kuruluşların başarısı için önemli bir faktördür; ancak, yeteneklerin değerini ortaya çıkaran asıl faktör bireylerdir. Bu kapsamda yetenekli örgüt bireylerinin, taşımaları gereken özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz (Karadal & Erdal Akyüz, 2019);

- Değişime hızlı uyum sağlayabilmek,
- Sürekli öğrenmeye ve gelişime açık olmak,
- Çevresine örnek teşkil eden bir lider olabilmek,
- Güven veren ve güven ortamı oluşturabilen bir duruş sergilemek,
- Ekip çalışmasında etkili ve uyumlu bir birey olmak,
- Esneklik göstererek farklı koşullara uyum sağlayabilmek,
- Karşılaşılan zorlukları aşma konusunda kararlı ve dirençli olmak,
- Bulunduğu kurum ve organizasyonu en iyi şekilde temsil edebilmek,
- Yetenekli bireyleri organizasyona dahil ederek ekibi güçlendirmektir.

Yetenek yönetimi yalnızca doğru bireyleri tespit etmekle kalmaz, aynı zamanda bu bireyleri doğru şekilde geliştirmek, yönlendirmek ve elde tutmak için stratejik bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu sayede yetenek yönetimi, işletmelerin geleceğini belirleyen temel bir süreç olarak ele alınmaktadır. Son yıllarda yetenek yönetimi, şirketin rekabet avantajını yaratma ve sürdürme yeteneği nedeniyle üzerinde çok durulan bir araştırma alanı olarak ilgi görmektedir. Temel olarak yetenek yönetimi, dış ve iç kaynaklardan bir yetenek havuzu oluşturmak, bu kaynakları kritik pozisyonlara uygun şekilde yerleştirmek ve daha sonra çalışanların iş motivasyonu, örgütsel bağlılığı ve örgütsel performansa katkıda bulunan ekstra rol davranışları üzerinde çalışmakla ilgilidir. Çünkü organizasyonlar, giderek daha karmaşık hale gelen küresel ekonomide başarılı olabilmek için en iyi yeteneklere sahip olmaları gerektiğinin farkındadır (Ashton & Morton, 2005; Collings & Mellahi, 2009; Coulson-Thomas, 2012;Stahl ve ark, 2012).

Rekabetçi bir pazarda yetenek yönetimi, organizasyonların başarısının temel itici gücüdür. Yetenek yönetimi, insanların nasıl işe alındığının, nasıl eğitildiklerinin ve geliştirildiklerinin, nasıl elde tutulduklarının ve programın ne kadar başarılı olduğunun planlanması ve analiz edilmesidir. Diğer bir deyişle yetenek yönetimi, ne kadar çalışana ihtiyaç duyulduğunun ve ne kadarının mevcut olduğunun takibini yapmaktır.

Geniş anlamda yetenek yönetimi, organizasyonun mevcut ve gelecekteki ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli beceri ve yetkinliklere sahip insanları çekmek, geliştirmek, elde tutmak ve en iyi şekilde kullanmak

amacıyla entegre stratejiler veya sistemler uygulayarak iş yeri verimliliğini artırma süreci olarak da tanımlanmaktadır(Zhang & Bright, 2012; Hamidi ve ark, 2014).

1.2. Sağlık İşletmelerinde Yetenek Yönetimi

Bir sağlık kuruluşunda çalışanlar, kuruluşun kalbi gibidir ve bu değerli insan kaynaklarının gelişimini desteklemek, sağlık sisteminin genel kısa ve uzun vadeli başarıları için önemlidir. Bir organizasyon, yetenek havuzunu geliştirme konusunda iyi bir iş çıkarırsa çalışan memnuniyeti artar, iş gücü maliyetleri düşer ve hasta bakımı iyileşir. Sağlık sektörü yöneticileri, yetenek optimizasyonuna yönelik stratejiler ve taktikler sayesinde şu an ve gelecekte klinik ve finansal sonuçları iyileştirme yeteneğine sahiptirler.

Sağlık sektörünün kendine has dinamikleri, yetenek yönetimini diğer sektörlerden ayrı bir noktaya taşımaktadır. Bu sektörde hizmet sunumunun sürekli olarak geliştirilmesi ve standartların her zaman yüksek tutulması, alanındaki yetenekli personelin mevcudiyetine bağlıdır. Bu gelişim için kaliteli bir yetenek yönetimi stratejisi gereklidir çünkü benimsenen bu strateji, doğru yeteneğin doğru alana yerleştirilmesini sağlar. Ayrıca, sağlık sektöründe çalışan her bireyin yoğun stres gibi çeşitli faktörler altında görev yapması, yetenek yönetimini daha da kıymetli hale getirmektedir. Ek olarak, yetenek yönetimi sürecinin aktif şekilde uygulanması önemli bir gereklilik olup, işletmelerin hem mevcut hem de gelecekteki iş gücü ihtiyaçlarını planlı şekilde yönetmesini gerekli kılmaktadır.

Sağlık sektöründe yetenek yönetimi faaliyetlerinde iki önemli unsur bulunmaktadır: Bunlardan birincisi, iş gücünü sağlık hizmeti kalitesi de dâhil olmak üzere kurumsal performansın kilit unsuru olarak ele almaktır. İkinci önemli unsur ise iş gücünü, kritik önem taşıyan bir örgütsel kaynak olarak inşa etmek ve sürdürmek için stratejik ve sistematik bir yaklaşımı teşvik etmektir. Birinci unsurda, sağlık sektöründeki iş gücü yalnızca bir çalışan kitlesi değil, işletmenin performansına doğrudan etki eden önemli bir faktördür. Bu sayede, sağlık sektöründeki çalışanların doğru seçilmesinin ve desteklenmesinin kıymetini anlayabiliriz. İkinci unsurda ise iş gücünü yalnızca operasyonel anlamda değil, aynı zamanda organizasyonel hedefler için önemli bir kaynak olarak görmek önerilmektedir.

Bu iki unsurun birleşimiyle anlıyoruz ki sağlık sektöründeki iş gücü yalnızca bir araç değil, aynı zamanda başarıyı sürdürülebilir kılacak önemli bir varlıktır. Yeteneklerin her zaman gelişimine destek olup becerilerini

artırmak, yetkinliklerini geliştirmek ve değişen teknolojilere uyum sağlamalarını mümkün kılmak kritik bir öneme sahiptir. Bu noktada konuya "yetenek yönetiminde kapasite geliştirme" kavramı dâhil olmaktadır (Tiwari & Sherivastava, 2013).

1.3. Yetenek Yönetiminde Kapasite Geliştirme

Son yıllarda kapasite geliştirmeye olan ilginin artması, son elli yılda kalkınma yardımlarında yaygın olarak kabul edilen eksikliklere bir yanıt niteliğindedir. Bu eksiklikler arasında, bağışçıların liderlik ettiği projelerin baskın rolü ve uzun vadeli "kapasite" meselelerine yetersiz dikkat gösterilmesi gibi unsurlar yer almaktadır. Bu tür eksikliklerin bir sonucu olarak yoksulluğun azaltılması gibi öncelikli alanlarda sürdürülebilir etkiler sınırlı kalmıştır.

Yetenek yönetimi ve kapasite geliştirme, birbirini tamamlayan iki önemli kavramdır. Yetenek yönetimi, organizasyonların insan sermayesini stratejik olarak yöneterek sürdürülebilir rekabet avantajı elde etmesini sağlarken, kapasite geliştirme ise bireylerin ve ekiplerin bu stratejilere uyum sağlayabilmesi için gerekli bilgi, beceri ve yetkinliklerle donatılmasını hedeflemektedir.

Kapasite geliştirme, elli yıllık deneyimden çıkarılan derslere dayanarak daha sistematik, entegre ve kalkınan ülkelerin sahipliğinde yürütülen, sürdürülebilir sonuçlara odaklanan yaklaşımları teşvik etmektedir. Kapasite geliştirme, bireylerin, işletmelerin veya sistemlerin belirledikleri hedeflere ulaşabilmeleri için bilgi, beceri ve kaynaklarını artırma sürecidir. Bu süreç, hem insan kaynağının hem de kuruluşların yapılarının gelişimini destekleyici niteliktedir. Kapasite geliştirme, sürdürülebilir büyüme ve sürekli iyileştirme konularında kritik bir unsurdur. Özellikle sağlık işletmeleri gibi son derece dinamik sektörlerde bir gereklilik olarak görülmektedir.

Bu sürecin temel faydaları şunlardır:

- Örgüt çalışanlarının bilgi ve becerilerini artırır, süreçleri daha etkin hale getirerek verimliliği sağlar.
- Değişen koşullara hızlı şekilde uyum sağlayarak adaptasyonu kolaylaştırır ve geliştirir.
- İşletmelerin piyasa şartlarına uygun şekilde gelişimini sağlayarak rekabet gücünü korur.

- Yetkin çalışanlar ve gelişmiş organizasyonlar sayesinde hizmet kalitesini ve memnuniyeti artırır.

Kapasite geliştirme, işletmelerin içsel potansiyelini ortaya çıkaran ve bu potansiyeli daima besleyen bir süreçtir. Bu sürecin etkin şekilde yönetilmesi, özellikle yetenek yönetiminde büyük bir anlam ve önem taşımaktadır. Bu noktada, yetenek yönetiminde kapasite geliştirme süreci, hem bireysel hem de kurumsal olarak daha derinlemesine bir değişim ve gelişimi beraberinde getirmektedir.

Yetenek yönetimi, işletmelerin en değerli kaynağı olan yetenekli insanı örgüte çekme, geliştirme ve elde tutma süreçlerini kapsayan bütüncül bir yönetim anlayışıdır. Kapasite geliştirme ile bütünleşen yetenek yönetimi sistemi, çalışanların kapasitesini geliştirme fırsatları sunduğunda daha başarılı olurken, kapasite geliştirme süreçleri de organizasyonların yetenek yönetimi politikalarını güçlendirerek daha esnek ve verimli bir yapı oluşturmakta ve işletmelerin uzun vadeli hedef ve başarılarını garanti altına alma konusunda katkı sağlamaktadır.

2. Yetenek Yönetim Süreci

Günümüz rekabet ortamının yarattığı koşullarda, insan kaynağının ayırt edici gücü olarak yeteneklere yönelmek, insan kaynakları yönetimi açısından kaçınılmaz bir yol olarak yer almaktadır. Yeteneklerin ayırt edici gücünden faydalanamayan işletmelerin giderek rekabet gücünü kaybetmeleri söz konusudur. Bu zihniyet değişiminin gereği olarak, insan kaynakları yönetimi günümüzde yeni bir döneme girerek yeni rol ve sorumlulukları beraberinde getiren bir yaklaşım olan yetenek yönetimine doğru dönüşmeye başlamış bulunmaktadır. Gelinen bu noktada, insan kaynakları yönetiminde çalışanların işe alım aşaması, sahip olunan yeteneklerin uygun şekilde yönlendirilmesi ve kurumsal bağlılıklarının sağlanması gibi yaklaşım ve uygulamaları içeren yetenek yönetimi anlayışı, günümüzde stratejik insan kaynakları yönetiminin en temel başarı faktörlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Bu süreç, işletmenin genel stratejisi doğrultusunda insan kaynakları planlamasının yapılmasıyla başlar. Ardından, yetenek yönetimi stratejisinin oluşturulması, mevcut işgücünün analiz edilerek ihtiyaç duyulan yetkinliklerin belirlenmesi, yetenekli çalışanların tespit edilmesi ve kuruma kazandırılması aşamaları gelir. Süreç, çalışanların gelişiminin desteklenmesi,

performanslarının değerlendirilmesi ve uzun vadede organizasyona bağlı kalmalarının sağlanmasıyla tamamlanır.

Günümüz piyasaları, hedefleri için sürekli değişime ve gelişime uyum sağlayabilmek, büyüyebilmek ve ek olarak en yüksek verim seviyelerine ulaşmak için dönüm noktaları yaşamaktadır. Yetenek yönetimi, kuruluşların hedeflerine ulaşma gücünü doğrudan etkiler. Kuruluşların hedeflerine ulaşmaları için ihtiyaç hissedilen yetenek ve beceriyi karşılamasını sağlayan bir insan kaynakları yönetim süreci olarak kabul edilmesinin yanında, kuruluşlara sürekli ve sürdürülebilir başarı elde etme imkânı sunar(Alayoğlu,2010; Bektaş & Özcan, 2024). Yetenek yönetim süreci, kuruluşların verimli insan kaynağını belirleyerek, onları elde tutma ve geliştirme amacıyla oluşan bir stratejik yaklaşımdır. Bu süreç çoğunlukla aşağıdaki temel adımlardan oluşur.

2.1. Yetenek Tanımlama ve Strateji Belirleme

Kuruluşların "yetenek" kavramını belirlemesi son derece önemlidir çünkü her kuruluşun stratejileri ve yetenekli çalışan profilleri farklıdır. Hedeflenilen yetenekli çalışan profilini belirlemek, stratejilerin belirlenmesi için gereklidir. Bu doğrultuda hangi niteliklerin yetenek olarak kabul edileceği belirlenir. İşletmelerin başlangıçta atması gereken en önemli adımlardan bir diğeri, kurum kültürü, temel amaç ve hedefleri doğrultusunda işletme stratejisi ile uyumlu ve bütünleşik bir yetenek stratejisi belirlenmesidir. Yetenek stratejisi, işletmenin mevcut ve potansiyel işgücüne stratejik bir şekilde yaklaşmasını gerektirir. Çünkü başarılı bir yetenek yönetim stratejisi, işgörenlerin sürekli aynı işi yaparak aynı sonuçları elde ettikleri bir çalışma ortamına kıyasla, işletmeleri daha hızlı ve başarıyla geleceğe taşıyabilecektir. Dolayısıyla, yetenek stratejisini tanımladıktan sonra işletmelerin yapması gereken, bu stratejinin hayata geçirilebilmesi için önem taşıyan yönetsel ve teknik alanlardaki kilit pozisyonları, bu pozisyonlara ilişkin iş tanımları ile gerekliliklerini tespit etmek ve ihtiyaç duydukları yetenekleri belirlemektir. İster işletme içinden isterse dışından olsun, potansiyellerin belirlenmesindeki en kritik soru, "doğru kişinin kim olduğunun nasıl belirleneceği" konusudur. Burada üzerinde durulması gereken en önemli noktayı, kişinin düşünülen pozisyon için gerekli ve yeterli niteliklere sahip olup olmadığının doğru şekilde ölçülmesi oluşturmaktadır (Alayoğlu, 2010).

2.1.1. Yetenek Havuzu Oluşturma

Yetenek havuzu, farklı pozisyonlar için örgütte ihtiyaç duyulan yetenek ihtiyaçlarını hemen karşılamanın yanı sıra, gelecekte oluşabilecek yetenek ihtiyaçlarını bugünden yetiştirmek ya da hazırlamak amacıyla oluşturulan sistemli bir yapıyı tanımlamaktadır. İnsan kaynakları seçiminde yetenek havuzu oluşturmak, bir örgütün ihtiyaç duyduğu nitelikli çalışanları belirlemek ve bu çalışanları çekmek için sistematik bir süreçtir. Bu süreç, potansiyel adayların belirlenmesi, değerlendirilmesi ve kaydedilmesi aşamalarını içerir. Örgüt açısından yetenek havuzu oluşturmanın önemi, organizasyonun stratejik hedeflerine ulaşmasını kolaylaştıran yüksek kalitede insan kaynağına erişim sağlamasında yatmaktadır. Ayrıca, hızlı değişen iş piyasalarında esneklik kazandırarak, örgütün rekabet gücünü artırır. Yetenek havuzları, aynı zamanda uzun vadeli planlama ve geliştirme için bir temel oluşturarak, iş gücü ihtiyaçlarının proaktif bir şekilde karşılanmasına olanak tanır. Böylece uygun adayların zamanında işe alınması, çalışan bağlılığının artırılması ve genel iş performansının iyileştirilmesi mümkün hale gelir(Hiltrop, 1999; Doğan &Demiral, 2008; Akdemir,2017; Altınöz,2018;Gündüzalp & Özan, 2018).

Yetenek havuzları oluşturmanın faydaları şu şekilde özetlenebilir:

- Çalışanların bağlılığını, moral ve motivasyonunu artırarak daha güçlü bir kurum kültürü oluşturur. İşgören adayının örgütü, bölümü ve muhtemel pozisyonlarını önceden bilmeleri, yeni görevlerine daha hızlı uyum sağlamalarını sağlar.
- Terfi ve atamalar, çalışanlar için bir öğrenme ve gelişim süreci olarak değerlendirilebilir ve bu durum işletme açısından uzun vadeli bir yatırım niteliği taşır.
- İşletmenin kurumsal itibarına ve dışarıdan algılanan imajına olumlu katkı sağlar.
- Terfi süreçlerinde belirli bir kariyer yolu oluşturularak çalışanların bu doğrultuda gelişim göstermeleri teşvik edilir, bu da işletme içinde rekabetçi bir çalışma ortamı yaratır.
- Adayların güçlü ve gelişime açık yönlerini daha iyi tanımaya olanak tanır, böylece seçim sürecinde daha isabetli kararlar alınmasını sağlar.

2.2. Yetenek Çekme (İşe Alım ve Seçim Süreci)

İşletmeler nitelikli çalışan istihdam ederek rekabette avantaj ve üstünlük sağlamayı hedeflerler. İhtiyaç duyulan alanlarda yetenekli işgören adaylarının işletmeye çekilebilmesi ve katılımının sağlanması için, işletmeyi rakiplerine nazaran farklı ve cazip kılacak, benzersiz ve sıra dışı uygulamalara yer verilmesi gerekir. İşletme yetenekli çalışanı işe alırken, aradığı pozisyonun işletme içindeki kapsamını ve bu kapsamı etkileyecek gerekli diğer faktörleri göz önünde bulundurmalıdır. Bu faktörler arasında; örgütün yapısı, hedefleri, misyonu, vizyonu, kurumsal değerleri, kültürü, stratejik planları ve bütçesi yer almaktadır.

Yetenek yönetimi açısından işe alım ve seçim süreci; bir organizasyonun ihtiyaç duyduğu yetenekleri belirleyip, bu yeteneklere sahip adayları çekmek, seçmek ve entegre etmek için izlediği sistematik bir yaklaşımdır. İşe alım süreci genellikle şu aşamalardan oluşmaktadır:

- *İhtiyaç analizi*; organizasyonun hedefleri doğrultusunda hangi pozisyonlara ve yeteneklere ihtiyaç duyulduğunun belirlenmesi,
- *İş tanımı hazırlama*; belirlenen ihtiyaçlar doğrultusunda iş tanımlarının ve gereksinimlerinin net bir şekilde oluşturulması,
- *Aday çekme;* potansiyel adayları bulmak için çeşitli yöntemlere başvurulur. Bu aşamada iş ilanları yayınlama, sosyal medya, iş fuarları gibi yöntemler kullanılır,
- *Ön eleme;* başvuruların incelenmesi ve uygun adayların belirlendiği bir aşamadır. Bu aşamada özgeçmişler, ön yazılar ve bazen telefon görüşmeleri yapılabilir,
- *Mülakat süreci;* seçilen adaylarla yüz yüze veya çevrimiçi mülakatlar gerçekleştirilir. Adayların yetenekleri, deneyimleri ve örgüte uyumları değerlendirilir,
- *Değerlendirme;* mülakatlar sonrası adayların performansları, yetkinlikleri ve kurum kültürüyle uyumları çeşitli yöntemlerle (testler, değerlendirme merkezleri vb.) analiz edilir,
- *Teklif ve işe alma;* seçilen adaya iş teklifinin yapıldığı aşamadır. Teklifin kabul edilmesiyle istihdam süreci başlar,

- *Eğitim ve oryantasyon;* işe yeni giren çalışan organizasyona dahil edilerek oryantasyon ve eğitim programları ile desteklenmeye başlar.

Bu süreç sadece yeteneklerin bulunup işe alınmasını değil, aynı zamanda bu yeteneklerin gelişimi ve bağlılığının artırılmasını da hedefler. Yetenek yönetimi perspektifiyle, işe alım süreci aynı zamanda stratejik bir yatırım olarak görülmektedir. En iyi yeteneklerin elde edilmesinin hedeflendiği durumlarda işe alma maliyetli bir süreç olacaktır. Aday çalışanları incelemek, kuruma en iyi neyi sunabileceklerini ve nasıl katkıda bulunabileceklerini bulmak ve mevcut beceriler arasındaki boşlukları ve bu boşlukları doldurarak onları geliştirmek için neler yapılabileceğini saptamak zaman ve sabır gerektiren bir aşamadır.

İşe alma süreci, işletmelerin yetenek arayışında benimsemeleri gereken seçim tekniklerine de bağlı olarak şekillenmektedir. Örneğin, potansiyel adaydan beklenen insani nitelikler nelerdir? Entelektüel yetenekleri nelerdir? Yeni bir çalışma ortamına adım atma ihtimali olan bu yetenekli adayların mevcut ortama ve ekip çalışmasına uyumu nasıl olacak, bu nasıl belirlenecek gibi soruların cevabını bulmaya çalışmak gibi seçim teknikleri, potansiyel yeteneklerin temel niteliklerini açıklamak için farklı yöntemlere ve önceliklere odaklanabilir. Fakat işe alma stratejisi birbirini takip eden ve tamamlayan aşamaları içermektedir. Bunun dışında işletmeye en uygun adayın seçilmesinde işin gerektirdiği sorumluluk, fırsatlar, sorunlar ve gerekli olan tüm becerilerin belirlenmesi de yer almaktadır. İşgören seçimi, her zaman hizmet sektöründeki yöneticiler için kritik bir başarı faktörüdür.

Yüksek potansiyeli olan, gelecek vadeden, yenilikçi, yaratıcı, parlak kişileri kuruluşa çekebilmek ve bunlar arasından yetenekli olanları keşfederek doğru yerlerde görevlendirmek, başarılı bir işe alım süreci olarak kabul edilmektedir (Cheng, 2011; Çelik & Zaim, 2011; Betchoo, 2017; Altınöz, 2017).

2.3. Yetenekli Çalışanların Eğitimi ve Geliştirilmesi

Çağımızın önemli konularından birisi eğitimdir. Hızla gelişen dünyamızda, bilgiler önceki yüzyıllarda görülmeyen bir biçimde artmakta ve değişmektedir. Endüstrideki büyük ve hızlı gelişmeler, insan unsurunun daha yararlı ve güçlü bir hale getirilmesi çabalarını geliştirmektedir. Her ülkede,

eğitim temel bir hak ve sürekli bir çalışma olarak kabul edilmektedir. Yetenek yönetimi bağlamında yeteneği geliştirme, mevcut yeteneğin sürekliliğinin sağlanması ve var olan fakat gizli kalmış yeteneklerin ortaya çıkarılması, iyileştirilmesi ve aynı zamanda gelişmeler ve değişimler karşısında çalışanların hazır hale getirilmesi amaçlanmaktadır.

Mevcut çalışanların eğitimi, çalışanın yeni beceriler kazanması ve performansının artmasında önemli bir unsurdur. Bu aşamada örgütler, çalışanları için yetenek geliştirme planları oluşturur. Çalışanların gelişim süreçleri için eğitim ve mentörlük gibi programlar planlanır. Yetkin çalışanların kuruluşlarda hangi yolları nasıl izleyeceği belirlenir ve birçok projede görev alma fırsatı sunulur. Eğitim ve geliştirme faaliyetleri bireye, örgüte, ekonomiye ve topluma birçok konuda fayda sağlamaktadır. Bireye sağladığı faydalara bakıldığında, işgörenin öğrenme eylemine dönük olmasına olanak sağladığı, çalışanların eğitim ve geliştirme faaliyetleri sayesinde birbirlerini daha iyi tanıma fırsatı yakaladığı belirtilmektedir. Bu faydalardan kaynaklı olarak da işgörenler, bireysel başarıya anlam yükleyerek sorumluluk bilincini daha güçlü bir şekilde benimsemektedirler. Bu da motivasyonu ve iş tatminini artırmaktadır(Şimşek, 2007; Özer & Aksu, 2022).

Eğitim ve geliştirmenin bir örgüte kazandıracağı yararlar şu şekilde sıralayabiliriz;

- Öğrenme sürecini hızlandırma,
- İş verimliliğini artırma,
- Beklenmedik durumları düzeltme ve uyum sağlama,
- Yöneticilerin sorumluluklarını hafifletme,
- Çalışanların motivasyonunu yükseltme,
- Kariyer gelişimi ve terfi fırsatları sunma,
- İş güvenliği programlarıyla kazaları ve maliyetleri azaltma,
- Ürün ve hizmet kalitesini iyileştirme,
- Bakım ve onarım maliyetlerini düşürme.

Günümüzde işletmeler, çeşitli eğitim ve geliştirme yöntemleri sayesinde çalışanlarının kişisel ve uzmanlık alanları ile ilgili bilgi, beceri ve davranışlarının geçerliliğini ve etkinliğini arttırmak konusunda

duyarlılık göstererek oldukça yoğun çaba harcamaktadırlar(Mercin, 2005; Bektaş, 2022).

2.4. Yeteneğin Değerlendirilmesi

Kişinin sahip olduğu yetkinliklerin ve seviyelerinin, değerlendirildiği pozisyonun gereği olan yetkinliklerle karşılaştırılmasını sağlayarak, doğru kişiye doğru yatırımlar yapılması, değerlendirme merkezinden elde edilen veriler ışığında sağlanabilmektedir. Günümüzde, artan rekabetçi ortamla beraber örgütler, daha iyi elemanlar seçme, seçtikleri yetenekli çalışanların gelişimini sağlamak ve yüksek performanslı olarak nitelendirilen çalışanları elde tutmak için insan kaynaklarının önemini artıran projelere ağırlık vermeye başlamışlardır.

Yetkinlik değerlendirme sürecinde ilk olarak işe giriş esnasında çalışana yetkinlik testi uygulanır. Kişinin yetkinlikleri bu aşamada belirlenir. İş için gerekli yetkinliklerin düzeyleri ile mevcut çalışanda olan yetkinliklerin düzeyi arasındaki fark; beceri boşluğu (Skill Gap) olarak tanımlanır(Yalım, 2005; Çelik & Zaim, 2011;Atlı, 2017) .

Yeteneklerin değerlendirilmesine ilişkin temel adımlar şu şekilde sıralanabilir:

- Gelişim planları doğrultusunda çalışanlara yapılan yatırımların, belirlenen ideal yetenek profili ile mevcut yetkinlikler arasındaki farkı ne ölçüde kapattığı değerlendirilerek analiz edilmelidir.
- Değerlendirme sonuçları, çalışanların terfi ettirilmesi, potansiyel yetenek havuzunda tutulması ve havuzdan çıkarılması konusunda karar verilmesinde önemli bir kriter olmalıdır.
- Potansiyel yetenek havuzundaki çalışanlar, ihtiyaç duyulduğunda yetiştirildikleri pozisyonlara atanmak üzere gözden geçirilmelidir.
- Bu değerlendirmede, çalışanların mevcut eksikliklerinin atanacakları pozisyondaki performanslarını ne derece etkileyeceği ve bu açıkların giderilmesi için gereken süre gibi faktörler dikkate alınmalıdır.
- Terfi kararının ardından, ilgili çalışan yeni görevinde yakından takip edilmeli ve kendisine düzenli olarak geri bildirim sağlanmalıdır (Alayoğlu, 2010).

Tablo 1. İşgören değerlendirme matrisi

Yeri Zor Dolar Düşük Katma Değerli *Bilgiyle Donatın* →	**Yeri Zor Dolar** Yüksek Katma Değerli *Sermayeye Katın* ↑
Yeri Kolay Dolar Düşük Katma Değerli *Otomasyona Geçin* ↓	**Yeri Kolay Dolar** Yüksek Katma Değerli *Farklılaştırın ya da Dışarı Verin* ↓

Bu matrise göre işletmeler, çalışanlarını yaptıkları işin değeri ve sahip oldukları yetkinliklere göre dört ana gruba ayırarak değerlendirebilir.

- ***Sol alt karede,*** düşük katma değer üreten ve kolaylıkla ikame edilebilen çalışanlar bulunur. İşletmeler bu tür çalışanlara belirli ölçüde ihtiyaç duyabilir ancak kurumun başarısı doğrudan onlara bağlı değildir. Bu tür işler, mümkün olduğunda otomasyon sistemleriyle ikame edilebilir.
- ***Sol üst karede,*** deneyimli üretim çalışanları, yönetici asistanları, kalite güvencesi, iç denetim ve kurumsal iletişim gibi uzmanlık gerektiren görevlerde çalışanlar yer alır. Her ne kadar düşük katma değer üretseler de uzmanlık ve deneyimleri nedeniyle bu pozisyonların doldurulması kolay değildir. Bu nedenle işletmeler, bu gruptaki çalışanları elde tutmalı ve bilgi-becerilerini geliştirmeleri için desteklenmelidir.
- ***Sağ alt karede,*** müşteriler için yüksek değer yaratan ancak nitelikleri itibarıyla kolayca ikame edilebilen çalışanlar bulunur. Bu gruptaki çalışanlar ya becerilerini geliştirerek daha değerli hale getirilir ya da işten çıkarılarak bu hizmetler dış kaynaklardan temin edilir.
- ***Sağ üst karede,*** işletmenin en değerli çalışanları olarak görülen ‘‘yıldızlar’’ ya da ‘‘yetenekler’’ yer alır. Bu kişiler, sahip oldukları yetkinlikler ve deneyim açısından ikame edilmesi en zor olan çalışanlardır. İşletmeler için kritik bir rekabet avantajı oluşturan bu grup, yenilikçi ürün ve hizmetlerin geliştirilmesinde kilit rol oynar. Bu nedenle, işletmelerin rekabet gücünü artırmak için bu çalışanlara yatırım yapmaları büyük önem taşır.

Bu değerlendirme doğrultusunda, sağ üst karede yer alan ‘‘yetenekler’’ işletmelerin en değerli varlıkları olarak kabul edilmelidir ve onların gelişimi için stratejik yatırımlar yapılmalıdır. Diğer üç gruptaki çalışanlar ise ya kolayca ikame edilebilir niteliktedir ya da işletme açısından daha çok iş gücü maliyeti oluşturabilir(Alayoğlu, 2010).

2.5. Yetenekleri Elde Tutma

Yetenekleri elde tutma, işletme hedeflerine ulaştıracak ve işletmenin sürdürebilirliğini gerçekleştirecek çalışanları kaybetmemek üzere gösterdiği çabaların tümü olarak ifade edilmektedir. Örgütler donanımlı insanlar yetiştirmektedir. Ancak bazı dönemlerde çalışanlar cazip teklifler alarak başka işletmelere yönelebilmektedirler. Bu nedenle işletmelerin, başarılarını sürdürebilmek için yetenekli çalışanları işe almalarının yanı sıra, yetenekli çalışanları ellerinde tutma konusunda da başarılı olmak durumundadırlar. Sıkı işgücü piyasalarının olduğu bir dönemde, yeteneklerin yerini doldurmak çok zor ve çok pahalı olabilir. İyi bir çalışan ayrıldığında, şirket darbe alır. Geçmişte çalışanların elde tutulmasını yönetmek, bir rezervuarı yerinde tutan bir barajı yönetmeye benziyorsa, bugün daha çok bir nehri yönetmeye benziyor. Amaç suyun dışarı akmasını engellemek değil, yönünü ve hızını kontrol etmektir.

Yetenekleri elde tutmanın yolu çalışanların işletmeye sadık kalmalarına bağlıdır. Yöneticiler çalışanlarına karşı adil ve saygılı olduklarında, onların kişisel ihtiyaç ve isteklerini yerine getirdiklerinde ve çabalarını ödüllendirdiklerinde çalışanlar kendilerini işletmeye ait hissederler. Bu nedenle işletme yöneticileri çalışanların motivasyonunu ve bağlılığını arttırmak için kariyer fırsatları ve ödüllendirme sistemleri gibi faktörleri dikkate alıp, uygulamaya özen göstermelidir. Çalışanların başarılarını takdir etmek ve onlara roller vermek hem işletme hem de çalışanlar için değerlidir(Cappelli, 2000; Altınöz, 2018).

3. Kapasite Geliştirme Nedir?

Kapasite Geliştirme terimini anlamadan önce, kapasite teriminin ne anlama geldiğini netleştirmek önemlidir. ‘Bireylerin, organizasyonların, ağların/sektörlerin ve daha geniş sosyal sistemlerin işlevlerini yerine getirmesini ve zaman içinde kalkınma hedeflerine ulaşmasını sağlayan yetenekler, beceriler, anlayışlar, tutumlar, değerler, ilişkiler, davranışlar, motivasyonlar, kaynaklar ve koşullardır.’ Kapasite tanımındaki bu unsurlar, kapasite geliştirmenin ne olduğunu oluşturur. Yani kapasite geliştirme,

bireylerin, ekiplerin ve organizasyonların performanslarını arttırmak için bilgi, beceri ve yetkinliklerini sistematik olarak geliştirme süreci olarak ele alınmaktadır. Kapasite geliştirme süreçlerinde başarılı stratejiler, organizasyonların uzun vadeli büyümesini ve çalışanlarının yetkinliklerini artırmasını sağlayan sistematik yaklaşımlardır.

Kapasite geliştirme ve kapasite inşası terimleri oldukça esnektir; çünkü birçok farklı şeyi kapsayacak şekilde genişletilebilirler. Tarımsal araştırma ve geliştirme alanında kapasite inşası genellikle eğitim faaliyetleri ve atölye çalışmaları ile eş tutulur. Yönetim okullarında ise kapasite inşası genellikle organizasyonel gelişim anlamına gelir. Peter Morgan (1997), kapasite geliştirmeyi, bireylerin, grupların ve organizasyonların zaman içinde işlevlerini yerine getirme ve istenen sonuçları elde etme yeteneklerini geliştirme süreci olarak tanımlamıştır. Bu tanım iki önemli noktayı vurgulamaktadır: Kapasite geliştirme büyük ölçüde içsel bir büyüme ve gelişim sürecidir ve kapasite geliştirme çabaları sonuç odaklı olmalıdır.

Kapasite geliştirmenin tanımı ve anlaşılması sonuçları da etkiler. Eksik veya belirsiz tanımlar, bağlama uygun kapasite geliştirme yaklaşımları için esneklik sağlayarak tüm ortaklara fayda sağlayabilir. Ancak, terimlerin karışıklığa neden olma veya belirli aktörlere güvenilirlik sağlayarak belirli yaklaşımları, bilgi türlerini ve ideolojileri diğerlerinden ayrıcalıklı kılma riski de vardır. Bu risk, "kapasite oluşturma" ve "kapasite geliştirme"nin "moda kelimeler" hâline gelip anlamı, tartışmayı ve müzakereyi sınırladığı ve en iyi ihtimalle etkisiz, en kötü ihtimalle ise zarar verici olabilecek faaliyetlerin devamına katkıda bulunduğu durumlarda artar(Bolger, 2000; Horton, 2002; Harden ve ark., 2022).

3.1. Kapasite Geliştirmenin Hedefi Nedir?

Kapasite geliştirme hedefleri, işletmelerin mevcut iç ve dış potansiyellerini artırmak ve başarıyı uzun vadede kazanmak içindir. Bu süreçte belirlenen hedefler, hem işletme içi hem de işletme dışı boyutlarda gelişim sağlamayı amaçlamaktadır. Kapasite geliştirmenin hedefleri şunlardır:

- Çalışanların bireysel yeteneklerini artırmak ve onlara profesyonel bir gelişim sağlamak,
- Liderlerin ve yöneticilerin kapasitelerini güçlendirmek için karar verme, stratejik düşünme gibi becerilerini geliştirmek,
- Etkili iç iletişim beceri ve yöntemlerini geliştirerek çalışanlar arasında ortak bir dil oluşturmak,

- İşletmenin misyon, vizyon ve kültürünün çalışanlar tarafından benimsenmesini sağlamak,
- Küresel ve yerel yasalara uyum sağlamak ve gereklilikleri yerine getirmektir.

3.2. Kapasite Geliştirmenin Temel İlkeleri

Kapasite geliştirme, kalkınmaya yönelik bir yaklaşım olarak, bu kavrama özgü olmayan ancak çeşitli belgelerde farklı şekillerde ifade edilen bir dizi ilkeye dayanmaktadır. Örneğin, DAC'nin *21. Yüzyılı Şekillendirmek: Kalkınma İşbirliğinin Katkısı* raporu ve Dünya Bankası'nın *Kapsamlı Kalkınma Çerçevesi* bu ilkeleri vurgulamaktadır.

Kapasite geliştirme şu temel ilkelere dayanır:

- Geniş tabanlı katılım ve yerel olarak yönlendirilen bir gündem,
- Yerel kapasitelerin üzerine inşa edilmesi,
- Sürekli öğrenme ve uyarlama,
- Uzun vadeli yatırımlar,
- Karmaşık sorunları ele almak için çeşitli seviyelerde faaliyetlerin bütünleşmesi.

Bu ilkeler doğrultusunda kapasite geliştirme, işletmelerin ve bireylerin yerel dinamiklere dayalı olmasını, katılımcı ve uzun vadeli çözümler sunmasını ve karmaşık sorunlara etkili yanıt verilmesini sağlar(Bolger, 2000).

3.3. Kapasite Geliştirmenin Yöntemleri

Kapasite geliştirme yöntemleri, bir işletmenin uzun vadeli ve sürdürülebilir başarıya ulaşabilmesi için önemli görülen stratejik bir süreçtir. Bu süreç, sadece mevcut yeteneklerin optimize edilmesi için değil, aynı zamanda işletmenin gelecekteki amaçlarına ve ihtiyaçlarına göre yeni yetkinliklerin ve becerilerin kazandırılmasını da içerir. Bir işletmenin kapasitesinin geliştirilmesi, sadece bireysel becerileri artırmakla kalmaz, aynı zamanda tüm organizasyonel yapıyı daha esnek, inovatif ve daha da önemlisi verimli hâle getirir.

Kapasite geliştirme yöntemleri, işletmenin çalışan memnuniyetini sağlamak, rekabet gücünü artırmak ve verimliliği yükseltmek için temel bir faktördür. Bu faktör, yalnızca dışsal etkilere karşı dayanıklı olmayı değil, aynı zamanda içsel potansiyelin en uygun şekilde kullanılmasını da amaçlar.

Kapasite geliştirme yöntemleri bu bağlamda, insan kaynağını en iyi ve uygun şekilde yönlendirmek için bir araçtır.

Kapasite geliştirme yöntemleri, işletmenin her düzeydeki çalışanı için özelleştirilebilir. Ayrıca, her bir düzeydeki çalışan için kişisel veya profesyonel gelişim fırsatları sunulmalı ve bu fırsatlar işletmenin hedefleriyle uyumlu hâle getirilmelidir. Ek olarak, iş dünyasında hızla değişen ekonomik, toplumsal ve teknolojik gelişmeler göz önüne alınarak işletmelerin kapasite geliştirme yöntemleri dinamik olmalıdır.

- İşletmelerin kapasitesini artırmak için, çalışanların hem teknik hem de kişisel becerilerini geliştirmek amacıyla eğitim ve gelişim programları planlanır. Bu eğitim ve programlar; iletişim, liderlik, zaman yönetimi ve karar verme gibi becerileri kazandırmaya ve geliştirmeye yöneliktir.
- Deneyim sahibi olan çalışanların, daha az deneyime sahip çalışanlara yol gösterdiği mentorluk süreçleri, işletmenin kültürünü ve bilgi birikimini aktarmada önemli rol oynar.
- Çalışanların farklı departmanlarda veya farklı rollerde görev alması, onların yeni beceriler ve yetkinlikler kazanmasını sağlayarak işletmenin genel kapasitesini artırır.
- Çalışanlara yapılan geri bildirim, onların potansiyellerini en üst seviyeye çıkarabilir. Bu bağlamda, etkili geri bildirim yalnızca olumsuz davranışları düzeltmek için değil, aynı zamanda olumlu davranışları ödüllendirmek için de kullanılır.
- Çalışanların yeni teknolojilere uyum sağlamaları ve bu teknolojilerden en verimli şekilde faydalanmaları, işletmelerin kapasitesini geliştirir. Çalışanların teknoloji konusunda daha yetkin hâle gelmeleri, online eğitim platformları ve dijital teknoloji kaynakları ile sağlanabilir.

Kapasite geliştirme yöntemlerinde benimsenen bu stratejiler, yalnızca iş gücünü iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda işletmelerin değişen piyasa koşullarına hızlı bir şekilde uyum sağlamalarını sağlar.

3.4. Kapasite Geliştirmenin Çıktıları Nasıl Ölçülür?

Kapasiteyi ölçmek ve kapasite geliştirme girişimlerinin sonuçlarını değerlendirmek zordur; çünkü kapasite geliştirme genellikle bir sonuç yerine sunulan bir faaliyet olarak değerlendirilmektedir.

Çoğu kapasite geliştirme programı için etkili, aktarılabilir ve tekrarlanabilir izleme standartlarının eksikliği, değerlendirme sürecini zorlaştırır. Var olmayan, eksik, uygunsuz veya yanlış raporlama metrikleri, 'sağlayıcılar' tarafından raporlama gerekliliklerinin benimsenmesini, 'alıcılar' için uzun vadeli faydaları doğrulamaktan daha öncelikli hâle getirebilir ve bu da eşitsizlikleri sürdürebilir. Kapasite geliştirme ölçümleri genellikle 'sağlayıcılar' tarafından tamamlanan çıktıların veya gerçekleştirilen faaliyetlerin sayısıyla ilgilidir; ancak bu tür faaliyetlerin kalıcı sonuçlarının ve faydalarının ölçülmesi daha az yaygındır.

Bir çalıştaya katılan kişi sayısı gibi nicel ölçümler, kapasite geliştirme ilerlemesini veya etkinliğini tam olarak yansıtmaz. Örneğin, eğitilen kişinin sürekli mesleki gelişimini desteklemek için araçlara, kurumsal desteğe, fona, işbirlikçilere veya mentörlerine erişimi yoksa, bir eğitim kursunun kalıcı olumlu bir etkisi olmayabilir. Daha kötüsü, kapasite geliştirmenin kurumsal veya bireysel olarak olumsuz sonuçları olabilir. Örneğin:

- ✓ Eğer bir faaliyet, zaten düşük kapasitenin bulunduğu bir alanda kaynakları ve dikkati tüketiyorsa,
- ✓ Eğer bir kişi, özellikle araştırma gezileri gibi ortamlarda taciz veya ayrımcılığa maruz kalıyorsa,
- ✓ Eğer yerel olarak eğitim almış bireyler, istihdam olanaklarının yurt dışında olması nedeniyle kendi ülkelerinde kalamıyorsa.

Bu durumlar çeşitli zorluklara yol açabilir. Bu nedenle, hesap verebilirliği sağlamak ve güç suistimallerine veya kaynakların kötüye kullanılmasına yer bırakmamak için birden fazla ölçekte (bireysel, kurumsal ve ulusal) kapasite geliştirme sonuçları için sağlam ölçümler oluşturmak önemlidir(Harden ve ark., 2022).

4. Yetenek Yönetiminde Kapasite Geliştirme

Değişen eğilimler, yönetimin düzenli ve rutin işe alım sürecinden, maddi olmayan sermaye yönetimine odaklanma yönünde bir dönüşüm geçirdiğini açıkça göstermektedir. Bilgi odaklı toplumda, insan sermayesi rekabet avantajının elde edilmesinde stratejik bir kaynaktır. Çalışanların kapasite gelişimi ile yetenek yönetimi, anahtar oyuncular ve en iyi performans gösteren birkaç çalışanla tüm organizasyonel hedefe ulaşmanın en iyi yolu olduğu için birçok açıdan dikkat çekicidir. İş gücü gelişimi, ekonomik durgunluktan etkilenen sektörler gibi yaklaşan zorluklar için gereklidir; çalışanların kapasite gelişimi ile yetenek yönetimi, çalışanın

potansiyelinin katlanarak büyümesini sağlar. Kapasite geliştirme, bir değişim sürecidir ve dönüşümleri yönetmekle ilgilidir. İnsanların kapasiteleri, kurumsal kapasite ve bir toplumun kapasitesi zamanla değişir.

Yetenek yönetimi perspektifinden kapasite ve kapasite planlaması, bir kuruluşun stratejik hedeflerini karşılamak veya aşmak için ihtiyaç duyduğu iş gücü "yükünü", bunu yapabilen "kaynakların" optimum karışımıyla dengelemekle ilgilidir.

Bu küreselleşmiş dünyada, organizasyonun yeteneklerini işe alma, geliştirme ve besleme girişimi, onların ekonomideki varlığını ve yetkinliğini belirleyecektir. Yetenekli çalışanın rolü, organizasyonel büyümede dikkate değerdir ve bu anahtar oyuncular organizasyonda tutulursa, bu durum tüm ağın genişlemesine neden olur ve daha fazla eğitim, gelişim ve motivasyon ile beslenirler. Yukarıdaki tüm kanıtlar, çalışanların kapasite geliştirilmesi ile yetenek yönetiminin mevcut organizasyonlar için pazarda sürdürülebilir olmanın bir zorunluluğu olduğunu açıkça belirtmektedir(Singh, 2015).

4.1. Kapasite Geliştirmenin Yetenek Yönetimindeki Rolü

Çalışanların kapasite geliştirilmesi yoluyla yetenek yönetimi, iş stratejisine entegre edilmelidir ve örgütün tamamında günlük bir rutin olarak uygulanmalıdır. Yetenekli personeli edinmek ve elde tutmak sadece insan kaynakları departmanının işi değildir, aynı zamanda organizasyonun tüm seviyelerinde uygulanmalıdır. İş stratejisi, hat yöneticilerinin doğrudan astlarının becerilerini geliştirmekten sorumlu olması gerektiğini içermelidir. Benzer şekilde, üst düzey yöneticiler hat yöneticilerine mentorluk yapmalı ve üst düzey yöneticiler yetenekli orta düzey yöneticilerini halefiyet planları ve hızlı terfi ile elde tutmalıdır. Yetenekli çalışanlar, potansiyellerini geliştirmek için eğitilmelidirler böylece bu potansiyel, organizasyonel hedeflere ulaşmak için yönlendirilebilir.

Bilgili ve yetenekli çalışanların işletmeye dahil edilmesi, işletmeye rekabette avantaj sağlayan çok önemli bir faktördür. Anahtar oyuncu olarak nitelendirilen en iyi performans gösteren çalışanlar, piyasadaki herhangi bir durgunluğa karşı elde tutulmalıdır. İş gücü, işletmeler için en büyük varlıktır. Diğer işletmelere karşı kapasite geliştirmek zamanın gereğidir. Kuşkusuz doğru planlanmış ve uygulanmış stratejik bir kapasite geliştirme süreci, yetenek yönetimi ile başarılı sonuç verecektir(Singh, 2015).

4.2. Yetenek Yönetimi ile Kapasite Geliştirme Arasındaki İlişki

Yetenek yönetimi, organizasyonda gelişme, öğrenme ve büyüme potansiyeline sahip anahtar çalışan grubunun seçilmesi ile ilgilidir; bu nedenle yetenek yönetimi, organizasyonun gelecekteki durgunlukları başarıyla atlatmasına yardımcı olabilecek fikirleri üretebilen, tasarlayabilen ve geliştirebilen stratejik bir çalışan grubuna sahip olmayı ifade etmektedir. Üst yönetim, organizasyon boyunca yeni iş yöntemlerini teşvik etme çabalarını desteklemelidir.

Kapasite geliştirme, stratejik hedeflerini karşılamak veya aşmak için seçilen anahtar grubunun optimum seviyede tutulmasını sağlayan bir yöntemdir.

Pazarın nitelikli işgören talebi rekabet başta olmak üzere birçok nedenle elzemdir. Bu nedenle bu gereksinimleri karşılamak, herhangi bir organizasyonun ana odak noktasıdır. Bu durumda, çalışanların kapasite geliştirilmesi ile yetenek yönetimi, bu tür bir durum için bir çözüm olarak görülmektedir. Pazarın yoğun mali baskısı ve talepkar müşteriler başta olmak üzere bir organizasyonun yetenek havuzunu doldurmak için acil bir ihtiyaç yaratmaktadırlar (Singh, 2015).

5. SONUÇ

Sağlık işletmelerinde yetenek yönetimi süreci ve kapasite geliştirme, işletmelerin başarısını ve rekabet avantajını artıran kritik bir öneme sahiptir. Hızlı değişen sağlık sektörü dinamikleri, yeni yetenekleri çekme, yetenekleri geliştirme ve yetenekleri elde tutma açısından yetenek yönetim sürecini ve kapasite geliştirmeyi zorunlu kılmaktadır. İşletmeler, başarılı bir yetenek yönetim süreci uygulayarak bireylerin, işletmelerin veya sistemlerin belirledikleri hedeflere ulaşıp beceri ve kaynaklarını artırmasını sağlamaktadır. Yetenek yönetim süreci sadece mevcut ihtiyaçları karşılamakla kalmaz, gelecekteki yetenek ihtiyaçlarını da öngörmektedir. Bu bağlamda, yetenek yönetimi yalnızca bireysel performansın artırılmasıyla sınırlı kalmayıp, kurumsal verimliliğin ve hasta bakım kalitesinin iyileştirilmesine de doğrudan katkı sağlayacaktır. Sürdürülebilir kapasite olmadan, bireysel ve kurumsal potansiyel gerçekleştirilemez. Etkili kapasite geliştirme uygulanarak işletmeye çekilen yeni yetenekler sayesinde çalışan memnuniyeti artırılarak hizmet sunumundaki kalite de geliştirilecektir.

Bununla birlikte, yetenek yönetim süreçlerinin etkili bir şekilde yürütülmesi sadece yetenekli çalışanları işe almakla değil, onların eğitilmesi, geliştirilmesi, işletmeye bağlılığının artırılması ve onlara kariyer planlamalarında destek olmakla ilgilidir. Bu süreçte kapasite geliştirme ve yetenek yönetim süreci birbiriyle doğrudan ilişkilidir. Kapasite geliştirme ile çalışan bağlılığı güçlendirilerek gelecekteki insan kaynağı ihtiyacı karşılanmakta ve çalışanların hem bireysel hem de kurumsal düzeyde potansiyellerini artırması sağlanarak, sağlık işletmelerinin pazarda rekabet avantajı elde etmesine katkıda bulunmaktadır. Eğitim ve geliştirme programları, mentorluk süreçleri, geri bildirim verme, yeni teknolojiye uyum sağlama ve rotasyon uygulamaları, çalışanların gelişimini sağlayan kapasite geliştirme yöntemleri arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, sağlık sektörünün yüksek tempolu ve hızlı değişen dinamikleri göz önünde bulundurulduğunda, yetenek yönetimi ve kapasite geliştirme süreçleri, sağlık işletmelerinin sürdürülebilir başarısında ve kaliteli sağlık hizmeti sunulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu noktada çalışanların bağlılığını sağlamak ve iş gücü kaybını önlemek büyük bir önem taşımaktadır. Rekabetçi bir pazarda rekabet avantajını elde etmek ve sürdürülebilir büyümeyi sağlamak için yetenek yönetimi süreçlerinin etkin bir şekilde uygulanması ve kapasite geliştirme süreçlerinin sistematik bir biçimde yürütülmesi gerekmektedir. Günümüzde teknolojinin sağlık işletmelerinde yetenek yönetimi ve kapasite geliştirmede oynadığı rolün giderek artmakta olduğu da göz ardı edilmemelidir. Teknolojik yeniliklerin bu süreçlere entegre edilmesi, sağlık çalışanlarının yetkinliklerini sürekli geliştirmelerine ve organizasyonların uzun vadeli başarısına katkıda bulunacaktır. Sağlık işletmelerinin, yetenek yönetimi süreçlerine teknolojiyi entegre ederek verimliliklerini artırmaları ve çalışan gelişimini sürekli desteklemeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Akdemir B. (2017). Yetenek Yönetimi. (Ed. Bünyamin Akdemir), İnsan Kaynakları Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar içinde (1-35), (1. Baskı), İstanbul: Beta Basım Yayım.

Alayoğlu N. (2010). İnsan Kaynakları Yönetiminde Yeni Dönem: Yetenek Yönetimi. Ticaret ve Turizm Eğitim Fakültesi Dergisi, (1), 68-97.

Altunoğlu A, Atay H, Terlemez B. (2015). İnsan Kaynakları Bakış Açısından Yetenek Yönetimi: Bankacılık Sektörü Uygulama Örneği. Marmara Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 47-70.

Altınöz M. (2018). Yetenek Yönetiminin Algılanması Üzerine Karşılaştırmalı Bir Araştırma. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, (39), 82-95.

Ashton C, Morton L. (2005). Managing Talent for Competitive Advantage: Taking a Systemic Approach to Talent Management. Strategic HR Review, 4(5), 28–31.

Bektaş G. (2022). Sağlık Kuruluşlarında İnsan Kaynakları ve Yetenek Yönetimi. (Eds.Birkan Tapan, Başak Mendi), Sağlık Hizmetleri Yönetimi içinde (197-212), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Bektaş G, Özcan B. (2024). Sağlık İşletmelerinde Yetenek Yönetimi ve Yetenek Yönetiminde İşe Alım Stratejisi. (Eds.Hilal Aktürk, Mesut Önal), Sağlık & Bilim 2024 Güncel Tıp-III içinde (233-250), İstanbul: Efe Akademi Yayınları.

Betchoo NK. (2017). People and Talent Management Handbook-Cretaing Organizational Excellence by Identifying, Developing and Promoting Your Best People. Newyork: McGrawHill.

Bolger J. (2000). Capacity Development: Why, What and How. Canadian International Development Agency, 1(1).

Cheng CH. (2011). A Study of Critical Factors of the Job Involvement for Hotel Employees-Taking Hotels in Taiwan as an Example. International Journal of Hospitality Management, 30(4), 990-996.

Collings DG, Mellahi K. (2009). Strategic Talent Management: A Review and Research Agenda. Human Resource Management Review, 19(4), 304–313.

Çelik M. Zaim AH. (2011). Yetenek Yönetimi Yaklaşımı. İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 10(20), 33-38.

Doğan S, Demiral Ö. (2008). İnsan Kaynakları Yönetiminde Çalışanların Kendilerine Doğru Yolculuk Yöntemi: Yetenek Yönetimi, Ç.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 17(3), 145-166.

Gündüzalp S, Özan MB. (2018). Yetenek savaşlarından yetenek yönetimine. Journal of Anatolian Education Research (JAER), 2, 14-46.

Hamidi N, Saberi H, Safari M. (2014). The Effect of Talent Management on Job Satisfaction Gavarnmental Organizations. Journal of Novel Applied Science, 3(1), 100-113.

Harden-Davies H, Amon DJ, Vierros M. ve ark. (2022). Capacity development in the Ocean Decade and beyond: Key questions about meanings, motivations, pathways, and measurements. Earth System Governance, 12, https://doi.org/10.1016/j.esg.2022.100138.

Harvard Business Review. (2000). A Market-Driven Approach to Retaining Talent. (16.03.2025: https://hbr.org/2000/01/a-market-driven-approach-to-retaining-talent).

Hiltrop, J-M. (1999). ‘‘The Quest For The Best: Human Resource Practices to Attact and Retain Talent’’, European Management Journal, 17(4), 422,430

Horton D. (2002). Planning, İmplementing, and Evaluating Capacity Development. International Service for National Agricultural Research. (50).

Karadal H, Erdal Akyüz N. (2019). Stratejik İnsan Kaynakları Yönetiminde Yeni Vizyon: Yetenek Yönetimi. 4. International EMI Entrepreneurship & Social Sciences Congress (s.10351045). İstanbul: Dilkur Akademi.

Mercin L. (2005). İnsan Kaynakları Yönetimi’nin Eğitim Kurumları Açısından Gerekliliği ve Geliştirme Etkinliği. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, 4(14), 128-144.

Özer G, Aksu M. (2022). İnsan Kaynaklarında Eğitim ve Geliştirmenin İş Tatminine Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 27(4), 621-640.

Şimşek Z. (2007). İnsan Kaynaklarında Eğitim Yönetiminin Yeri ve Önemi ve Bir Uygulama, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Singh M. (2015). Talent Management by Capacity Development of the Employees. SSRN Electronic Journal, https://doi.org/10.2139/ssrn.2581401.

Stahl G, Björkman I, Farndale E. ve ark. (2012). Six Principles of Effective Global Talent Management. MIT Sloan Management Review, 53(2), 25-32.

Tiwari U, Sherivastava D. (2013). Strategies & Practicies of Talant Management & Their Impact on Employee Retention & Effectiveness. International Journal of Management, 2(4), 1-10.

Yumurtacı, A. (2014). Küreselleşen Emek Piyasalarında Yeni Bir Olgu: Yetenek Yönetimi. Yalova Sosyal Bilimler Dergisi, 187-216.

Zhang S, Bright D. (2012). Talent Definition and Talent Management Recognition in Chinese Private-Owned Enterprises. Journal of Chinese Entrepreneurship, 4(2), 143-163.

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ HASTA HAKLARINA YÖNELİK BİLGİ VE TUTUMLARI*

Ümit NALDÖKEN

- Kurum Bilgisi: Sağlık Yönetimi Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-1295-8358
- Mail: unaldoken@cumhuriyet.edu.tr

Merve DOĞAN

- Kurum Bilgisi: Sağlık Yönetimi AD, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-5035-4929
- Mail: mrv.ycyrt@gmail.com

* *Bu çalışma "Sağlık Çalışanlarının Hasta Haklarına Yönelik Bilgi ve Tutumlarının Ölçülmesi; Bir Üniversite Hastanesi Örneği" adlı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.*

GİRİŞ

Hak kavramı, tarih boyunca tartışılmış ve farklı şekillerde ortaya konulmuş bir kavramdır. Günümüzde ise hak kavramı, birçok alanda birçok tanım ile karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple hak kavramına ilişkin ortak tanımlama yapmak olası değildir. Hak kavramıyla ilgili şunlar söylenebilir:

Türk Dil Kurumuna göre (2025) hak kavramları; "Adalet", "Adaletin hukukun gerektirdiği veya birine ayırdığı şey, kazanç", "Dava veya iddiada gerçeğe uygunluk, doğruluk", "Pay", "Emek karşılığı ücret" gibi tanımlanmıştır.

"Kişilere irade kudreti tanınmak suretiyle hukuk düzeni tarafından korunan menfaattir" (Gözler, 2013).

"Hak, hukuk düzeninin kişilere tanıdığı yetkidir. Hukuk belirli bir toplumda bireylerin devletle olan ilişkilerini düzenleyen ve devletin yaptırım gücü ile uyulması zorunlu kılınan davranış kurallarının oluşturduğu düzendir. Hukukun temel kavramı olan hak da hukuk sistemlerinin özünü belirler" (Ziegen. 1996).

İnsanı diğer canlılardan ayıran belirli özellikleri vardır. İnsan " bilen, yapıp-eden, kıymetlerin sesini duyan, tavır takınan, önceden gören ve önceden tayin eden, isteyen, hür hareketleri olan, tarihi olan, idealleştiren, kendisini bir şeye veren, seven, çalışan, eğitilen, devlet kuran, inanan, sanat ve tekniğin yardımcısı olan, konuşan bir yapıya sahip varlıktır" (Mengüşoğlu, 2017).

İnsan hakları da yukarıda belirtilen insanı diğer canlılardan ayıran özelliklerini korumayı talep eder. İnsan ve hak sözcüklerinin birleşiminden oluşan insan hakları kavramı ile ilgili bu zamana kadar net bir tanım ortaya konmamasına rağmen çeşitli görüşlerde farklı tanımlar yapılmıştır. "*İnsan hakları Devlet tarafından bilinsin veya bilinmesin, Anayasa ile güvence altına alınsın veya alınmasın, kişilerin, toplulukların, yurttaşların veya yurttaş olmayanların kısacası tüm insanların kullanacağı bütün hak ve özgürlükleri içerir. Bundan dolayıdır ki insan hakları kavramında esas vurgu insan sözcüğü üzerinedir. Bir kimsenin başka hiçbir özelliğine bakılmaksızın, sadece insan olması nedeniyle sahip olması gereken haklar insan hakları kavramı ile ifade edilmektedir"*(Uygun, 1996).

Flowers'a göre ise insan hakları; insanların oluş sebebinden dolayı, dünyaya ilk geldikleri andan itibaren sahip oldukları haklardır. Bu haklar, her

ne olursa olsun alınamaz, devredilemez ve kaybedilemezdir. Önemine göre sıralanmazlar. Birbirlerine bağımlı şekildedirler (Gövercin, 2013).

Hasta haklarına genel anlamda bakıldığı zaman, bireylerin eski sağlıklı hallerine en kısa zamanda ve en iyi halde ulaşmasıdır, bu durum söz konusu değil ise hastalığın ortaya çıktığı haldeki kısıtlamalardan kurtulma, oluşan her türlü hastalık ve sakatlık durumuna karşı yaşam kalite seviyesini en yüksek dereceye ulaştırma hakkıdır (Aydıner, 2006).

Hasta hakları temel olarak insan haklarının ve değerlerinin sağlık hizmetlerine uygulanmasını ifade etmekte ve dayanağını insan haklarıyla ilgili temel belgelerden almaktadır ve sağlık hizmetlerine uyarlanması da insan haklarına dayanmaktadır. İnsan haklarına da bakıldığında üç kuşaktan oluşmaktadır ve hasta hakları üçüncü kuşakta yer almaktadır (Arslan, 2010).

Sağlık hizmetleri günümüzde iktisadi yapıların farklılaşmasıyla ortaya çıkan değişikliklerden etkilenmiş ve hasta hakları kavramı da bu bağlamda daha da önemli hale gelmiştir. Değişen ve gelişen pazar koşullarıyla birlikte sağlık hizmetlerine olan ihtiyaç artmaya başlamıştır, bu artış hasta haklarından yararlanmayı da olumlu yönden etkilemiştir (Tengilimoğlu vd., 2012).

Hasta hakları sadece hasta ile ilişkilendirilemez aynı zamanda sağlık personelinin hak ve yükümlülüklerini de ortaya koymuştur. Bu sebepledir ki; hasta hakları kavramı, sağlık personeline karşı bir kavram olarak görülmemelidir (Hakeri, 2015). Teke ve arkadaşları ise, hasta haklarını; "*Kaliteli sağlık hizmeti sunumuna olanak sağlayacak daha iyi bir ortamın hazırlanması için hasta, hastane personeli ve hastane yönetiminin birlikte sahip çıkması gereken haklar*'' olarak tanımlamışlardır. Baktığımız zaman hasta hakları hem hizmet sunanlara hem de hizmet alanlara görev ve sorumluluk yüklemektedir. Bunlara ek olarak da sağlık yöneticilerinin bazı tedbir ve önlemler alması gerekmektedir; sağlık sistemini düzenlemek, aksaklıkların önüne geçmek, sorunları gidermek vs. Sağlık hizmeti bir ekip hizmetidir. Hizmet veren grup da, hizmeti alan grup da aynı amaca ulaşmak için çaba sarf ederler. Her iki tarafın ortak katılımı ve çabaları ile sağlık hizmetlerinin kalitesi ve verimliliği artırılabilir (Balcı, 2013).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, hastane çalışanlarının hasta haklarına yönelik bilgi ve tutumlarının ölçülmesi amacıyla Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesinde yapılmış kesitsel ve tanımlayıcı bir alan araştırmasıdır.

Araştırmanın evrenini Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi çalışanları oluşturmaktadır. Anketin uygulandığı tarihlerde hastanede 1561 kişi çalışmaktadır. Örneklem ise bu tarihler arasında hastanede çalışmakta olup araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve istatistiksel olarak evreni temsil etme kabiliyetine sahip olan 312 çalışandan oluşmaktadır.

Araştırmada veri toplama amacıyla anket uygulanmıştır. Anket soruları hazırlanırken "Özel Hastane Çalışanlarının Hasta Haklarına Yönelik Bilgi ve Tutumlarının Ölçülmesi" isimli yüksek lisans tezi faydalanılmış (Yüce, 2018) ve izin alınmıştır. Anket formu üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde, doğum yılı, cinsiyet, medeni durum, kurumda çalışılan yıl, eğitim durumu gibi demografik ve mesleki bilgiler alınmıştır. İkinci bölümde, çalışanların hasta haklarına yönelik bilgi düzeylerini ölçülmesi amaçlı sorulardan oluşmaktadır. Doğru, yanlış ve bilmiyorum ifadeleri ile değerlendirilecektir. Sorular hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak, olumlu ve olumsuz ifadeler kullanılarak hazırlanmış ve doğru cevap olarak kabul edilen ve bu yönde cevaplayanlara 1 puan verilmiştir. Üçüncü bölüm, çalışanların hasta haklarına ilişkin tutumlarını ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. 5'li likert anketi tekniğiyle ve yine hasta hakları yönetmeliği temel alınarak hazırlanmış bilgilerden oluşmaktadır.

Verilerin değerlendirilmesinde IMB SPSS 22 programı kullanılmıştır. Bu veriler çözümlenirken frekans, yüzde gibi istatistiklerden faydalanılmıştır. Bilgi düzeyi ve tutum düzeyi sorularının güvenilirliğini ölçmek için Cronbach's Alpha testi kullanılmıştır. Bunun sonrasında likert ölçekli sorular için normallik testi uygulanmış ve Skewness ile Kurtosis değerleri -1.5 ile +1.5 aralığında çıkmıştır. Buna bağlı olarak demografik ve kategorik değişkenlere göre farklılıkları tespit edebilmek için parametrik test olan bağımsız t testi iki değişkenli verilere ve ANOVA testi ikiden fazla değişkene sahip verilere uygulanmıştır.

Veri toplama aracı olan anketler uygulanmadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan araştırmanın "etik kurul onayı" alınmıştır.

BULGULAR

1. Demografik Özelliklere Göre Bulgular

Tablo 1.'de araştırmaya katılan çalışanların demografik özelliklerine göre dağılımı belirlenmiştir.

Tablo 1. Demografik değişikliklere göre dağılım

		n	%
CİNSİYET	Kadın	185	59,3
	Erkek	127	40,7
YAŞ	50+	20	6,4
	41-50	120	38,5
	31-40	104	33,3
	20-30	68	21,8
MESLEK	Bilgisayar İşletmeni	24	7,7
	Biyolog	7	2,3
	Büro Memuru	65	20,8
	Diğer	11	3,5
	Güvenlik Görevlisi	26	8,3
	Hemşire	76	24,4
	Sekreter	41	13,1
	Tekniker	42	13,5
	Temizlik Görevlisi	20	6,4
MEDENİ DURUM	Evli	219	70,2
	Bekâr	93	29,8
SAĞLIK SEKTÖRÜNDE ÇALIŞMA SÜRESİ	1 yıldan az	10	3,2
	1-2 yıl	27	8,7
	3-4 yıl	32	10,3
	5-10 yıl	59	18,9
	10 yıldan fazla	184	59,0
KURUMDA ÇALIŞMA SÜRESİ	1 yıldan az	16	5,1
	1-2 yıl	27	8,7
	3-4 yıl	30	9,6
	5-10 yıl	72	23,1
	10 yıldan fazla	167	53,5
EĞİTİM	Lise	89	28,5
	Ön lisans	60	19,3
	Lisans	117	37,5
	Y.Lisans/Doktora	46	14,7
HASTA HAKLARI KONUSUNDA EĞİTİM ALDINIZ MI?	Hiç Eğitim Almadım Almadım	47	15,1
	1 Kez Eğitim Aldım	96	30,8
	2 Kez Eğitim Aldım	61	19,5
	3(+) Kez Eğitim Adım	108	34,6
EĞİTİMİ NEREDE ALDINIZ?	Ortaöğretim Sürecinde	4	1,3
	Yükseköğretim Sürecinde	55	17,6
	Çalıştığım Kurumda	193	61,9
	Sertifika Programında	13	4,2

Araştırmaya katılan çalışanların %59,3'ü kadın, %38,5'i 41-50 yaş aralığında, %24,4'ü hemşire, %70,2 evli, %53,5'i kurumda 10 yıldan fazla çalışan, %37,5'i lisans mezunu, %15,1'i hiç eğitim almamış, %34,6'sı 3+ kez eğitim almış, bu eğitimlerin %61,9'u çalıştığı kurumda, %4,2 ise sertifika almıştır. Hiç eğitim almayanlar ise %15,1'dir.

2.Anket Sorularının Güvenilirlik Analizi

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik bilgi ve tutumlarının ölçülmesi için 25 tane soru sorulmuştur.

Ankete katılan çalışanlara hasta haklarına yönelik bilgi düzeyini ölçmek amacıyla 10 adet soru sorulmuştur. Sorulara doğru cevap için 1 puan, yanlış ve bilmiyorum cevapları için ise 0 puan verilmiştir. Hesaplanan Cronbach's Alpha değeri 0.767'dir, bu da toplanan verilerin güvenilir olduğunu göstermektedir.

Ankete katılan çalışanlara hasta haklarıyla ilgili tutumları ölçmek için 15 adet soru sorulmuştur. Bu tutumlarını ölçen sorular 1-5 arası kodlanmıştır. Bu kodlar şu şekildedir:

1- Kesinlikle Katılmıyorum
2- Katılmıyorum
3- Kısmen Katılıyorum
4- Katılıyorum
5- Tamamen Katılıyorum

Cronbach's Alpha güvenilirlik analizine göre bu değer 0,797 çıkmıştır, bu da toplanan verilerin güvenilir olduğunu göstermektedir. Güvenilirlik analizi sonuçları Tablo2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Güvenilirlik analizi

Bilgi Düzeyi Soruları Cronbach's Alpha Değeri	Öge Sayısı
0,767	10
Tutum Düzeyi Soruları Cronbach'sAlpha Değeri	Öge Sayısı
0,797	15

3. Hasta Haklarına Yönelik Bilgi Düzeyinin Mesleklere Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının mesleklere göre test istatistikleri Tablo 3.'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin mesleklere göre karşılaştırması

Meslekler	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
Bilgisayar İşletmeni[1]	24	9,00	1,216	4,626	0,002*	1-5 p = 0,044* 1-9 p = 0,016* 3-9 p = 0,038* 5-6 p = 0,010* 6-9 p = 0,001* 8-9 p = 0,003*
Biyolog[2]	7	9,00	0,577			
Büro Memuru[3]	65	8,57	2,158			
Diğer[4]	11	7,73	1,272			
Güvenlik Görevlisi[5]	26	7,35	1,896			
Hemşire[6]	76	9,07	1,427			
Sekreter[7]	41	8,61	1,787			
Tekniker[8]	42	9,02	1,645			
Temizlik G.[9]	20	7,05	3,252			
Toplam	**312**	**8,57**	**1,930**			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların hastanedeki görevlerine göre hasta hakları bilgi puanları değerlendirildiğinde; bilgisayar işletmenleri 9.0±1.22, biyologlar 9.0±0.8, büro memurları 8.6±2.16, diğer yardımcı hastane personeli (mühendis, paramedik, araştırma görevlisi, diyetisten) 7.7±1.27, güvenlik görevlileri 7.4±1.90, hemşireler 9.1±1.43, sekreterler 8.6±1.79, teknikerler 9.0±1.65 ve temizlik görevlileri 7.1±3.25 puan almışlardır. Çalışanların hastanedeki görevlerine göre bilgi puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testi sonuçlarına göre;

- Bilgisayar işletmenlerinin hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri güvenlik görevlileri ve temizlik görevlilerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.
- Büro memurlarının hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri temizlik görevlilerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.
- Hemşirelerin hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri güvenlik görevlileri ve temizlik görevlilerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.
- Teknikerlerin hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri temizlik görevlilerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.

4. Hasta Haklarına Yönelik Tutumların Mesleklere Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik tutumun ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının mesleklere göre test istatistikleri Tablo 4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hasta haklarına yönelik tutumların mesleklere göre karşılaştırması

Meslekler	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
Bilgisayar İşletmeni[1]	24	2,997	0,2769	7,723	0,049	2-3 p = 0,043* 2-5 p = 0,031* 2-9 p = 0,003* 3-6 p = 0,003* 5-6 p = 0,000* 6-7 p = 0,001* 6-9 p = 0,000* 6-8 p = 0,034*
Biyolog[2]	7	2,590	0,7174			
Büro Memuru[3]	65	3,286	0,4870			
Diğer[4]	11	3,212	0,3733			
Güvenlik Görevlisi[5]	26	3,361	0,5552			
Hemşire[6]	76	2,764	0,6512			
Sekreter[7]	41	3,232	0,7077			
Tekniker[8]	42	3,109	0,3295			
Temizlik G.[9]	20	3,503	0,5817			
Toplam	**312**	**3,108**	**0,5965**			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların hastanedeki görevlerine göre hasta haklarına yönelik tutum puanları değerlendirildiğinde; bilgisayar işletmenleri 2.9±0.28, biyologlar 2.6±0.72, büro memurları 3.3±0.49, diğer yardımcı hastane personeli (mühendis, paramedik, araştırma görevlisi, diyetisten) 3.2±0.37, güvenlik görevlileri 3.4±0.56, hemşireler 2.8±0.65, sekreterler 3.2±0.71, teknikerler 3.1±0.33 ve temizlik görevlileri 3.5±0.58 puan almışlardır. Çalışanların hastanedeki görevlerine göre tutum puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testine göre;

- Biyologların hasta haklarına yönelik tutumları büro memurları, güvenlik görevlileri ve temizlik görevlilerinden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde azdır.
- Büro memurlarının hasta haklarına yönelik tutumları hemşirelerden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.

➢ Güvenlik görevlilerinin hasta haklarına yönelik tutumları hemşirelerden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.

➢ Hemşirelerin hasta haklarına yönelik tutumları sekreterler, temizlik görevlileri ve teknikerlerden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde azdır.

5. Hasta Haklarına Yönelik Tutumların Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik tutumlarının ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının yaş farkına göre test istatistikleri Tablo 5.'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta haklarına yönelik tutumların yaş gruplarına göre karşılaştırması

Yaş Grupları	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
50+[1]	20	3,213	0,8359	4,543	0,004	2-4 p =0,046* 3-4 p = 0,002*
41-50[2]	120	3,122	0,4219			
31-40[3]	104	3,214	0,4754			
20-30[4]	68	2,889	0,8478			
Toplam	312	3,108	0,5963			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların yaş gruplarına göre hasta haklarına yönelik tutum puanları değerlendirildiğinde; 50'den büyük yaş grubundakiler 3.2±0.84, 41-50 yaş grubundakiler 3.1±0.42, 31-40 yaş grubundakiler 3.2±0.48 ve 20-30 yaş grubundakiler 2.9±0.85 puan almışlardır. Çalışanların yaş gruplarına göre tutum puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testine göre;

➢ 41-50 yaş aralığındaki çalışanların hasta haklarına yönelik tutumları 20-30 yaş aralığındaki çalışanlardan istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.

➢ 31-40 yaş aralığındaki çalışanların hasta haklarına yönelik tutumları 20-30 yaş aralığındaki çalışanlardan istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.

6. Hasta Haklarına Yönelik Bilgi Düzeyinin Eğitim Durumuna Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının eğitim durumlarına göre test istatistikleri Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin eğitim durumlarına göre karşılaştırması

Eğitim Durumu	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
Lise[1]	89	8,01	1,980	7,708	0,000	1-3 p = 0,007* 1-4 p = 0,000*
Ön lisans[2]	60	8,17	2,688			
Lisans[3]	117	8,87	1,540			
Lisansüstü[4]	46	9,41	0,832			
Toplam	312	8,57	1,930			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların eğitim durumlarına göre hasta hakları bilgi puanları değerlendirildiğinde; lise mezunları 8.0±1.98, ön lisans mezunları 8.2±2.69, lisans mezunları 8.9±1.54 ve lisansüstü eğitim alanlar ise 9.4±0.83 puan almışlardır. Çalışanların eğitim durumlarına göre bilgi puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testi sonuçlarına göre;

- Lise mezunlarının hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri lisans mezunları ve lisansüstü eğitim alanlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azdır.

7. Hasta Haklarına Yönelik Tutumların Eğitim Durumuna Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik tutumlarının ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının eğitim durumlarına göre test istatistikleri Tablo 7.'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta haklarına yönelik tutumların eğitim durumlarına göre karşılaştırması

Eğitim Durumu	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
Lise[1]	89	3,26	0,764	3,728	0,009	1-3 p = 0,011*
Ön lisans[2]	60	3,16	0,615			
Lisans[3]	117	2,99	0,442			
Lisansüstü[4]	46	3,02	0,481			
Toplam	312	3,11	0,596			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların eğitim durumlarına göre hasta haklarına yönelik tutum puanları değerlendirildiğinde; lise mezunları 3.3±0.76, ön lisans

mezunları 3.2±0.62, lisans mezunları 2.9±0.44 ve lisansüstü eğitim alanlar ise 3.0±0.48 puan almışlardır. Çalışanların eğitim durumlarına göre tutum puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testi sonuçlarına göre;

- Lise mezunlarının hasta haklarına yönelik tutumları lisans mezunlarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazladır.

8. Hasta Haklarına Yönelik Bilgi Düzeyinin Hasta Haklarıyla İlgili Eğitim Alma Durumuna Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik bilgi düzeylerinin ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının hasta haklarıyla ilgili eğitim almaları durumlarına göre test istatistikleri Tablo 8.'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin hasta haklarıyla ilgili eğitim alma durumuna göre karşılaştırması

Eğitim Durumu	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
Hiç Eğitim[1] Almadım	47	7,40	3,693	9,914	0,000	1-2 p = 0,000* 1-4 p = 0,000*
1 Kez Eğitim Aldım[2]	96	8,94	1,450			
2 Kez Eğitim Aldım[3]	61	8,20	1,249			
3+ Kez Eğitim Adım[4]	108	8,96	1,127			
Toplam	312	8,57	1,930			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların hasta haklarıyla ilgili eğitim durumlarına göre hasta hakları bilgi puanları değerlendirildiğinde; hiç eğitim almayanlar 7.4±3.69, bir kez eğitim alanlar 8.9±1.45, iki kez eğitim alanlar 8.2±1.25 ve üç ve daha fazla kez eğitim alanlar ise 8.9±1.13 puan almışlardır. Çalışanların hasta haklarıyla ilgili eğitim alma durumlarına göre bilgi puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testi sonuçlarına göre;

➢ Hiç eğitim almayanların hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri bir kez eğitim alanlar ile üç kez ve daha fazla eğitim alanlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azdır.

9. Hasta Haklarına Yönelik Bilgi Düzeyinin Kurumda Çalışma Süresine Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların kurumda çalıştıkları yıla göre bilgi düzeylerinin ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının hasta haklarıyla ilgili eğitim almaları durumlarına göre test istatistikleri Tablo 9.'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin kurumda çalıştıkları hizmet yılına göre karşılaştırması

Kurumdaki Hizmet Yılı	N	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
1 yıldan az[1]	10	6,60	3,658	3,617	0,007	1-4 p = 0,039* 1-5 p = 0,004*
1-3 yıl[2]	27	8,22	2,665			
3-5 yıl[3]	32	8,47	2,462			
5-10 yıl[4]	59	8,44	2,103			
10 yıldan fazla[5]	184	8,79	1,396			
Toplam	312	8,57	1,930			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların kurumda çalışma sürelerine göre hasta hakları bilgi puanları değerlendirildiğinde; bir yıldan az çalışanlar 6.6±3.66, 1-3 yıl arası çalışanlar 8.2±2.67, 3-5 yıl arası çalışanlar 8.5±2.46, 5-10 yıl arası çalışanlar 8.4±2.10 ve 10 yıldan fazla çalışanlar ise 8.8±1.39 puan almışlardır. Çalışanların kurumda çalışma sürelerine göre bilgi puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testi sonuçlarına göre;

➢ Bir yıldan az çalışanların hasta haklarına yönelik bilgi düzeyleri 5-10 yıl arası çalışanlar ve 10 yıldan fazla çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azdır.

10. Hasta Haklarına Yönelik Tutumların Kurumda Çalışma Süresine Göre Karşılaştırması

Ankete katılan çalışanların hasta haklarına yönelik tutumlarının ölçülmesi için sorulara verilen cevapların ortalamalarının kurumda çalıştıkları hizmet yılına göre test istatistikleri Tablo 10.'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta haklarına yönelik tutumların kurumda çalıştıkları hizmet yılına göre karşılaştırması

Kurumdaki Hizmet Yılı	N	Ortalama	Std. Sapma	F	Sig.	Post Hoc
1 yıldan az[1]	10	2,586	0,9603	3,615	0,007	1-4 p = 0,047* 1-5 p = 0,010*
1-3 yıl[2]	27	2,913	0,8830			
3-5 yıl[3]	32	3,174	0,6062			
5-10 yıl[4]	59	3,244	0,5631			
10 yıldan fazla[5]	184	3,109	0,5081			
Toplam	312	3,108	0,5963			

*p<0,05 anlamlı farklılık

Çalışmaya katılanların kurumda çalışma sürelerine göre hasta haklarına yönelik tutum puanları değerlendirildiğinde; bir yıldan az çalışanlar 2.6±0.96, 1-3 yıl arası çalışanlar 2.9±0.88, 3-5 yıl arası çalışanlar 3.2±0.61, 5-10 yıl arası çalışanlar 3.2±0.56 ve 10 yıldan fazla çalışanlar ise 3.1±0.51 puan almışlardır. Çalışanların kurumda çalışma sürelerine göre tutum puanları arasında anlamlı farklılık vardır.

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc testi sonuçlarına göre;

- Bir yıldan az çalışanların hasta haklarına yönelik tutum düzeyleri 5-10 yıl arası çalışanlar ve 10 yıldan fazla çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azdır.

TARTIŞMA

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Uygulama Hastanesinde çalışan personellerin hasta haklarına yönelik bilgi ve tutumlarının demografik özelliklere göre incelenmesi amacıyla yapılmış olup çalışmada elde edilen bulgular bu bölümde mevcut literatür çerçevesinde tartışılacaktır.

Katılımcıların profilleri incelendiğinde; çoğunluğu 41-50 yaş aralığında olanlar (38,5), hemşireler (%24,4), evli (%70,2), 3(+) kez eğitim almış (%34,6), kurumda çalışma süresi 10 yıl ve üzeri olan (53,5), lisans mezunu (%37,5) ve kadınlar (59,3) oluşturmaktadır.

Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyi anketinde sorulan sorulara karşılık verilen doğru cevaplar için 1, yanlış ve bilmiyorum cevapları içinse 0 puan verilmiştir. Katılımcının bütün soruları doğru bilmesi halinde alacağı puan toplamı 10'dur. 312 kişinin verdiği ortalama cevap puanı 8,570'dir. Bu değer hemşireler grubunda 9,077, büro memurları grubunda 8,560 , teknikerler grubunda 9,023 , sekreterler grubunda 8,609, bilgisayar işletmenleri grubunda 9 , temizlik görevlileri grubunda 7,05 , biyologlar grubunda 9 , güvenlik görevlileri grubunda 7,66 ve diğer katılımcıların grubunda ise 7,66 'dır. Bu bulgulara bakıldığında hasta haklarına ilişkin bilgi düzeyinin en yüksek olduğu meslek grubu olarak hemşireler gösterebilir.

Saraç (2019) tarafından yapılan çalışmada da meslek grupları arasında bilgi puan ortalaması açısından doktor ve ebe, hemşire, ebe-hemşire grubunun benzer ölçek oranlarda yüksek olduğu bulunmuştur.

Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyi anketine verilen cevaplar incelendiğinde doğru cevaplama oranı en yüksek olan "Sağlık hizmetlerinden faydalanma hakkı adalet ve hakkaniyet ilkeleri çerçevesinde her kişiye verilmelidir." ifadesidir. Hasta Hakları Yönetmeliğinin 6. maddesinde belirtildiği üzere doğru cevap olarak kabul edilmiş ve bu yönde cevaplayanlara 1 puan verilmiştir. İfadeye verilen toplam cevap puanı 296 olup %94,8 'dir. Bu ifadeye yanlış cevap veren çalışanlara bakıldığında %43,75' i 20-30 yaş aralığında olan çalışanlar (ortalama 8,57) oluşturmaktadır. Oranlar arasında büyük çoğunluk olmayıp birbirine yakın değerler olduğunu görülmektedir. Bu sonuç Yüce (2018) tarafından yapılan özel hastane çalışanlarının hasta haklarına ilişkin bilgi düzeyini ölçme çalışmasıyla farklılık göstermektedir. Yüce (2018) tarafından yapılan çalışmanın sonucunun farklı oluş sebebi olarak özel hastane ve üniversite hastanesi farkı olması düşünülmektedir.

Akabinde en çok yanlış cevaplanan ise "Tıbbi işlemlerde hastaya önce yeterli bilgi verilmeden rızası alınabilir." ifadesidir. Hasta Hakları Yönetmeliğinin 31. maddesine "Rıza alınırken hastanın veya kanuni temsilcisinin tıbbi müdahalenin konusu ve sonuçları hakkında bilgilendirilip aydınlatılması esastır." bakıldığında sorulan ifadenin yanlış olduğunu görülmektedir ve toplam cevabın 0 puan olması gerekirken 106 puan olup

%33,9'dur. Bu ifadede en çok yanlış cevap veren meslek grubuna bakıldığında ise %76,9 ile güvenlik görevlileridir. "Ankete katılım sağlayanların hasta haklarındaki bilgileri meslek türüne göre değişiklik göstermektedir" şeklinde kabul edilen hipotezi doğrular niteliktedir.

Hasta haklarına yönelik tutum anketine katılımcılara 5'li likert uygulanmıştır. 15 ifade sorulmuştur. Tüm katılımcıların tutum ortalaması 3,108 çıkmıştır. Meslekler arası bakıldığında en düşük tutum ortalamasının 2,764 puan ile hemşirelere ait olduğu görülmektedir. Hasta haklarına ilişkin bilgi düzeyinin en yüksek olduğu meslek hemşireler olmasına karşın en düşük tutum puanını hemşireler almıştır.

Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin alınan eğitimle doğru orantılı olarak arttığını görülmektedir fakat hasta haklarına yönelik tutumun alınan eğitimlere doğru orantılı olarak artmamaktadır. Bu da davranışların değişip geliştirilmesinde eğitimin tek başına katkı sağlamadığını göstermektedir.

Balcı (2013) tarafından yapılan çalışmada ise hasta haklarına yönelik en düşük tutum puanının 2,876 ile doktorlara ait olduğu görülmektedir. Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin en yüksek olduğu gruplar da idareciler ve doktorlardır.

Hem yapılan bu çalışmada hem de Balcı (2013) tarafından yapılan çalışmada görülmektedir ki bilgi düzeyinin tutuma etkisi yoktur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sonuçlar

Sivas il merkezinde bulunan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesinde çalışan ve araştırmaya katılan 312 hastane çalışanı ile gerçekleştirilen bu çalışmada hastalarla birebir iletişim halinde olan sağlık çalışanlarının hasta haklarına yönelik bilgi ve tutumları ölçülmüştür. Demorafik faktörler ve diğer değişkenler göz önüne alınarak karşılaştırılmalar yapılmıştır.

Araştırmanın sonucunda hasta haklarına yönelik bilgi düzeyinin yüksek olduğu meslek gruplarında tutumun düşük olduğu görülmektedir. Bilgi ve tutum arasındaki bu ilişkinin düşük olmasının sebebi hastane çalışanlarının iş yükünün fazla olması, uzun mesai saatleri, ücret düşüklüğünün motivasyona olumsuz etkisi ve son zamanlarda sağlık terörü olarak anılan sağlıkta şiddet olayları çalışanların isteklerinin azalması olabilir.

Çalışanların öğrenim düzeylerine bakıldığında da ayn durumla karşılaşılmaktadır. Hasta haklarına yönelik bilgi düzeyi en düşük grup 8,01 puan ile lise mezunları olup buna karşılık hasta haklarına yönelik tutumun en yüksek ortalaması da 3,256 puan ile yine lise mezunlarıdır. Öğrenim düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında lise mezunları ile lisans mezunları arasında tutum bakımından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tutum puanı en düşük olanlar (2,999) lisans mezunlarıdır. Bilgi seviyesinin düşük olmasına rağmen lise mezunu çalışanlar hasta hakları konusunda daha duyarlıdır.

Yaş farkına gore yapılan değerlendirmede en düşük bilgi düzeyi (8,15) ve tutum (2,889 puan) 21-30 yaş grubuna aittir. En yüksek bilgi düzeyi (8,76) ve tutum (3,214 puan) ise 31-40 yaş grubundadır. Bunun sebebi mesleğe yeni başlayan genç çalışanların bilgi birikimi ve tecrübesi olmamasıdır denilebilir.

Çalışmaya katılanların kurumdaki görev yıllarına göre bilgi ve tutum düzeyleri karşılaştırılacak olursa; en düşük bilgi (6,60) ve tutum (2,58 puan) 1 yıldan az çalışanlara aittir. En yüksek bilgi düzeyi 8,79 puanla 10+ yıl çalışanların, en yüksek tutum puanı ise 5-10 yılları arası çalışanlarındır. Bu sonuç da tıpkı yaş farkı kıyaslamasındaki sonuca bağlıdır. Çalışanların deneyimsiz olması bilgi ve tutumu etkiler denilebilir.

Hasta hakları konusunda eğitim alma durumlarına bakıldığnda da bilgi düzeyi en düşük (7,40) grup hiç eğitim almayanlardır. En yüksek bilgi düzeyi de 8,96 puan ile 3+ kez eğitim alandır. Fakat tutumlara bakıldığı zaman en yüksek puan grubu 3,099 ile hiç eğitim almayanlardır. Çalışanların hasta hakları konusunda eğitim alma bilgi ve tutum puanları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Çalışmaya katılanların büyük kısmı (%61,9) hasta hakları konusunda eğitimi çalıştıkları kurumdan aldığını belirtmiştir.

Bu araştırmada cinsiyet ve medeni durum gruplarına yapılan değerlendirmede, bilgi ve tutum puanları açısından anlamlı bir fark söz konusu değildir.

2. Öneriler

Çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdaki öneriler yapılmıştır:

Genel olarak hasta haklarına yönelik bilgi düzeyi ile tutum arasında güçlü bir ilişki bulunmamıştır. Bu bağlamda hastanedeki hasta hakları birimi aktif şekilde çalışıp hastaların istek ve şikâyetlerini değerlendirip bu yönde hastane çalışanlarına eğitim, seminer, konferanslar verilmesi hasta haklarına yönelik tutum puanını artırabilir.

- Çalışmaya doktorlar ve hastaların da eklenerek çalışmanın örneklem grubu genişletilebilir.
- Hasta haklarına yönelik tutum anketine daha açık ve anlaşılır sorular eklenebilir.
- Araştırma sadece Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesinde çalışan personele uygulanmıştır. Çalışmaya özel, devlet ve diğer üniversite hastaneleri de dahil ederek kıyaslama yapılabilir.

KAYNAKLAR

Arslan E.,(2010). Türkiye'de Hasta Hakları, Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi, İstanbul.

Aydıner, A.H.(2006). Bursa'daki Hekimlerin Hasta Haklarına Yaklaşımı. TUT, Bursa, Uludağ Üniversitesi.

Balcı, Ü.,(2013). Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi Çalışanlarının Hasta Haklarına Yönelik Bilgi Düzeyi İle Hasta Haklarına Yönelik Tutumlarının Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi, İstanbul.

Gövercin, G., (2013). İnsan Hakları Alanında Çalışan Sivil Toplum Kuruluşlarının Demokrasi Ve İnsan Hakları Eğitimine Katkısı, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.

Gözler, K., (2013). Hukukun Temel Kavramları, Ekin Yayınevi, Bursa.

Hakeri, H., (2015). Tıp Hukuku, Seçkin Yayıncılık, Ankara.

Mengüşoğlu, T., (2017). İnsan Felsefesi, Doğu Batı Yayınları , İstanbul.

Saraç, A., (2019). Trabzon İl Merkezinde Birinci Basamakta Çalışan Sağlık Personelinin Hasta Hakları, Hasta Güvenliği ve Kendi Hakları Hakkındaki Bilgi ve Tutumları, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

Tengilimoğlu, D., vd, (2012). Sağlık İşletmeleri Yönetimi, Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Türk Dil Kurumu Sözlükleri İnternet Sitesi, (2025), http://www.sozluk.gov.tr/ , Erişim: 16.03.2025.

Uygun, O., (1996), Türkiye'de Demokrasi ve İnsan Hakları. TODAİE, Ankara.

Yüce, İ., (2018). Özel Hastane Çalışanlarının Hasta Haklarına Yönelik Bilgi Ve Tutumlarının Ölçülmesi, Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi, İstanbul.